

RoActemra® (tocilizumab)
w leczeniu
olbrzymiokomórkowego zapalenia
tętnic (GCA) - analiza ekonomiczna

Instytut Arcana

Ul. Plk. S. Dąbka 8

30-732 Kraków

Tel./Fax: +48 12 26 36 038

www.inar.pl

Kraków, listopad 2017



SPIS TREŚCI

Spis Treści	2
Lista osób zaangażowanych w opracowanie analizy.....	4
Indeks skrótów.....	5
Streszczenie	6
1. Analiza ekonomiczna	9
1.1. Metodyka	9
1.1.1. Cel analizy.....	9
1.1.2. Zdefiniowanie problemu decyzyjnego	9
1.1.2.1. Populacja	9
1.1.2.2. Interwencja.....	10
1.1.2.3. Komparator	10
1.1.2.4. Wyniki zdrowotne	11
1.1.3. Zdefiniowanie strategii analitycznej.....	11
1.1.4. Perspektywa	11
1.1.5. Horyzont czasowy.....	11
1.1.6. Dyskontowanie	11
1.1.7. Technika analityczna	12
1.1.7.1. Wybór techniki analitycznej	12
1.1.7.2. Analiza wrażliwości.....	12
1.1.7.3. Walidacja wewnętrzna modelu	12
1.1.7.4. Walidacja konwergencji.....	12
1.1.7.5. Walidacja zewnętrzna	12
1.2. Model decyzyjny.....	13
1.2.1. Założenia modelu.....	16
1.2.2. Charakterystyka wyjściowa pacjentów.....	17
1.2.3. Prawdopodobieństwa zdarzeń	18
1.2.3.1. Ryzyko wystąpienia zaostrzenia (nawrotu) choroby	18
1.2.3.2. Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych	21
1.2.3.3. Ryzyko zgonu	22
1.2.4. Użyteczności	22
1.2.5. Koszty.....	25
1.2.5.1. Koszt produktu leczniczego RoActemra®	26
1.2.5.2. Koszt prednizonu	27
1.2.5.3. Koszt podania tocilizumabu oraz prednizonu	31
1.2.5.4. Koszty jednostkowe pozostałych świadczeń uwzględnionych w analizie	31
1.2.5.5. Koszt diagnostyki i monitorowania terapii	33
1.2.5.6. Koszty leczenia zaostrzeń choroby	36
1.2.5.7. Koszty leczenia powikłań związanych z zaostrzeniami	38
1.2.5.8. Koszty leczenia powikłań związanych z terapią GKS.....	38
1.2.6. Zestawienie parametrów wejściowych modelu	40
1.3. Analiza progowa – zakres oszacowań	42
1.4. Zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych	44
1.5. Wyniki analizy użyteczności kosztów	46
1.5.1. Analiza podstawowa	46

1.5.1.1.	Wyniki analizy podstawowej z uwzględnieniem RSS	46
1.5.1.2.	Wyniki analizy podstawowej bez uwzględnienia RSS	47
1.5.2.	<i>Deterministyczna analiza wrażliwości</i>	48
1.5.2.1.	Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS	51
1.5.2.2.	Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS	57
1.5.3.	<i>Probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA)</i>	63
1.5.3.1.	Wyniki PSA: wariant z RSS	64
1.5.3.2.	Wyniki PSA: wariant bez RSS	66
1.6.	Przegląd analiz ekonomicznych	69
1.7.	Ograniczenia analizy	69
1.8.	Dyskusja i wnioski	70
2.	Załączniki	72
2.1.	Wyszukiwanie analiz ekonomicznych	72
2.1.1.	<i>Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych</i>	72
2.1.2.	<i>Diagram wyszukiwania analiz ekonomicznych</i>	76
2.2.	Przegląd systematyczny jakości życia w GCA	77
2.2.1.	<i>Strategie wyszukiwania badań oceniających jakość życia w GCA</i>	78
2.2.2.	<i>Diagram wyszukiwania badań oceniających jakość życia w GCA</i>	81
2.3.	Parametryczne krzywe przeżycia	83
2.5.	Śmiertelność w populacji ogólnej	84
3.	Piśmiennictwo	86
4.	Spis tabel	88
5.	Spis Wykresów i diagramów	90

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY

Autorzy – Instytut Arcana

Imię i nazwisko	Zakres prac
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

Eksperti kliniczni uczestniczący w pracach nad raportem

Imię i nazwisko	Miejsce pracy/Stano­wisko
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

Data zakończenia analizy: listopad 2017 r.

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

Dane kontaktowe:

Instytut Arcana Sp. z o.o.

ul. Plk S. Dąbka 8

30-732 Kraków

tel./fax: +48 12 263 60 38

Raport wykonano na zlecenie firmy: ROCHE POLSKA SP. Z O.O.

INDEKS SKRÓTÓW

AE	działania niepożądane (ang. adverse events)
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CUA	analiza użyteczności kosztów (ang. Cost-Utility Analysis)
GCA	Olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic (ang. giant cell arteritis)
GKS	Glikokortykosteroidy
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. Health Technology Assessment)
ICUR	inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność (ang. Incremental Cost-Utility Ratio)
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
LYG	Zyskane lata życia (ang. Life Years Gained)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OS	przeżycie całkowite (ang. Overall Survival)
PFS	przeżycie wolne od progresji (ang. Progression Free Survival)
PLN	Polski Nowy Złoty (jednostka monetarna)
PRE	prednizon
QALY	Lata życia skorygowane o jakość (ang. Quality Adjusted Life Year)
RCT	randomizowane badanie z grupą kontrolną (ang. randomized controlled trial)
RSS	Instrument Dzielenia Ryzyka (ang. Risk Sharing Scheme)
sc	podskórnice (ang. subcutaneous)
tyg.	tygodnie
TCZ	tocilizumab

STRESZCZENIE

Cel analizy

Celem opracowania jest ocena opłacalności leczenia olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic (GCA, ang. giant cell arteritis) z zastosowaniem tocilizumabu (preparat RoActemra® 162 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce), w ramach programu lekowego.

Analiza została przeprowadzona na zlecenie firmy Roche Polska Sp. z o.o.

Metodyka i założenia

Analizę ekonomiczną przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych oraz z aktualnym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA.

Populacja docelowa w analizie obejmuje grupę pacjentów, która uzyska dostęp do leczenia olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic w ramach programu lekowego (zgodnie z kryteriami włączenia do programu). Wybrana populacja docelowa jest zgodna z populacją określoną w oparciu o zarejestrowane wskazanie do stosowania leku z ramienia ocenianej interwencji (produkt leczniczy RoActemra® [4]).

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi, leczeniem z wyboru GCA jest terapia glikokortykosteroidami (GKS), których odpowiednie dawki szybko likwidują kliniczne objawy choroby i zapobiegają powstawaniu powikłań niedokrwienych ([15]). Glikokortykosteroidy są aktualną praktyką kliniczną stosowaną w Polsce (co potwierdziły wyniki badania jakościowego, w którym udział wzięło 14 ekspertów klinicznych z 13 ośrodków zajmujących się leczeniem GCA [21]). Pacjenci otrzymują doustnie substancję czynną prednizon.

Rezultaty randomizowanego badania klinicznego GiACTA [28, 9] wskazują na istnienie statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupą leczoną tocilizumabem (52 tyg.) + prednizonem (26 tyg.) oraz wyłącznie prednizonem (52 tyg.) dla punktów końcowych takich jak:

- Odsetek pacjentów, u których osiągnięto trwałą remisję choroby,
- Jakość życia (zmiana wyniku kwestionariusza SF-36 pomiędzy początkiem obserwacji, a 52 tygodniem).

Ponieważ wprowadzenie terapii tocilizumabem istotnie wpływa, na jakość życia pacjentów z olbrzymiokomórkowym zapaleniem tętnic, przeprowadzono analizę użyteczności kosztów (CUA, ang. *Cost-Utility Analysis*). Jednostkami efektywności były lata życia skorygowane, o jakość (QALY), a wynikiem – inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność (ICUR), wyrażający koszt uzyskania jednego dodatkowego roku życia skorygowanego, o jakość (QALY).

Analiza ekonomiczna została opracowana w oparciu o wnioski przygotowanej wcześniej analizy problemu decyzyjnego oraz wyniki analizy klinicznej [13], z wykorzystaniem ekonomicznego modelu korporacyjnego semi-Markowa utworzonego w programie *MS Excel*, udostępnionego przez Wnioskodawcę (*Cost-effectiveness Markov model of Tocilizumab + Prednisone compared to Standard of Care with prednisone alone in patients with Giant Cell Arteritis (GCA)* [22]). Model ten uwzględnia najistotniejsze, z punktu widzenia klinicznego i ekonomicznego, stany zdrowotne, w których mogą znaleźć się pacjenci. Strukturę skonstruowanego drzewa decyzyjnego przyjęto na podstawie wyników badania GiACTA [28].

W analizie przyjęto 30-letni horyzont czasowy, maksymalny możliwy do zastosowania w modelu, w celu uwzględnienia długoterminowego wpływu zdarzeń niepożądanych, które mogą wystąpić u pacjentów z GCA ze względu na stosowanie prednizonu lub w związku z zaostrzeniem choroby.

Na podstawie badania GiACTA [22] oszacowano w modelu: użyteczności w stanach z remisją oraz zaostrzeniem choroby, charakterystykę wyjściową pacjentów, ryzyko wystąpienia pierwszego i kolejnych zaostrzeń (nawrotów) GCA, dawkowanie prednizonu (w tym wzrost dawki prednizonu związany z wystąpieniem zaostrzenia GCA, a także redukcję dawkowania prednizonu po nawrocie choroby (*escape regimen* – terapia ratunkowa)).

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz wspólnej (NFZ+pacjent). Uwzględniono następujące kategorie kosztów: substancje czynne (tocilizumab, prednizon), podanie tocilizumabu oraz prednizonu, diagnostyka i monitorowanie leczenia, hospitalizacja /

porady ambulatoryjne związane z rozpoczęciem leczenia, leczenie zaostrzeń i powikłań z nimi związanych, leczenie zdarzeń niepożądanych spowodowanych stosowaniem GKS. Wykorzystano polskie dane kosztowe.

W celu oceny stabilności otrzymanych wyników analizy ekonomicznej przeprowadzono analizę wrażliwości, deterministyczną oraz probabilistyczną, oceniającą niepewność oszacowań parametrów modelu związanych z kosztami, efektami zdrowotnymi, użytecznościami oraz metodyką i założeniami oraz ich wpływ na wyniki i wnioski analizy. Jako próg opłacalności zgodnie z art. 12 pkt 13 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych przyjęto wartość 134 514 PLN/QALY.

Wyniki analizy

Efekty zdrowotne

W przeliczeniu na jednego pacjenta z olbrzymiokomórkowym zapaleniem tętnic w przypadku zastosowania tocilizumabu liczba zaostrzeń (nawrotów) choroby maleje w stosunku do leczenia wyłącznie prednizonem (odpowiednio 7,3 i 19,2 zaostrzeń / pacjenta; różnica TCZ vs PRE wynosi 12,0).

W horyzoncie czasowym analizy terapia tocilizumabem 52 tyg. (w skojarzeniu z prednizonem 26 tyg.) wiąże się z uzyskaniem lepszego efektu zdrowotnego wyrażonego w latach życia skorygowanych, o jakość w porównaniu z terapią wyłącznie prednizonem (52 tyg.) (efekt zdrowotny odpowiednio w wysokości 9,12 i 8,84 QALY; różnica TCZ vs PRE wynosi 0,28 QALY).

Wyniki z uwzględnieniem RSS

[Redacted table content]

Wyniki bez uwzględnienia RSS

Perspektywa NFZ

Wyniki analizy użyteczności kosztów bez uwzględnienia RSS, przeprowadzonej dla populacji chorych z olbrzymiokomórkowym zapaleniem tętnic pokazują, że tocilizumab podawany wraz z prednizonem w malejących dawkach, jest strategią droższą, jednakże bardziej efektywną w porównaniu z leczeniem wyłącznie prednizonem. Z przeprowadzonej analizy wynika, że koszt zyskania dodatkowego roku życia skorygowanego, o jakość (QALY) przy zastąpieniu prednizonu (52 tyg.) tocilizumabem podawanym w skojarzeniu z prednizonem (26 tyg.) wynosi **237 279 PLN** z perspektywy płatnika publicznego.

Perspektywa wspólna

Wyniki analizy użyteczności kosztów bez uwzględnienia RSS, przeprowadzonej dla populacji chorych z olbrzymiokomórkowym zapaleniem tętnic pokazują, że tocilizumab podawany wraz z prednizonem w malejących dawkach, jest strategią droższą, jednakże bardziej efektywną w porównaniu z leczeniem wyłącznie prednizonem. Z przeprowadzonej analizy wynika, że koszt zyskania dodatkowego roku życia skorygowanego, o jakość (QALY) przy zastąpieniu prednizonu (52 tyg.) tocilizumabem podawanym w skojarzeniu z prednizonem (26 tyg.) wynosi **234 817 PLN** z perspektywy wspólnej (NFZ+pacjent).

Wnioski końcowe

Leczenie olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic tocilizumabem związane jest z redukcją liczby zaostrzeń (nawrotów) choroby w porównaniu do istniejącej praktyki klinicznej (terapia wyłącznie prednizonem). Uniknięcie zaostrzeń korzystnie

wpływa na jakość życia pacjentów, a także pozwala zmniejszyć ryzyko wystąpienia poważnych powikłań GCA, takich jak utrata zdolności widzenia czy udar mózgu, mogących trwale ograniczyć sprawność chorych lub nawet doprowadzić do ich zgonu.

Obecnie w warunkach polskich leczenie GCA obejmuje stosowanie glikokortykosteroidów (prednizon) w malejących dawkach, w okresie 1,5 – 2 lat. Wyniki randomizowanego badania klinicznego GiACTA [28], wykorzystane w analizie ekonomicznej, wskazują na lepsze efekty zdrowotne uzyskane przez pacjentów otrzymujących tocilizumab przez 52 tyg. w skojarzeniu z prednizonem podawanym przez 26 tyg. w stosunku do grupy leczonej wyłącznie prednizonem. Skrócenie czasu stosowania glikokortykosteroidów i redukcja wielkości ich skumulowanej dawki całkowitej zmniejsza także ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z terapią GKS, pojawiających się przy stosowaniu dużych dawek oraz stosowaniu przewlekłym (złamania osteoporotyczne, cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, zaćma).

Wartość współczynnika ICUR w wariantach analizy z uwzględnieniem instrumentów dzielenia ryzyka (zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i wspólnej) nie przekracza progu opłacalności stosowania technologii medycznej w Polsce, co oznacza, że terapia z udziałem tocilizumabu jest technologią efektywną kosztowo.

1. ANALIZA EKONOMICZNA

1.1. Metodyka

1.1.1. Cel analizy

Celem opracowania jest ocena opłacalności leczenia olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic (GCA, ang. giant cell arteritis) z zastosowaniem tocilizumabu (preparat RoActemra®, opakowanie zawierające 162 mg roztwór do wstrzykiwań w 0,9 ml), w ramach programu lekowego.

Analiza została przeprowadzona na zlecenie firmy Roche Polska Sp. z o.o.

1.1.2. Zdefiniowanie problemu decyzyjnego

Ocena farmakoekonomiczna poprzedzona została analizą efektywności klinicznej, przeprowadzoną metodą przeglądu systematycznego [13]. Kryteria doboru danych w oparciu o schemat PICOS (populacja, interwencja, komparator, poszukiwane wyniki dotyczące efektów zdrowotnych, typ badań klinicznych) przyjęto zgodnie ze wspomnianym opracowaniem, oceniającym efektywność kliniczną interwencji w leczeniu olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic.

1.1.2.1. Populacja

Populacja docelowa w analizie obejmuje grupę pacjentów, która uzyska dostęp do leczenia olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic w ramach programu lekowego.

Zgodnie z projektowanym programem lekowym [23], aby rozpocząć leczenie GCA tocilizumabem chorzy powinni spełnić łącznie następujące kryteria kwalifikacji:

[Redacted content]

[REDACTED]

Wybrana populacja docelowa zawiera się w zarejestrowanym wskazaniu do stosowania leku z ramienia ocenianej interwencji (produkt leczniczy RoActemra® [4]): leczenie olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic u dorosłych pacjentów.

1.1.2.2. Interwencja

Ocenianą interwencją jest tocilizumab stosowany w leczeniu olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic, zgodnie z zapisami projektowanego programu lekowego. [REDACTED]

1.1.2.3. Komparator

Wyboru komparatora dokonano w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków [25] oraz ustalone przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji wytyczne HTA [3].

Zgodnie z Wytycznymi HTA [3] komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię. Wybór komparatorów należy uzasadnić w oparciu o aktualne wytyczne i standardy postępowania oraz praktykę kliniczną, uwzględniając cel leczenia: np. wyleczenie, wydłużenie przeżycia, opóźnienie rozwoju choroby, zapobieganie i kontrola objawów, zapobieganie/przeciwdziałanie działaniom niepożądanym.

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi, leczeniem z wyboru GCA jest terapia glikokortykosteroidami (GKS), których odpowiednie dawki szybko likwidują kliniczne objawy choroby i zapobiegają powstawaniu powikłań niedokrwienych [15]. Glikokortykosteroidy są aktualną praktyką kliniczną stosowaną w Polsce (co potwierdziły wyniki opracowania *Olbrzymiokomórkowe Zapalenie Tętnic. Raport z badania jakościowego* [21], w którym udział wzięło 14 ekspertów klinicznych z 13 ośrodków zajmujących się leczeniem GCA). Pacjenci otrzymują doustnie substancję czynną prednizon, średnio przez 1,5-2 lata. W przypadku ostrego przebiegu GCA (na przykład, gdy zagrożony jest wzrok pacjenta) przez pierwsze 3-5 dni GKS podawany jest w postaci wlewów dożylnych (metyloprednizon) [21].

Prednizon podawany doustnie (produkt Encorton) znajduje się na wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [20] (refundacja w GCA możliwa w ramach wskazania pozarejestryjnego „choroby autoimmunizacyjne - w przypadkach innych niż określone w ChPL”). Wlewy dożylnie metyloprednizonu, jako alternatywna ścieżka rozpoczęcia terapii GCA, podawane są pacjentom jedynie na początku leczenia, podczas hospitalizacji rozliczanej w ramach grup JGP. Zgodnie z zapisami projektowanego programu lekowego [REDACTED]

Technologią opcjonalną w analizie jest prednizon, podawany w formie doustnej, w malejących dawkach dobowych.

1.1.2.4. Wyniki zdrowotne

Miarę efektów zdrowotnych w analizie stanowią:

- lata życia skorygowane, o jakość (ang. *Quality Adjusted Life Year, QALY*), obliczone w oparciu o prawdopodobieństwo wystąpienia uwzględnionych w modelu decyzyjnym zdarzeń klinicznych oraz o miary użyteczności poszczególnych stanów zdrowotnych,
- dodatkowo w ramach zestawienia kosztów i konsekwencji zdrowotnych przedstawiono także zyskane lata życia (ang. *Life Years Gained, LYG*) oraz zaostrzenia (nawroty) GCA.

1.1.3. Zdefiniowanie strategii analitycznej

Analiza ekonomiczna została opracowana w oparciu o wnioski przygotowanej wcześniej analizy problemu decyzyjnego oraz wyniki analizy klinicznej [13], z wykorzystaniem ekonomicznego modelu korporacyjnego udostępnionego przez Wnioskodawcę (*Cost-effectiveness Markov model of Tocilizumab + Prednisone compared to Standard of Care with prednisone alone in patients with Giant Cell Arteritis (GCA)* [22]).

1.1.4. Perspektywa

Zgodnie z Rozporządzeniem w sprawie wymagań minimalnych [25] analizę ekonomiczną należy przeprowadzić w dwóch wariantach:

- Z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ),
- Z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.

Terapia GCA tocilizumabem będzie dostępna w ramach programu lekowego, a zatem koszty leczenia poniesione zostaną przez płatnika publicznego, bez konieczności współpłacenia ze strony świadczeniobiorców (pacjent nie ponosi kosztów zakupu substancji czynnej, jej podania oraz diagnostyki i monitorowania w programie lekowym). Z kolei koszty substancji czynnej prednizon, zgodnie z obecnie obowiązującym Obwieszczeniem MZ [20], ponoszone są nie tylko przez płatnika publicznego, lecz również przez świadczeniobiorcę. Z uwagi na powyższe uwarunkowania analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz wspólnej (NFZ+pacjent).

1.1.5. Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 30-letni horyzont czasowy, (biorąc pod uwagę wiek wyjściowy pacjentów można uznać, że jest to horyzont dożywności), w celu uwzględnienia długoterminowego wpływu zdarzeń niepożądanych, które mogą wystąpić u pacjentów z GCA ze względu na stosowanie prednizonu lub w związku z zaostrzeniem choroby.

Mając na uwadze niepewność związaną z ekstrapolacją danych wykorzystanych w modelu w dłuższym okresie czasu, w analizie wrażliwości uwzględniono krótszy horyzont czasowy - równy 20 lat.

1.1.6. Dyskontowanie

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań [25] przyjęto stopy dyskontowe wynoszące 5% dla kosztów oraz 3,5% dla efektów zdrowotnych. W ramach analizy wrażliwości rozpatrywano wariant z brakiem dyskontowania [3].

1.1.7. Technika analityczna

1.1.7.1. Wybór techniki analitycznej

Rezultaty randomizowanego badania klinicznego GiACTA [28, 9] wskazują na statystycznie istotne różnice pomiędzy grupą leczoną tocilizumabem (52 tyg.) + prednizonem (26 tyg.) oraz wyłącznie prednizonem (52 tyg.) dla punktów końcowych takich jak:

- Odsetek pacjentów, u których osiągnięto trwałą remisję choroby,
- Jakość życia (zmiana wyniku kwestionariusza SF-36 pomiędzy początkiem obserwacji, a 52 tygodniem).

Ponieważ wprowadzenie terapii tocilizumabem istotnie wpływa na jakość życia pacjentów z olbrzymiokomórkowym zapaleniem tętnic, przeprowadzono analizę użyteczności kosztów (CUA, ang. *Cost-Utility Analysis*), wykorzystującą technikę modelowania, której wynikiem jest inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność ICUR (ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*), obliczany wg następującej formuły:

$$ICUR = \frac{\text{koszt}_{INTERWENCA} - \text{koszt}_{KOMPARATOR}}{\text{efekt}_{INTERWENCA} - \text{efekt}_{KOMPARATOR}}$$

Miarą efektów zdrowotnych w analizie ekonomicznej jest QALY (ang. *Quality Adjusted Life Years*), obliczane jako iloczyn lat życia oraz wartości użyteczności stanu zdrowia, która szacuje wartość jakości życia w określonym stanie zdrowia.

1.1.7.2. Analiza wrażliwości

W celu oceny stabilności otrzymanych wyników analizy ekonomicznej przeprowadzono analizę wrażliwości, deterministyczną oraz probabilistyczną, oceniającą niepewność oszacowań parametrów modelu związanych z kosztami, efektami zdrowotnymi, użytecznościami oraz metodyką i założeniami oraz ich wpływ na wyniki i wnioski analizy.

1.1.7.3. Walidacja wewnętrzna modelu

Przeprowadzenie walidacji wewnętrznej modelu służy uniknięciu błędów w strukturze modelu oraz błędów w obliczeniach przeprowadzanych przez model.

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

1.1.7.4. Walidacja konwergencji

Przeprowadzenie walidacji konwergencji ma na celu zestawienie wyników modelowania z wynikami innych analiz ekonomicznych oraz dyskusję ewentualnych podobieństw lub różnic w metodykach modelowania.

W ramach walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia z zastosowaniem tocilizumabu w analizowanym wskazaniu (szczegóły patrz rozdział 2.1). Ponieważ nie odnaleziono tego typu opracowań, walidacja konwergencji nie była możliwa.

1.1.7.5. Walidacja zewnętrzna

Walidacja zewnętrzna modelu odnosi się do zgodności wyników modelowania z bezpośrednimi dowodami empirycznymi. W ramach analizy klinicznej nie zidentyfikowano długookresowych badań klinicznych oceniających tocilizumab w terapii GCA.

1.2. Model decyzyjny

W celu oceny opłacalności leczenia olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic tocilizumabem (52 tygodnie) w skojarzeniu z prednizonem (26 tygodni) w porównaniu z terapią wyłącznie prednizonem (52 tygodnie) wykorzystano udostępniony przez Wnioskodawcę korporacyjny model decyzyjny (*de novo*) semi-Markowa utworzony w programie *MS Excel* [22]. Model ten uwzględnia najistotniejsze, z punktu widzenia klinicznego i ekonomicznego, stany zdrowotne, w których mogą znaleźć się pacjenci.

Technika modelowania została wykorzystana w celu ekstrapolacji krótkoterminowych danych o skuteczności klinicznej, co z kolei pozwoliło na uzyskanie wyników dotyczących ostatecznych punktów końcowych. Zastosowanie modelu, w którym zintegrowano dane pochodzące z różnych źródeł było konieczne, z powodu braku bezpośrednich polskich danych klinicznych.

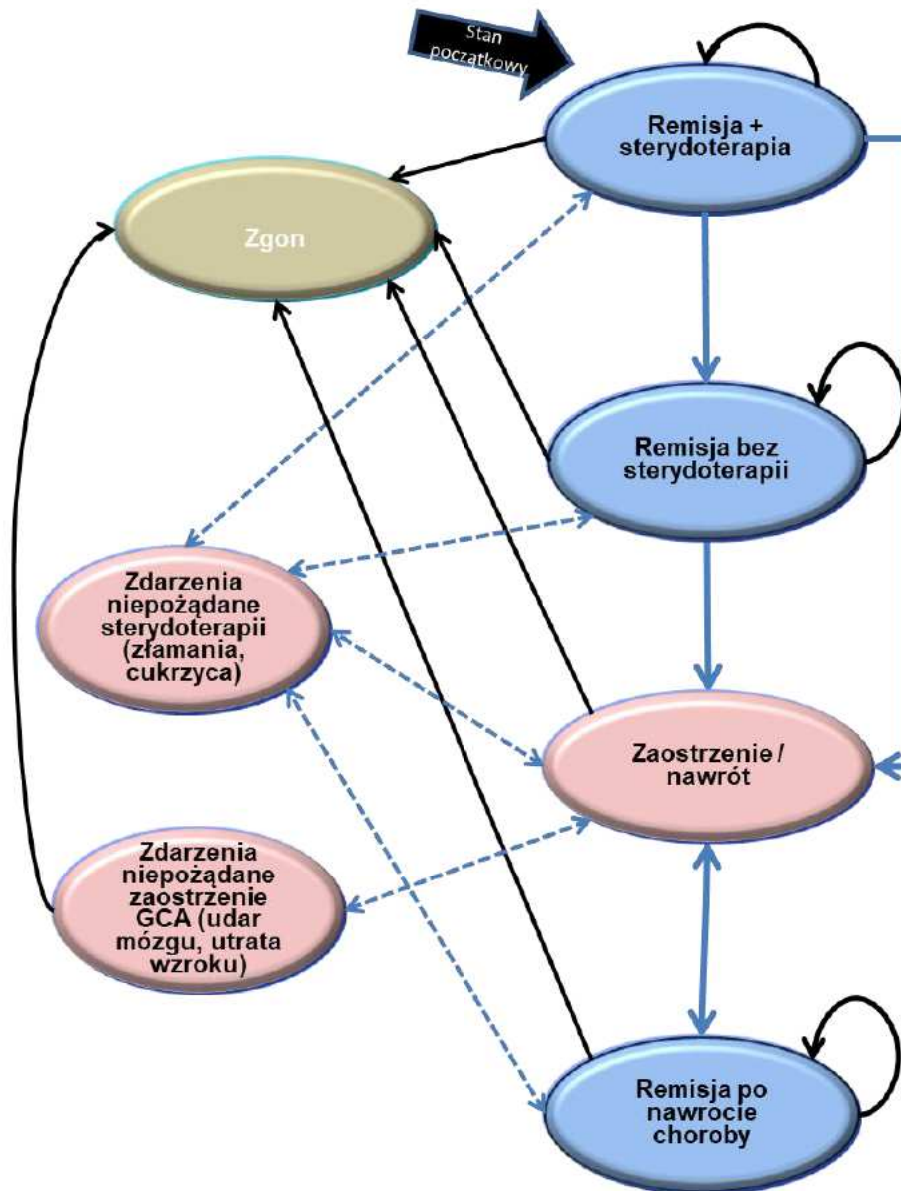
W modelu korporacyjnym strukturę skonstruowanego drzewa decyzyjnego przyjęto na podstawie danych o naturalnej historii choroby, wyników badania GiACTA [28] oraz opinii międzynarodowego zespołu ekspertów klinicznych (uczestniczących w spotkaniu *Advisory Board*). Model ten został dostosowany do warunków polskich w celu zintegrowania wyników międzynarodowego badania klinicznego, danych o zużytych zasobach i kosztach jednostkowych odpowiadających praktyce klinicznej w Polsce i polskim warunkom ekonomicznym oraz zapisów projektowanego programu lekowego [23]. Wykorzystanie międzynarodowych danych klinicznych było możliwe, ponieważ w przeciwieństwie do danych ekonomicznych, wyniki badań klinicznych w przypadku większości chorób nie są uważane za specyficzne dla danego kraju.

W modelu wyróżniono pięć stanów zdrowotnych:

- Remisja+sterydoterapia,
- Remisja bez sterydoterapii,
- Remisja po nawrocie choroby,
- Zaostrzenie / nawrót choroby,
- Zgon.

Na poniższym rysunku znajduje się diagram drzewa decyzyjnego dla modelu Markowa, opisującego przebieg choroby.

Rysunek 1. Struktura modelu decyzyjnego



Pacjenci zostają włączeni do modelu i rozpoczynają leczenie schematem tocilizumab + prednizon lub samym prednizonem. Pacjenci pozostają w stanie remisji do momentu pierwszego zaostrzenia zaobserwowanego od chwili wejścia do modelu i rozpoczęcia leczenia. Dla pacjentów w stanie remisji dawka prednizonu jest stopniowo redukowana (w okresie 26 tygodni dla pacjentów otrzymujących tocilizumab tak jak określono w protokole badania GiACTA [28] lub 52 tygodni dla pacjentów otrzymujących tylko prednizon, zgodnie z wytycznymi leczenia GCA [15] i czasem trwania leczenia w warunkach polskich [21]). Po zakończeniu procesu zmniejszania dawki prednizonu, pacjenci, którzy nie doświadczyli jeszcze zaostrzenia, przechodzą do stanu remisji bez stosowania sterydów.

Przejście ze stanów remisja+sterydoterapia lub remisja bez sterydoterapii do stanu pierwszego zaostrzenia (nawrotu) w analizie podstawowej następuje zgodnie z wartościami prawdopodobieństw oszacowanych w oparciu o parametryczne krzywe przeżycia wyznaczające czas do pierwszego zaostrzenia (nawrotu), na podstawie krzywych Kaplana-Meiera z badania GiACTA [22]. Po pierwszym zaostrzeniu (nawrocie), a także po kolejnych takich zdarzeniach klinicznych, pacjenci przejdą do stanu remisji z terapią podtrzymującą prednizonem, którego dawki również są stopniowo redukowane dawkami tej substancji (*escape prednizon regimen* – terapia ratunkowa) – model oblicza aktualną i skumulowaną wielkość dawki GKS przez zaostrzeniem, w jego trakcie oraz

w czasie jej zmniejszania. W omawianym stanie prawdopodobieństwo wystąpienia kolejnych zaostrzeń (nawrotów) zostało zdefiniowane rozkładem wykładniczym (zgodnie z wynikami badania GiACTA [22]).

Powodem uwzględnienia w modelu dodatkowego stanu remisji po pierwszym zaostrzeniu (nawrocie) jest fakt, że w badaniu GiACTA [28, 22], a także zgodnie z opinią ekspertów klinicznych (międzynarodowy zespół uczestniczący w spotkaniu *Advisory Board*) prawdopodobieństwo kolejnych zaostrzeń (nawrotów) jest inne, a dawkowanie prednizonu również różni się w tej grupie pacjentów w stosunku do chorych rozpoczynających leczenie w modelu. W stanie zaostrzenia/nawrotu pacjenci pozostają przez długość jednego cyklu (1 tydzień), natomiast zmniejszenie użyteczności oraz dostosowywanie dawki prednizonu trwa dłużej, tj. (odpowiednio) przez cztery tygodnie oraz zgodnie z równaniem predykcyjnym.

Stanem pochłaniającym w modelu jest zgon, do którego pacjenci mogą przejść z każdego innego stanu.

Tabela 1. Zestawienie możliwych przejść w modelu

Stan modelu	Możliwe przejście do stanów:
Remisja+sterydoterapia	Remisja+sterydoterapia, Remisja bez sterydoterapii, Zaostrzenie / nawrót choroby, Zgon
Remisja bez sterydoterapii	Remisja bez sterydoterapii, Zaostrzenie / nawrót choroby, Zgon
Remisja po nawrocie choroby	Remisja po nawrocie choroby, Zaostrzenie / nawrót choroby, Zgon
Zaostrzenie / nawrót choroby	Remisja po nawrocie choroby, Zgon
Zgon	Zgon

Model uwzględnia zdarzenia niepożądane, które mogą być związane zarówno z GCA, jak i spowodowane przyjmowaniem prednizonu. Zdarzenia niepożądane związane z GCA mogą wystąpić tylko w stanie zaostrzenia (nawrotu), natomiast zdarzenia niepożądane będące skutkiem stosowania prednizonu mogą się pojawić w każdym stanie (z wyjątkiem stanu terminalnego). Prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem prednizonu są zależne od przyjętej przez chorego skumulowanej dawki prednizonu (w mg), która zostaje określona dla każdego z ramion modelu. W przypadku pacjentów, u których występują zdarzenia niepożądane, uwzględnione zostają obniżenie jakości życia oraz odpowiednie koszty. Celem włączenia do modelu zdarzeń niepożądanych związanych z przyjmowaniem prednizonu było uwzględnienie długoterminowego wpływu stosowania prednizonu u pacjentów z GCA, jak również ukazanie znacznego zmniejszenia zużycia prednizonu w przypadku stosowania terapii tocilizumabem u tych chorych. Częstości występowania zdarzeń niepożądanych (związanych zarówno z GCA, jak i stosowaniem sterydów) zaczerpnięto z danych rzeczywistych.

Dla każdego ze stanów (z wyjątkiem „zgonu”) model kalkuluje odsetki pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane związane ze sterydoterapią (cukrzyca oraz złamania kości), a dla stanu zaostrzenie / nawrót odsetki pacjentów ze zdarzeniami niepożadanymi związanymi z GCA (utrata wzroku, udar mózgu).

W modelu uwzględniono śmiertelność w populacji ogólnej, bez uwzględnienia dodatkowej śmiertelności związanej z GCA. W okresie *follow-up* badania GiACTA [28] nie wystąpiły zgony w kohorcie włączonej do próby klinicznej, również dowody naukowe wskazują, że śmiertelność w dłuższym okresie czasu w GCA nie jest zwiększona (przegląd systematyczny i metaanaliza Hill 2016 [8]). W modelu wprowadzono jednak korektę śmiertelności bazowej, w oparciu o ryzyko zgonu z powodu zdarzenia niepożadanego związanego z GCA (udar mózgu), dlatego też śmiertelność związana z chorobą została uwzględniona pośrednio.

W modelu przyjęto długość cyklu równą 1 tydzień. Ze względu na fakt, że jest to krótki przedział czasowy, korekta połowy cyklu nie została zastosowana. W kalkulacjach założono, że liczba dni w miesiącu wynosi 30,4375 (365,25/12).

1.2.1. Założenia modelu

Główne założenia przyjęte w modelu zostały przedstawione w poniższych punktach:

- W analizie podstawowej przyjęto horyzont czasowy wynoszący 30 lat, zgodny z oczekiwanym przeżyciem chorych (biorąc pod uwagę wiek początkowy pacjentów w modelu, horyzont taki będzie w przybliżeniu odpowiadał okresowi dożywności).
- Dostosowywanie (redukcja) dawek GKS odbywa się w interwałach tygodniowych, stąd długość pojedynczego cyklu w modelu (częstość zmian stanu chorego) wynosi 1 tydzień. Ze względu na fakt, że jest to krótki przedział czasowy, korekta połowy cyklu nie została zastosowana.
- Zmienne wejściowe do modelu określające płeć, wiek, masę ciała i wzrost pacjentów zostały zaczerpnięte z charakterystyki wyjściowej populacji chorych biorących udział w badaniu klinicznym GiACTA [28, 29]), włączonego do analizy efektywności klinicznej [13].
- Polskie dane kosztowe w modelu obejmują koszty schematów tocilizumabu, prednizonu, koszty diagnostyki i monitorowania leczenia (w tym podania leków), koszty leczenia zaostrzeń, koszty zdarzeń niepożądanych związanych z GCA (występującymi w przypadku zaostrzeń) oraz terapią GKS.
- Zużycie leków dla poszczególnych schematów przyjęto zgodnie z projektowanym programem lekowym [23] (tocilizumab) oraz zgodnie z wytycznymi leczenia GCA [15] i długością leczenia w warunkach polskich [21] (prednizon).

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED] przyjęto, że 6% pacjentów (na podstawie danych z badania GiACTA [28]) przerwie terapię produktem RoActemra® po pierwszych czterech tygodniach leczenia.. [REDACTED]
- [REDACTED]

- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- Jakość życia pacjentów ulega pogorszeniu w przypadku wystąpienia zaostrzenia (nawrotu) GCA.
- Spadek użyteczności związany z zaostrzeniem (nawrotem) choroby trwa 4 tygodnie.
- Jakość życia pacjentów ulega pogorszeniu w przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych (i ich konsekwencji zdrowotnych) związanych z nawrotem choroby lub stosowaniem GKS.
- Ryzyko wystąpienia pierwszego nawrotu jest różne od ryzyka wystąpienia kolejnych nawrotów; oba prawdopodobieństwa zostały oszacowane na podstawie wyników badania GiACTA [22].
- Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z zaostrzeniem (nawrotem) GCA (udar mózgu, powikłania narządu wzroku) oszacowano na podstawie danych z raportu HTA Luqmani 2016 [14].
- W przypadku udaru mózgu skutkującego umiarkowaną ciężką niesprawnością lub ciężką niepełnosprawnością (*major stroke*: 4 lub 5 w zmodyfikowanej skali Rankin) występuje dodatkowe ryzyko zgonu (50%).
- Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem GKS (złamanie, cukrzyca) oszacowano na podstawie analizy bazy danych *US Market Scan* (Real Word Data), w zależności od wielkości przyjętej przez pacjenta skumulowanej dawki prednizonu.
- Wzrost dawki prednizonu związany z wystąpieniem zaostrzenia (nawrotu) GCA, a także redukcja dawkowania prednizonu po nawrocie choroby (*escape regimen*) wyznaczono w oparciu o równania predykcyjne oszacowane na podstawie danych z badania GiACTA [22].
- W modelu przyjęto stopy dyskontowe na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla efektów zdrowotnych, zgodnie z obowiązującymi polskimi wytycznymi przeprowadzania analiz farmakoekonomicznych [3, 25].

1.2.2. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

W tabeli poniżej zestawiono parametry modelu opisujące charakterystykę wyjściową pacjentów.

Tabela 2. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Parametr	Wartość w modelu	Źródło
Odsetek kobiet	74,9%	GiACTA [29]
Średni wiek (lata)	69,05	
Masa ciała (kg)	70,75	GiACTA [29, 22] (populacja ITT)
Wzrost (cm)	165,15	
Powierzchnia ciała (m ²)	1,78	Formuła Dubois: 0,007184*(masa ciała ^{0,425}) *(wzrost ^{0,725})

1.2.3. Prawdopodobieństwa zdarzeń

1.2.3.1. Ryzyko wystąpienia zaostrzenia (nawrotu) choroby

W modelu rozróżniono pierwsze przejście ze stanów z remisją do stanu z zaostrzeniem (nawrotem) choroby oraz kolejne takie przejścia (ze stanu remisja po nawrocie choroby). Istnieje kilka powodów przyjęcia takiego podejścia:

- Możliwość bardziej szczegółowego i precyzyjnego wykorzystania danych klinicznych przy użyciu krzywych Kaplana-Meiera dla czasu do pierwszego zaostrzenia z badania GiACTA [22];
- Ekstrapolacja czasu do zaostrzenia pozwala na uzależnienie ryzyka tego zdarzenia od czasu (w przeciwieństwie do niezmiennych prawdopodobieństw przejść występujących w klasycznych modelach Markowa);
- Analiza danych z badania GiACTA [22] wykazała istnienie statystycznie istotnych różnic w ryzykach pierwszego oraz kolejnych zaostrzeń;
- Opinie ekspertów klinicznych potwierdzają, że rzeczywiście pierwsze i kolejne zaostrzenia GCA różnią się od siebie, zatem rozróżnienie prawdopodobieństw przejść w zależności od chronologii zaostrzeń umożliwia przeprowadzenie wariantów analizy, w których przyjęte mogą zostać nowe wartości ryzyka wystąpienia nawrotu choroby dla czasu poza *follow-up* badania GiACTA.

Czas do pierwszego zaostrzenia

W modelu możliwy jest wybór dwóch różnych podejść do modelowania czasu do wystąpienia pierwszego zaostrzenia. Pierwsza opcja polega na parametrycznej ekstrapolacji w oparciu o krzywe Kaplana-Meiera dla czasu do pierwszego zaostrzenia, w ramach drugiej wykorzystany zostaje rozkład *piecewise exponential* (wykładniczy z różnymi wartościami parametrów zdefiniowanymi dla określonych przedziałów czasowych), którego użycie pozwala na przyjęcie różnych stałych prawdopodobieństw wystąpienia zaostrzenia: przed i po zastosowaniu prednizonu.

Dla każdego ramienia leczenia rozpatrywanego w badaniu GiACTA [22] wygenerowano log-skumulowane wykresy hazardu oszacowane na podstawie krzywych Kaplana-Meiera dla czasu do pierwszego zaostrzenia. Otrzymane krzywe nie przebiegają równolegle (szczególnie te interwencje, które porównywane są w ramach bieżącej analizy – kolor zielony i czerwony na rysunku, poniżej), zatem za wskazane uznano dopasowanie indywidualnych modeli parametrycznych osobno dla każdego z ramion modelu.



Oszacowano parametry następujących modeli parametrycznych: wykładniczy, Weibulla, log-normalny, log-logistyczny oraz Gamma. Poprawność ich dopasowania badano zarówno na podstawie kryterium informacyjnego Akaike (AIC), jak i oceny wizualnej.

Poniższa tabela przedstawia parametry AIC oszacowane dla każdego z ramion i każdego z rozważanych modeli parametrycznych. Komórki zaznaczone kolorem szarym wskazują rozkłady przyjęte w wariancie podstawowym (Weibulla dla ramienia interwencji oraz wykładniczy dla ramienia komparatora).

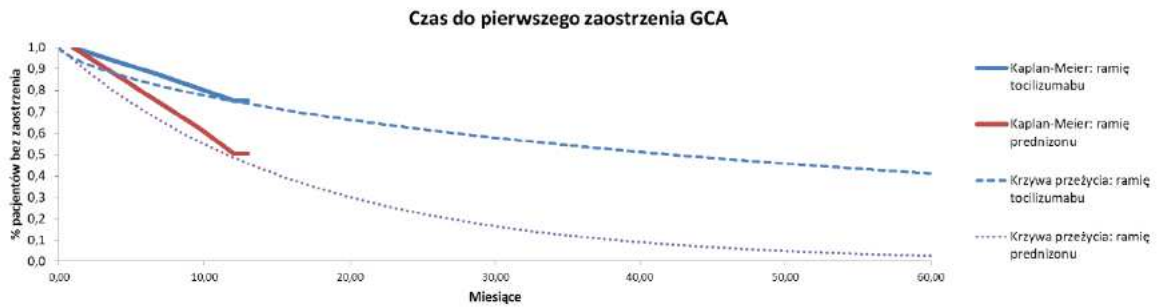
Tabela 3. Dopasowanie parametrycznych krzywych przeżycia bez pierwszego zaostrzenia GCA – kryterium AIC

Krzywa parametryczna	Ramię interwencji	Ramię komparatora
Wykładniczy	██████	██████
Weibulla	██████	██████
Log-normalny	██████	██████
Gamma	██████	██████
Log-logistyczny	██████	██████

Wartości parametrów oszacowanych krzywych przeżycia zamieszczono w Załączniku 2.3.

Poniżej przedstawiono graficzną ilustrację krzywych Kaplana-Meiera wraz z przyjętymi najlepiej dopasowanymi krzywymi parametrycznymi dla każdego z ramion modelu.

Rysunek 3. Krzywe przeżycia bez pierwszego zaostření (nawrotu) GCA



Przeprowadzono także alternatywne wyznaczenie parametrycznych krzywych przeżycia, z wykorzystaniem rozkładu *piecewise exponential*. Istnieją dwa powody uzasadniające przyjęcie takiego podejścia. Po pierwsze, prosta wizualna ocena krzywych Kaplana-Meiera opisujących czas do pierwszego zaostření, pozwoliła zaobserwować, że wartości hazardu do pierwszego zaostření są różne przed oraz po zakończeniu terapii prednizonem (zwłaszcza w przypadku ramienia interwencji). Drugim powodem było to, że log-skumulowane wykresy hazardu nie są liniami prostymi. Twórcy modelu korporacyjnego, opierając się na opinii ekspertów klinicznych, uznali za właściwe przeprowadzenie dopasowania dwóch różnych modeli wykładniczych, przy czym zakończenie przyjmowania dawki prednizonu przyjęto za właściwy punkt czasowy dla przejścia pomiędzy tymi modelami. Punktami czasowymi są, zatem: 26 tydzień dla ramienia interwencji, oraz 52 tydzień dla ramienia komparatora

Należy zaznaczyć, że biorąc pod uwagę czas obserwacji w badaniu wynoszący nieco ponad 52 tygodnie, drugi wykładniczy model dla ramienia komparatora oparty jest na ograniczonych danych. Dlatego też wyniki modelu dla opisywanego tutaj scenariusza testowano w ramach analizy wrażliwości. Poniżej zaprezentowano graficzną ilustrację modeli *piecewise exponential*.

Rysunek 4. Krzywe przeżycia bez pierwszego zaostření (nawrotu) GCA: model *piecewise exponential*



Ryzyko wystąpienia kolejnych zaostření

Prawdopodobieństwo przejścia do kolejnych zaostření zostało oszacowane w oparciu o badanie GiACTA [22], przy użyciu regresji Poissona. Ramy czasowe analizy określono dla każdego pacjenta od czasu wystąpienia pierwszego zaostření, aż do zakończenia okresu obserwacji, w celu określenia liczby kolejnych (następnych) zaostření w zdefiniowanym przedziale czasowym. Wskaźnik występowania kolejnych zaostření dla każdego ramienia leczenia znormalizowano przy użyciu średniego czasu od pierwszego zaostření do końca okresu obserwacji badania GiACTA [22]. Następnie wskaźniki te zostały przeliczone na prawdopodobieństwa przejść dla okresu tygodniowego tak, aby odpowiadały długości cyklu w modelu. Poniższa tabela przedstawia prawdopodobieństwa przejścia ze stanu remisji do stanu kolejnego zaostření dla każdego z ramion leczenia.

Tabela 4. Ryzyko wystąpienia kolejnych zaostrzeń

Ramię modelu	Rate (średnia w skali log)	SE	Średni czas obserwacji [dni]	Prawdopodobieństwo dla okresu jednego tygodnia
Interwencja	■	■	■	■
Komparator	■	■	■	■

1.2.3.2. Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych

Model uwzględnił dwie kategorie zdarzeń niepożądanych:

1. powikłania związane z chorobą, które mogą wystąpić podczas zaostrzenia,
2. powikłania związane ze stosowaniem GKS (prednizon) – zależne od wielkości otrzymanej skumulowanej dawki glikokortykosteroidów.

Działania niepożądane związane (wyłącznie) z przyjmowaniem tocilizumabu nie zostały uwzględnione w modelu, ponieważ zgodnie z wynikami analizy klinicznej [13] pomiędzy porównywanymi opcjami terapeutycznymi nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w prawdopodobieństwie wystąpienia ocenianych ciężkich zdarzeń niepożądanych.

W modelu u pacjentów w czasie zaostrzenia mogą wystąpić powikłania skutkujące utratą wzroku lub udarem mózgu (są to najbardziej prawdopodobne i istotne z klinicznego i kosztowego punktu widzenia zdarzenia niepożądane u pacjentów z GCA podczas nawrotu choroby). Częstość występowania poszczególnych zdarzeń oparto na wynikach badania TABUL (raport HTA Luqmani 2016 [14]). Roczne wskaźniki zapadalności przedstawione w poniższej tabeli zostały w modelu przeliczone na prawdopodobieństwa tygodniowe tak, aby odpowiadały długości cyklu. Dla udaru mózgu przyjęto, że ■ takich zdarzeń będzie zakwalifikowanych, jako *major stroke* (sprawność pacjentów 4 lub 5 w zmodyfikowanej skali Rankin), a pozostałe ■ jako *minor stroke* (2 lub 3 w zmodyfikowanej skali Rankin).

Tabela 5. Roczne ryzyka zdarzeń niepożądanych związanych z zaostrzeniem GCA

Zmienna modelu	Ryzyko roczne
Odsetek pacjentów z powikłaniami narządu wzroku podczas zaostrzeń GCA	0,013
Odsetek pacjentów z udarem mózgu podczas zaostrzeń GCA	0,026

Drugi typ zdarzeń niepożądanych rozważany w modelu związany jest ze stosowaniem prednizonu. W oparciu o opinie ekspertów klinicznych, przegląd literatury, istotność statystyczną zaobserwowaną w zbiorze danych rzeczywistych (RWD) oraz znaczenie dla kosztów i jakości życia pacjentów, zdarzenia takie jak złamania oraz cukrzyca zostały uznane przez twórców modelu korporacyjnego za najbardziej istotne i uwzględnione w modelu.

Celem modelu było powiązanie wielkości skumulowanej dawki prednizonu, oszacowanej dla każdego z ramion, z ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z przyjmowaniem GKS (złamania, cukrzyca). Firma Roche zainicjowała badanie Real World Data w oparciu o bazę danych *US Market Scan* z udziałem 2 500 pacjentów z GCA i średnim czasem obserwacji wynoszącym 3,3 roku. Z analizy tych danych wynika, że związek wzrostu ryzyka wystąpienia zarówno cukrzycy, jak i złamań, z każdorazowym wzrostem dawki kortykosteroidów o 1 gram jest istotny statystycznie (wartość $p < 0,05$). W oparciu o regresję logistyczną ryzyka cukrzycy i złamań przy każdym 1-gramowym wzroście skumulowanej dawki sterydów w ciągu 52 tygodni, iloraz szans (z 95% przedziałem ufności) był równy ■ odpowiednio dla cukrzycy i złamań.

Analizując dane *Market Scan* z użyciem regresji logistycznej, oszacowano parametry równań predykcyjnych ryzyka cukrzycy i złamań, łączące skumulowaną dawkę prednizonu (w każdym ramieniu w modelu) z prawdopodobieństwem wystąpienia cukrzycy lub złamań. Umożliwiło to ilościowe określenie efektu redukcji dawek prednizonu na ramieniu tocilizumabu na spadek ryzyka zdarzeń niepożądanych rozpatrywanych w dożywotnym horyzoncie czasowym [22].

Równanie predykcyjne opisujące ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z terapią GKS przyjmuje postać (dla ryzyka w okresie 52 tygodni):



Parametry równania opisującego ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z terapią GKS zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 6. Zestawienie parametrów równania opisującego ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z terapią GKS

Zdarzenie niepożądane	Parametr	Wartość
Złamania	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
Cukrzyca	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]

1.2.3.3. Ryzyko zgonu

W modelu uwzględniono śmiertelność w populacji ogólnej, na podstawie tablic trwania życia GUS dla 2016 roku [7]. Ponieważ w okresie *follow-up* badania GiACTA [28] nie wystąpiły zgony pacjentów, a inne dowody naukowe również wskazują, że śmiertelność w dłuższym okresie czasu w GCA nie jest zwiększona (przegląd systematyczny i metaanaliza Hill 2016 [8]), w analizie nie występuje śmiertelność bezpośrednio związana z olbrzymiokomórkowym zapaleniem tętnic. Jednak śmiertelność związana z chorobą została uwzględniona pośrednio, gdyż w modelu przyjęto, że u 50% pacjentów z udarem mózgu określonym, jako *major stroke* (4 lub 5 w zmodyfikowanej skali Rankin) wystąpi zgon (założenie własne twórców modelu korporacyjnego). W celu uniknięcia podwójnego liczenia zgonów, dane o śmiertelności z populacji ogólnej zostały skorygowane tak, aby nie obejmowały prawdopodobieństw związanych z *major stroke*.

1.2.4. Użyteczności

W ramach niniejszej analizy Wnioskodawca udostępnił wiarygodny przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia w olbrzymiokomórkowym zapaleniu tętnic, przeprowadzony w maju 2017 (Yasmeen 2017 [32]). W ramach powyższego przeglądu zidentyfikowano siedem publikacji opisujących, jakość życia pacjentów w GCA, jednak żadna z nich nie raportowała wprost wartości użyteczności. W Załączniku 2.2. zaprezentowano krótką charakterystykę dokumentu Yasmeen 2017 [32], obejmującą zestawienie przeszukiwanych baz danych, kryteria włączenia i wyłączenia z przeglądu, strategie wyszukiwania oraz diagram PRISMA opisujący wyniki przeglądu.

W modelu podstawowym źródłem danych o wartościach użyteczności były niepublikowane dane, pochodzące z badania klinicznego ocenianej technologii medycznej. Na podstawie badania GiACTA [22] oszacowano użyteczności w stanach z remisją oraz zaostrzeniem choroby. Wszyscy pacjenci włączeni do badania wypełniali kwestionariusz EQ-5D-3L na początku badania oraz w tygodniach 12, 14, 36 i 48. Użyteczności oszacowano stosując model dostosowany dla użyteczności bazowych (z EQ-5D-3L) bez komponentu czasowego (nie zaobserwowano trendu czasowego w badaniu).

Dla wszystkich interwencji analizowanych w badaniu GiACTA [22] niższy poziom użyteczności występował w sytuacji, w której pacjenci nie uzyskali remisji choroby (lewa strona rysunku):



Poniższa tabela przedstawia wartości użyteczności oszacowane w modelu korporacyjnym na podstawie badania GiACTA.

Tabela 7. Użyteczności przyjęte w stanach modelu

Stan modelu	Wartość średnia	SE	P value	95% CI
Remisja (wszystkie stany)	█	█	█	█
Zaostrzenie (nawrót choroby)	█	█	█	█

Przyjęto, że zmniejszenie jakości życia obserwowane u pacjentów z zaostrzeniem (nawrotem) choroby trwa przez cztery tygodnie (28 dni), na podstawie opinii polskich ekspertów klinicznych oraz analizy danych z badania GiACTA.

W ramach badania ankietowego przeprowadzonego w związku z przygotowaniem bieżącego raportu HTA [31] eksperci kliniczni wskazali liczbę dni, jaka upływa od rozpoczęcia leczenia sterydami zaostrzenia (nawrotu) olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic do całkowitego ustąpienia objawów klinicznych związanych z zaostrzeniem (nawrotem). Zgodnie z przedstawionymi w poniższej tabeli wynikami (zaprezentowano średnie wartości z odpowiedzi trzech ekspertów) przeciętny czas występowania objawów związanych z pogorszeniem stanu zdrowia pacjentów z GCA wynosi █.

Tabela 8. Czas od rozpoczęcia leczenia zaostrzenia (nawrotu) choroby do całkowitego ustąpienia objawów klinicznych

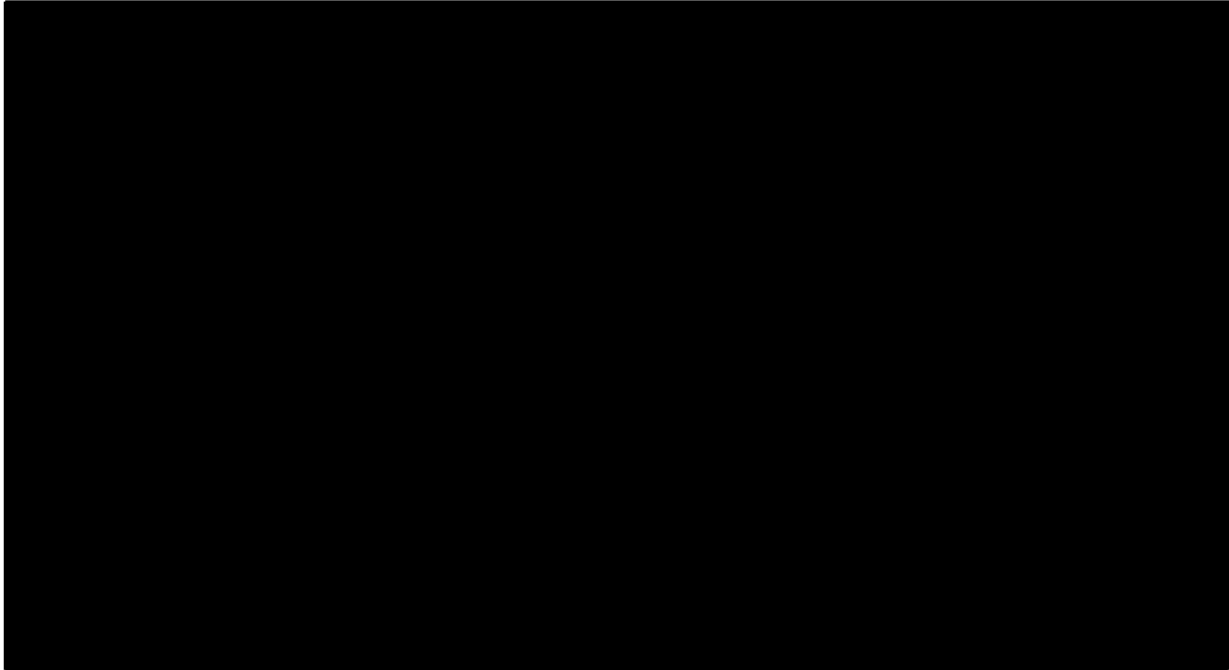
Stan modelu	Wartość średnia	Czas [liczba dni]		
		Minimalny	Średni	Maksymalny
Pacjenci z zaostrzeniem (flare) w trakcie leczenia aktywnego zapalenia	Pierwsze zaostrzenie	█	█	█
	Drugie i kolejne zaostrzenie	█	█	█
Pacjenci z nawrotem, który wystąpił po osiągnięciu remisji choroby	Pierwsze zaostrzenie	█	█	█
	Drugie i kolejne zaostrzenie	█	█	█



Na poniższym wykresie zaprezentowano oszacowanie użyteczności (linia ciągła) przy użyciu lokalnie ważonej regresji wielomianowej LOESS (jest to metoda nieparametryczna, która umożliwiła estymację bez wstępnych założeń dotyczących postaci funkcyjnej). Oś pozioma przedstawia czas do zaostrzenia (wartości ujemne) i czas po zaostrzeniu choroby (wartości dodatnie), gdzie 0 jest rzeczywistym czasem raportowania wystąpienia

zaostrenia. Oś pionowa zawiera wartości użyteczności. Kropki oznaczają indywidualne wartości punktowe użyteczności (ten sam pacjent może mieć wiele wizyt). Zaznaczona kolorem niebieskim część wykresu wskazuje zakres dni przed i po wystąpieniu zaostrenia, w którym zaobserwowano zmianę użyteczności w porównaniu z wartością bazową ([REDACTED]).

[REDACTED]



[REDACTED]

W stosunku do podstawowej wartości (dla stanów z remisją choroby) model uwzględnia dodatkowo zmniejszenie użyteczności u pacjentów, w przypadku których odnotowano zdarzenia niepożądane związane z zaostreniami GCA lub stosowaniem prednizonu. Wykorzystano wartości użyteczności w przypadku wystąpienia omawianych powikłań, na podstawie publikacji Luqmani 2016 [14]. Spadek użyteczności w modelu obliczono zgodnie z następującym wzorem:

$$[REDACTED]$$

[REDACTED]

W poniższej tabeli zestawiono wartości użyteczności z publikacji Luqmani 2016 [14] oraz skalkulowane na ich podstawie zmniejszenie jakości życia pacjentów w modelu w przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych.

Tabela 9. Spadek użyteczności związany z występowaniem działań niepożądanych*

Zdarzenie / stan kliniczny	Rodzaj zdarzeń niepożądanych	Wartości użyteczności w publikacji Luqmani 2016 [14]	Zmniejszenie użyteczności w modelu
Stan wyjściowy	-	0,716	■
Utrata wzroku	Zaostrzenia GCA	0,375	■
Udar mózgu: <i>minor stroke</i>		0,550	■
Udar mózgu: <i>major stroke</i>		0,260	■
Cukrzyca		0,630	■
Złamanie kręgu (I rok)	Terapia GKS	0,408	■
Złamanie kości udowej (I rok)		0,494	■
Złamanie nasady bliższej kości ramiennej (I rok)		0,616	■
Złamanie przedramienia (I rok)		0,630	■
Złamanie kręgu (II rok i kolejne)		0,473	■
Złamanie kości udowej (II rok i kolejne)		0,609	■
Złamanie nasady bliższej kości ramiennej (II rok i kolejne)		0,716	■
Złamanie przedramienia (II rok i kolejne)		0,702	■

* dla złamań uśrednione zmniejszenie użyteczności ważone ryzykiem wystąpienia poszczególnych ich typów / rok (wartości tych ryzyk zostały zaprezentowane w Tabeli 30) wynosi: ■

1.2.5. Koszty

W analizie uwzględniono koszty:

- Substancji czynnych: tocilizumab, prednizon,
- Podania tocilizumabu oraz prednizonu,
- Diagnostyki i monitorowania leczenia,
- Hospitalizacji / porad ambulatoryjnych związanych z rozpoczęciem leczenia,
- Leczenia zaostrzeń i powikłań z nimi związanych,
- Leczenia zdarzeń niepożądanych spowodowanych stosowaniem GKS.

W celu obliczenia uwzględnionych w analizie kosztów porównywanych schematów, przyjęto perspektywę płatnika publicznego za usługi zdrowotne (NFZ), a także perspektywę wspólną (płatnik publiczny i pacjent) w przypadku kosztów terapii prednizonem, utraty zdolności widzenia oraz cukrzycy typu 2.

Wyceny monetarnej omawianych zasobów dokonano na podstawie taryfikatorów opłat Narodowego Funduszu Zdrowia oraz Ministerstwa Zdrowia (dotyczących usług medycznych oraz leków), zgodnie z przyjętą perspektywą analizy. Dla kluczowych kosztów mających największy udział w koszcie całkowitym i inkrementalnym wykorzystano najlepsze dostępne źródła danych. Koszty oszacowano metodą kosztów ogólnych.

W poniższych podrozdziałach przedstawiono oszacowania kosztów przyjęte w analizie.

1.2.5.1. Koszt produktu leczniczego RoActemra®

Produkt RoActemra® roztwór do wstrzykiwań, 162 mg/ml (4 ampułko-strzykawki) jest obecnie refundowany w ramach programu lekowego *Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06, M08)*. Urzędowa cena zbytu wynosi 3 931,20 PLN [20]. W tabeli poniżej przedstawiono wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu RoActemra® 162 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce w programie lekowym Tocilizumab w leczeniu olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic.

Tabela 10. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu RoActemra® 162 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Parametr	Warunki objęcia refundacją
Nazwa (substancja) / EAN	RoActemra® (tocilizumab) / 5902768001075
Postać (dawka) / Opakowanie handlowe	Roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce (162 mg/0,9 ml) / 4 amp.-strz.
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek stosowany w ramach programu lekowego <i>Tocilizumab w leczeniu olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic</i> [23]
Grupa limitowa	Istniejąca grupa limitowa 1106.0, Tocilizumab
Cena zbytu netto	3 640,00 PLN
Urzędowa cena zbytu (cena zbytu netto powiększona o podatek od towarów i usług 8%)	3 931,20 PLN
Cena hurtowa (urzędowa cena zbytu powiększona o marżę hurtową 5%)	4 127,76 PLN
Wysokość limitu finansowania [PLN]	4 127,76 PLN
Kategoria odpłatności świadczeniobiorcy	bezpłatnie
Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]	0,00 PLN
Kwota refundacji NFZ [PLN]	4 127,76 PLN*

* Maksymalny koszt refundacji NFZ rozważany w ramach wariantu analizy nieuwzględniającego proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

** Rzeczywista maksymalna kwota refundacji w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej uwzględniającej RSS

Leczenie tocilizumabem powinno być rozpoczynane przez lekarza doświadczonego w rozpoznawaniu i leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów [4]. Zgodnie z Charakterystyką produktu leczniczego, dawkowaniem z projektu programu lekowego [4, 23] (a także w badaniu GiACTA [28]) zalecana wśród osób dorosłych dawka tocilizumabu podawana w postaci podskórnej wynosi 162 mg raz na tydzień. W tabeli poniżej przedstawiono koszt terapii produktem RoActemra® przypadający na cykl modelu w wariantach z oraz bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 11 Kalkulacja średniego kosztu miesięcznej terapii w populacji osób dorosłych tocilizumabem sc oraz iv – perspektywa NFZ

Parametr	Tocilizumab s.c.	
	Bez RSS	Z RSS
Koszt jednostkowy tocilizumabu [PLN/mg]	6,3700 (4 127,76/162*4)	
Zalecane dawkowanie	162 mg podskórnie	

Parametr	Tocilizumab s.c.	
	Bez RSS	Z RSS
Częstość podania	raz w tygodniu	
Koszt dawki / cykl modelu [PLN]	1 031,94	

1.2.5.2. Koszt prednizonu

W tabeli poniżej zaprezentowano koszt produktów leczniczych zawierających prednizon, zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ [20].

Tabela 12. Koszty produktu leczniczych zawierających prednizon

Nazwa, postać i dawka leku	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]
Encorton, tabl., 1 mg 20 szt.	7,56	7,94	8,32	1,18	ryczałt	8,32
Encorton, tabl., 10 mg 20 szt.	16,20	17,01	20,34	11,84	ryczałt	11,70
Encorton, tabl., 20 mg 20 szt.	21,60	22,68	27,95	23,68	ryczałt	8,54
Encorton, tabl., 5 mg 20 szt.	9,72	10,21	12,09	5,92	ryczałt	9,37
Encorton, tabl., 5 mg 100 szt.	22,45	23,57	29,60	29,60	ryczałt	5,33

Średni koszt 1 mg prednizonu z perspektywy płatnika publicznego oraz wspólnej (NFZ+pacjent) oszacowano na podstawie wielkości ceny detalicznej, ceny za opakowanie z perspektywy NFZ, liczby mg / opakowanie poszczególnych produktów oraz ich udziałów w rynku. Udziały w rynku wyznaczono w oparciu o komunikaty DGL NFZ [16], w których raportowano ilość wydanego leku w okresie 08.2016 – 07.2017.

Tabela 13. Sprzedaż produktów leczniczych zawierających prednizon – dane NFZ

Nazwa, postać i dawka leku	Ilość wydanego leku	Liczba mg/opak.	Ilość wydanych mg	Udziały w sprzedaży
Encorton, tabl., 1 mg 20 szt.	36893,00	20	737860	0,55%
Encorton, tabl., 10 mg 20 szt.	138456,00	200	27691200	20,45%
Encorton, tabl., 20 mg 20 szt.	78981,00	400	31592400	23,34%
Encorton, tabl., 5 mg 20 szt.	90391,00	100	9039100	6,68%
Encorton, tabl., 5 mg 100 szt.	132635,12	500	66317560	48,99%

Tabela 14. Kalkulacja średniego kosztu 1 mg prednizonu

Nazwa, postać i dawka leku	Cena detaliczna [PLN]	Cena/opak. z persp. NFZ [PLN]	Udziały w sprzedaży	Koszt za 1 mg perspektywa wspólna [PLN]	Koszt za 1 mg perspektywa NFZ [PLN]
Encorton, tabl., 1 mg 20 szt.	8,32	0,00	0,55%	0,4160	0,0000
Encorton, tabl., 10 mg 20 szt.	20,34	8,64	20,45%	0,1017	0,0432

Nazwa, postać i dawka leku	Cena detaliczna [PLN]	Cena/opak. z persp. NFZ [PLN]	Udziały w sprzedaży	Koszt za 1 mg perspektywa wspólna [PLN]	Koszt za 1 mg perspektywa NFZ [PLN]
Encorton, tabl., 20 mg 20 szt.	27,95	19,41	23,34%	0,0699	0,0485
Encorton, tabl., 5 mg 20 szt.	12,09	2,72	6,68%	0,1209	0,0272
Encorton, tabl., 5 mg 100 szt.	29,60	24,27	48,99%	0,0592	0,0485
Średnia ważona wielkością sprzedaży	-	-	100,00%	0,0764	0,0458

Rezultaty badania GiACTA [28] wskazują na wyraźne zmniejszenie zużycia prednizonu na ramieniu interwencji (w stosunku do ramienia komparatora). Ograniczenie stosowania prednizonu oznacza poprawę jakości życia pacjentów z GCA, ponieważ długotrwałe stosowanie sterydów wiąże się z występowaniem poważnych zdarzeń niepożądanych. Dlatego też model dokładnie wyznacza i ekstrapoluje dawkę prednizonu dla pacjentów na ramieniu interwencji, opierając się na danych z badania GiACTA.

Dla ramienia komparatora dawki prednizonu oszacowano zgodnie z praktyką kliniczną: na podstawie wytycznych leczenia GCA [15] oraz czasu trwania leczenia w warunkach polskich wskazanego w badaniu QuintilesIMS [21]. Należy podkreślić, że zastosowanie w modelu równań predykcyjnych pozwala na powiązanie ryzyka wystąpienia działań niepożądanych, a także wzrostu dawki prednizonu z powodu zaostrzenia z wielkością otrzymanej skumulowanej dawki GKS (*relative effectiveness*). W ramach analizy wrażliwości rozpatrywano wariant, w którym dawkowanie określono tak jak w protokole badania GiACTA [28].

Niniejszy model szacuje skumulowaną dawkę prednizonu dla każdego z ramion w trzech etapach:

1. Podczas pierwszej remisji (do pierwszego nawrotu - zaostrzenia): pacjenci na ramieniu interwencji otrzymują prednizon w regularnie zmniejszanej dawce przez 26 tygodni, natomiast pacjenci z ramienia komparatora przez 52 tygodnie. Poniżej zaprezentowano zestawienie średnich dawek dziennych prednizonu w kolejnych tygodniach leczenia (oraz skumulowane dawki substancji).

Tabela 15. Dawkowanie prednizonu

Tydzień	Ramię interwencji GiACTA [28]		Ramię komparatora polska praktyka kliniczna [21, 15]		Ramię komparatora GiACTA [28]	
	Dawka dobową [mg]	Dawka skumulowana [mg]	Dawka dobową [mg]	Dawka skumulowana [mg]	Dawka dobową [mg]	Dawka skumulowana [mg]
1	■	■	■	■	■	■
2	■	■	■	■	■	■
3	■	■	■	■	■	■
4	■	■	■	■	■	■
5	■	■	■	■	■	■
6	■	■	■	■	■	■
7	■	■	■	■	■	■
8	■	■	■	■	■	■
9	■	■	■	■	■	■
10	■	■	■	■	■	■
11	■	■	■	■	■	■
12	■	■	■	■	■	■
13	■	■	■	■	■	■

Tydzień	Ramię interwencji GiACTA [28]		Ramię komparatora polska praktyka kliniczna [21, 15]		Ramię komparatora GiACTA [28]	
	Dawka dobowa [mg]	Dawka skumulowana [mg]	Dawka dobowa [mg]	Dawka skumulowana [mg]	Dawka dobowa [mg]	Dawka skumulowana [mg]
14	■	■	■	■	■	■
15	■	■	■	■	■	■
16	■	■	■	■	■	■
17	■	■	■	■	■	■
18	■	■	■	■	■	■
19	■	■	■	■	■	■
20	■	■	■	■	■	■
21	■	■	■	■	■	■
22	■	■	■	■	■	■
23	■	■	■	■	■	■
24	■	■	■	■	■	■
25	■	■	■	■	■	■
26	■	■	■	■	■	■
27	■	■	■	■	■	■
28	■	■	■	■	■	■
29	■	■	■	■	■	■
30	■	■	■	■	■	■
31	■	■	■	■	■	■
32	■	■	■	■	■	■
33	■	■	■	■	■	■
34	■	■	■	■	■	■
35	■	■	■	■	■	■
36	■	■	■	■	■	■
37	■	■	■	■	■	■
38	■	■	■	■	■	■
39	■	■	■	■	■	■
40	■	■	■	■	■	■
41	■	■	■	■	■	■
42	■	■	■	■	■	■
43	■	■	■	■	■	■
44	■	■	■	■	■	■
45	■	■	■	■	■	■
46	■	■	■	■	■	■
47	■	■	■	■	■	■
48	■	■	■	■	■	■
49	■	■	■	■	■	■

Tydzień	Ramię interwencji GiACTA [28]		Ramię komparatora polska praktyka kliniczna [21, 15]		Ramię komparatora GiACTA [28]	
	Dawka dobowa [mg]	Dawka skumulowana [mg]	Dawka dobowa [mg]	Dawka skumulowana [mg]	Dawka dobowa [mg]	Dawka skumulowana [mg]
50	■	■	■	■	■	■
51	■	■	■	■	■	■
52	■	■	■	■	■	■
53	■	■	■	■	■	■
54	■	■	■	■	■	■
55	■	■	■	■	■	■
56	■	■	■	■	■	■
57	■	■	■	■	■	■
58	■	■	■	■	■	■
59	■	■	■	■	■	■
60	■	■	■	■	■	■
61	■	■	■	■	■	■
62	■	■	■	■	■	■
63	■	■	■	■	■	■
64	■	■	■	■	■	■
65	■	■	■	■	■	■
66	■	■	■	■	■	■
67	■	■	■	■	■	■
68	■	■	■	■	■	■
69	■	■	■	■	■	■
70	■	■	■	■	■	■
71	■	■	■	■	■	■
72	■	■	■	■	■	■
73	■	■	■	■	■	■
74	■	■	■	■	■	■
75	■	■	■	■	■	■
76	■	■	■	■	■	■
77	■	■	■	■	■	■
78	■	■	■	■	■	■

- Podczas drugiej remisji (po pierwszym nawrocie - zaostrzeniu): pacjenci, którzy doświadczyli pierwszego zaostrzenia zgodnie z oceną lekarza, przechodzą do stanu remisja po nawrocie choroby z malejącymi dawkami dziennymi prednizonu (*dosing escape regimen*). Dla ramienia tocilizumabu w celu oszacowania dawkowania GKS w tej grupie, wykorzystano logistyczną regresję wzrostu (dane wejściowe z badania GiACTA [15]). W regresji tej współczynnikiem predykcyjnym jest czas, w celu wyprognozowania i ekstrapolacji w długim horyzoncie zmniejszania dawki prednizonu, zgodnie z obserwacjami w próbie klinicznej. Dla ramienia komparatora podobna logistyczna regresja wzrostu w modelu korporacyjnym została oszacowana w oparciu o dane z praktyki klinicznej (*Real Word Data*) zaczerpnięte z bazy *Market*

Scan w celu oszacowania intensywności dawki i czasu podania zgodnych z rzeczywistą praktyką. Wykorzystano równanie predykcyjne przyjmujące następującą postać:

[REDACTED]

Parametry równania opisującego dawki prednizonu po pierwszym nawrocie choroby dla obu ramion modelu zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 16. Zestawienie parametrów równania opisującego dosing escape regimen (terapia ratunkowa) podczas drugiej remisji

Ramię modelu	Parametr	Wartość
Interwencja	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
Komparator	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]

- Podczas zaostrzenia (nawrotu): oszacowano równanie prognozujące wzrost dawki prednizonu z powodu zaostrzenia dla każdego z ramion modelu, w którym ostatnia efektywna dawka prednizonu jest współczynnikiem predykcyjnym wielkości wzrostu dawki GKS. Równanie predykcyjne użyte w modelu przyjmuje następującą postać:

[REDACTED]

[REDACTED]

1.2.5.3. Koszt podania tocilizumabu oraz prednizonu

Zgodnie z Charakterystyką produktu leczniczego RoActemra® (kod EAN: 5902768001075, 162 mg tocilizumabu w ampułko-strzykawce) leczenie powinno być rozpoczynane przez lekarza doświadczonego w rozpoznawaniu i leczeniu RZS i(lub) GCA. Należy ocenić możliwość samodzielnego, podskórnego podawania leku przez pacjenta w domu. Po właściwym przeszkoleniu z zakresu techniki wstrzyknięć pacjenci mogą samodzielnie wstrzykiwać sobie produkt RoActemra, jeśli lekarz uzna to za właściwe. [4]

W analizie założono, że przeszkolenie pacjenta oraz podanie pierwszej dawki tocilizumabu wraz z wydaniem leku zostanie rozliczone w ramach jednego ze świadczeń wykonywanych przy rozpoczęciu leczenia GCA produktem RoActemra (hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu lekowego). W ramach świadczenia 5.08.07.0000004 Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu lek będzie wydawany pacjentom przy kolejnych wizytach kontrolnych (nie rzadziej niż raz na 3 miesiące).

Prednizon podawany doustnie nie wymaga dodatkowych wizyt ambulatoryjnych. W analizie przyjęto, że pacjent otrzyma recepty na lek w ramach porad związanych z monitorowaniem leczenia.

1.2.5.4. Koszty jednostkowe pozostałych świadczeń uwzględnionych w analizie

W kolejnych tabelach przedstawiono koszty jednostkowe pozostałych świadczeń uwzględnionych w analizie (wraz z podaniem źródeł danych). Jeżeli nie wskazano w nagłówku tabel, sprawozdawane koszty podano z perspektywy płatnika publicznego.

Tabela 17. Hospitalizacje i porady ambulatoryjne w ramach programu lekowego

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa. = koszt świadczenia [PLN]*	Źródło
5.08.07.0000001	hospitalizacja związana z wykonaniem programu	486,72	Katalog świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy zdrowotne (lekowe) [37] * Przyjęto wycenę punktową równą 1,00 PLN
5.08.07.0000003	hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	486,72	
5.08.07.0000004	przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16	

Tabela 18. Hospitalizacje w ramach grup JGP

Kod grupy	Kod produktu	Nazwa grupy	Wartość punktowa - hospitalizacja od 1 X 2017 r. = koszt świadczenia [PLN]*	Źródło
A48	5.51.01.0001048	Kompleksowe leczenie udarów mózgu > 7 dni w oddziale udarowym	8 816	Katalog grup [36] * Przyjęto wycenę punktową równą 1,00 PLN
A49	5.51.01.0001049	Udar mózgu - leczenie > 3 dni	4 164	
A51	5.51.01.0001051	Udar mózgu - leczenie trombolityczne > 7 dni w oddziale udarowym	12 891	
H02	5.51.01.0008002	Endoprotezoplastyka pierwotna częściowa stawu biodrowego *	5 462	
H13	5.51.01.0008013	Endoprotezoplastyka pierwotna całkowita biodra *	10 800	
H14	5.51.01.0008014	Endoprotezoplastyka pierwotna całkowita biodra z rekonstrukcją kostną, endoprotezoplastyka stawu biodrowego z zastosowaniem trzpienia przynasadowego, kapoplastyka stawu biodrowego *	13 528	
H42	5.51.01.0008042	Duże zabiegi na kończynie górnej *	4 435	
H43	5.51.01.0008043	Średnie zabiegi na kończynie górnej *	1 352	
H51	5.51.01.0008051	Kompleksowe zabiegi korekcyjne kręgosłupa *	27 256	
H53	5.51.01.0008053	Zabiegi na kręgosłupie bez stosowania implantów *	9 734	
H56C	5.51.01.0008057	Zespoły bólowe kręgosłupa < 4 dni	649	
H56D	5.51.01.0008058	Zespoły bólowe kręgosłupa > 3 dni	1 622	
H96CE	5.51.01.0008107	Układowe choroby tkanki łącznej > 65 r.ż.	1 947	
H96CF	5.51.01.0008108	Układowe choroby tkanki łącznej < 66 r.ż.	1 622	

Tabela 19. Porady ambulatoryjne poza programem lekowym

Kod grupy	Kod produktu	Nazwa ambulatoryjnej grupy świadczeń specjalistycznych / pakietu świadczeń / dedykowanego pakietu świadczeń	Wartość punktowa od 1 X 2017 r. = koszt świadczenia [PLN]*	Źródło
W11	5.30.00.0000011	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	33	Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych [35] * Przyjęto wycenę punktową równą 1,00 PLN
W12	5.30.00.0000012	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	65	
W17	5.30.00.0000017	W17 Świadczenie specjalistyczne 7-go typu	93	
W13	5.30.00.0000013	W13 Świadczenie specjalistyczne 3-go typu	121	

Tabela 20. Koszty leczenia cukrzycy oraz utraty zdolności widzenia

Kategoria kosztów	Koszt roczny świadczenia [PLN]		Źródło
	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna (NFZ+pacjent)	
Koszt utraty zdolności widzenia	1096,12	1219,53	Wniosek o objęcie refundacją leku Humira (adalimumab) w ramach program lekowego "Leczenie zapalenia błony naczyniowej oka (ZBN) – część pośrednia, odcinek tylny lub cała błona naczyniowa (Icd-10 H20.0, H30.0), Analiza weryfikacyjna [2]
Cukrzyca typu 2	949,88	1681,87	

1.2.5.5. Koszt diagnostyki i monitorowania terapii

Istniejąca praktyka kliniczna w Polsce

Badania wykonywane w ramach procesu diagnostycznego GCA w warunkach polskich określono na podstawie opracowania *Olbrzymiokomórkowe Zapalenie Tętnic. Raport z badania jakościowego („OZT Raport”)* [21], w którym opisano aktualną praktykę kliniczną w oparciu o odpowiedzi 14 ekspertów klinicznych z 13 ośrodków zajmujących się leczeniem GCA.

[REDACTED]

Rozliczanie kosztów związanych z diagnostyką GCA odbywa się w ramach hospitalizacji pacjentów (grupy JGP H96) [21]. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Mając na uwadze powyższe informacje, w modelu przyjęto następującą częstotliwość wizyt kontrolnych dla ramienia pacjentów leczonych wyłącznie prednizonem:

- Miesiące 1-6: wizyty kontrolne raz w miesiącu (redukcja dawek GKS),
- Miesiące 7-12 (oraz kolejne, w przypadku kontynuacji leczenia GKS): wizyty kontrolne raz na trzy miesiące (stała dawka podtrzymująca GKS).

Poniżej zestawiono podstawowe badania ambulatoryjne wykonywane w ramach monitorowania GCA w warunkach polskich.

Tabela 21. Monitorowanie GCA: badania ambulatoryjne

ICD-9	Nazwa produktu	Lista	Źródło
C59	Odczyn opadania krwinek czerwonych (OB)	W1 Lista podstawowa	
C53	Morfologia krwi 8-parametrowa / Morfologia krwi, z pełnym różnicowaniem granulocytów (leukocytów)	W1 Lista podstawowa	Charakterystyka grup ambulatoryjnych świadczeń specjalistycznych [34]
I81	Białko C-reaktywne (CRP)	W1 Lista podstawowa	
L55	Hemoglobina glikowana (HbA1c)	W1 Lista podstawowa	
88.981	Dwufotonowa absorpcjometria (densytometria z kości udowej lub kręgosłupa)	W2 Badania dodatkowe - grupa 1	

W analizie przyjęto, że:

- standardowa wizyta kontrolna będzie rozliczana, jako świadczenie specjalistyczne 2-go typu (W12; koszt 65,00 PLN; warunek: konieczne wykazanie co najmniej 3 procedur z listy W1 [34]),
- porada obejmująca densytometrię (wykonywana raz w roku wraz z podstawowymi badaniami laboratoryjnymi) zostanie zakwalifikowana, jako świadczenie specjalistyczne 3-go typu (W13; koszt 121,00 PLN; warunek: konieczne wykazanie co najmniej 3 procedur z listy W1 oraz co najmniej jednej procedury z listy W2 [34]),
- wizyta u okulisty będzie rozliczana, jako świadczenie specjalistyczne 1-go typu (W11; koszt 33,00 PLN).

Pacjenci z remisją, nieotrzymujący leczenia prednizonem będą kontrolowani dwa razy w roku (dotyczy obu ramion modelu, również pacjentów z remisją, którzy zakończyli leczenie w ramach programu lekowego). Koszt porady kontrolnej wyniesie 65,00 PLN (świadczenie specjalistyczne 2-go typu, W12).

Terapia tocilizumabem w ramach programu lekowego

[Redacted content]

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

Na podstawie powyższych zapisów przyjęto, że wizyty kontrolne dla ramienia interwencji mają miejsce:

[Redacted text block]

W analizie przyjęto, że:

- Koszty badań związanych z diagnozą GCA ponoszone są przed włączeniem chorych do programu lekowego i nie zostaną uwzględnione w analizie,
- Badania przy pierwszej kwalifikacji do programu, rozliczane są w ramach świadczenia hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu (koszt 486,72 PLN),

- Ocena skuteczności leczenia tocilizumabem w ramach programu lekowego [...] rozliczana jest, jako świadczenie: przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu (koszt 108,16 PLN),
- Koszt badań monitorujących leczenie w ramach programu lekowego (zgodnych z ChPL), a także wykonywanych w ramach oceny skuteczności terapii, odpowiada kosztowi świadczenia specjalistycznego 2-go typu (W12, koszt 65,00 PLN; zgodnie z Charakterystyką grup ambulatoryjnych świadczeń specjalistycznych [34], aby rozliczyć świadczenie W12 konieczne jest wykazanie, co najmniej 3 procedur z listy W1, jednocześnie wszystkie badania monitorujące w projektowanym programie lekowym znajdują się na liście W1 – patrz poniższa tabela).

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

1.2.5.6. Koszty leczenia zaostrzeń choroby

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

Dla pacjentów nieleczonych w programie lekowym w analizie przyjęto, że rozliczanie kosztów hospitalizacji związanej z leczeniem (kolejnych) zaostrzeń choroby odbywa się w ramach grup JGP H96 (podobnie jak rozliczenie kosztów związanych z diagnostyką GCA).

Ponieważ obecnie istnieją dwie grupy H96 („CE”: Układowe choroby tkanki łącznej > 65 r.ż. oraz „CF”: Układowe choroby tkanki łącznej < 66 r.ż.) w celu oszacowania średniego kosztu hospitalizacji przyjęto, że 33,3% pacjentów ma mniej niż 66 lat (grupa „CF”; pobyt pozostałych 66,7% rozliczony zostanie grupą „CF”). Założenie to oparto na analizie populacji początkowej badania GiACTA [28], w której średni wiek pacjentów wyniósł 69 lat, a wartość odchylenia standardowego 8,2 [29] (31,3% pacjentów jest w wieku nie wyższym niż 65 lat, w rzeczywistości odsetek ten prawdopodobnie będzie nieznacznie wyższy - mediana wieku jest większa od średniej [22]).

Tabela 23. Koszt hospitalizacji związanej z leczeniem zaostrzeń

Grupa JGP	Koszt jednostkowy [PLN]	Odsetek pacjentów [%]	Średni koszt całkowity [PLN]
H96CE	1 947,00	66,7%	1 838,78
H96CF	1 622,00	33,3%	

Rozliczanie kosztów leczenia (kolejnych) zaostrzeń choroby w warunkach ambulatoryjnych (w grupie nie objętej leczeniem w programie lekowym) odbywa się w ramach świadczenia specjalistycznego 7-go typu, w ramach którego zostają wykonane podstawowe badania laboratoryjne: OB, morfologia, CRP oraz inne badania, według potrzeb, a także USG tętnic skroniowych – procedura z listy W9 (kod ICD-9: 88.779, produkt: *USG innych obszarów układu naczyniowego – doppler*, lista: *W9 Badania dodatkowe - grupa 8*).

Natomiast koszt jednostkowy dodatkowych kontrolnych wizyt (w okresie pierwszych 3 miesięcy od wystąpienia nawrotu) przyjęto równy kosztowi świadczenia specjalistycznego 2-go typu (w ramach porady wykonywane są podstawowe badania laboratoryjne w GCA z listy W1, OB, morfologia, CRP itd.).

Dla pacjentów leczonych w programie lekowym w analizie przyjęto, że rozliczanie kosztów hospitalizacji związanej z leczeniem (kolejnych) zaostrzeń choroby odbywa się w ramach świadczenia hospitalizacja związana z wykonaniem programu (koszt jednostkowy 486,72 PLN, ██████████

██████████). W przypadku chorych, którzy nie wymagają hospitalizacji, biorąc pod uwagę konieczność wykonania badań diagnostycznych związanych z zaostrzeniem, w analizie założono, że leczenie nawrotu GCA rozliczane jest w ramach świadczenia hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu (koszt 486,72 PLN). Natomiast koszt jednostkowy dodatkowych kontrolnych wizyt (w okresie pierwszych 3 miesięcy od wystąpienia nawrotu) przyjęto równy kosztowi świadczenia: przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu (koszt 108,16 PLN).

W tabeli poniżej zaprezentowano kalkulację kosztów całkowitych związanych z wystąpieniem zaostrzeń GCA.

Tabela 24. Koszty leczenia zaostrzenia GCA

Grupa pacjentów	Typ leczenia	Odsetek pacjentów [%]	Koszt jednostkowy [PLN]	Zużycie zasobów	Średni koszt ważony odsetkiem pacjentów leczonych [PLN]
Leczenie poza programem lekowym	Hospitalizacja	█	█	█	1 175,75
	Wizyta ambulatoryjna	█	█	█	
	Wizyty ambulatoryjne kontrolne	█	█	█	
Leczenie w ramach programu lekowego	Hospitalizacja	█	█	█	1 553,90
	Wizyta ambulatoryjna	█	█	█	
	Wizyty ambulatoryjne kontrolne	█	█	█	

W modelu przyjęto, że wszystkie koszty związane z leczeniem zaostrzenia zostają naliczane w stanie Zaostrzenie/nawrót (*flare*) w cyklu, w którym to zdarzenie wystąpiło (nawet, jeśli obejmują dodatkowe wizyty kontrolne w późniejszych cyklach).

1.2.5.7. Koszty leczenia powikłań związanych z zaostrzeniami

W przypadku pacjentów, u których w przebiegu zaostrzenia choroby wystąpiły utrata wzroku lub (i) udar mózgu w modelu zostają doliczone koszty związane z leczeniem tych zdarzeń i ich następstw.

Koszty utraty wzroku zostały przyjęte w oparciu o Analizę weryfikacyjną AOMTiT dla leku Humira z roku 2017 [2] i w horyzoncie rocznym wynoszą 1 096,12 PLN z perspektywy NFZ oraz 1 219,53 PLN z perspektywy wspólnej (NFZ+pacjent). W modelu wartości te są naliczane w każdym cyklu, proporcjonalnie do liczby tygodni w roku.

Koszt leczenia udaru przyjęto w oparciu o Zarządzenie Prezesa NFZ [36] oraz statystyki JGP NFZ z 2016 roku [17]. Dla poszczególnych grup JGP związanych z leczeniem tego powikłania GCA zidentyfikowało liczbę pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 „Zawał mózgu wywołany przez zakrzep tętnic przedmózgowych” oraz „Zawał mózgu wywołany przez zator tętnic przedmózgowych”, a następnie oszacowano średni koszt ważony liczbą hospitalizowanych chorych.

Tabela 25. Kalkulacja średniego kosztu leczenia udaru mózgu

Grupa JGP	Liczba pacjentów leczonych w 2016 roku (ICD-10)		Udział procentowy [%]	Koszt jednostkowy hospitalizacji [PLN]	Średni koszt ważony odsetkiem pacjentów leczonych [PLN]
	Zawał mózgu wywołany przez zakrzep tętnic przedmózgowych	Zawał mózgu wywołany przez zator tętnic przedmózgowych			
A48	1 571	893	67,1%	8 816	8 586,83
A49	448	212	18,0%	4 164	
A50	0	0	0,0%	2 001	
A51	336	211	14,9%	12 891	

1.2.5.8. Koszty leczenia powikłań związanych z terapią GKS

W modelu uwzględniono koszty leczenia cukrzycy oraz złamań, jako zdarzeń niepożądanych spowodowanych stosowaniem prednizonu.

Koszty leczenia cukrzycy zostały przyjęte w oparciu o Analizę weryfikacyjną AOMTiT dla leku Humira z roku 2017 [2] i w horyzoncie rocznym wynoszą 949,88 PLN z perspektywy NFZ oraz 1 681,87 PLN z perspektywy wspólnej (NFZ+pacjent). W modelu wartości te są naliczane w każdym cyklu, proporcjonalnie do liczby tygodni w roku.

Koszty leczenia złamań w modelu uwzględnione zostają jednorazowo, w przypadku wystąpienia tych powikłań. Kalkulacje kosztów przeprowadzono w oparciu o Zarządzenie Prezesa NFZ [36] oraz statystyki JGP NFZ z 2016 roku [17]. Oszacowano średni koszt złamania ważony liczbą hospitalizowanych chorych, wyznaczoną na podstawie informacji o pacjentach z następującymi rozpoznaniem ICD-10:

- Złamanie kości udowej:
 - Złamanie szyjki kości udowej,
 - Złamanie przezkrętarzowe,
- Złamanie kręgosłupa:
 - Patologiczne złamanie niesklasyfikowane gdzie indziej,
 - Inna osteoporoza ze złamaniem patologicznym,
 - Nieokreślona osteoporoza ze złamaniem patologicznym,
- Złamanie nasady bliższej kości ramiennej:
 - Złamanie nasady bliższej kości ramiennej,
- Złamanie przedramienia:
 - Złamanie nasady dalszej kości promieniowej,
 - Złamanie trzonów kości łokciowej i promieniowej,
 - Złamanie nasad dalszych kości łokciowej i promieniowej.

Tabela 26. Kalkulacja średniego kosztu leczenia złamania kości udowej

Grupa JGP	Liczba pacjentów leczonych w 2016 roku (ICD-10)		Udział procentowy [%]	Koszt jednostkowy hospitalizacji [PLN]	Średni koszt ważony odsetkiem pacjentów leczonych [PLN]
	Złamanie szyjki kości udowej	Złamanie przezkrętarzowe			
H02	873	64	12,7%	5 462	
H13 [H04]*	5167	232	[73,0%]*	10 800	10 516,34
H14 [H06]*	1064	0	[14,4%]*	13 528	

* w roku 2016 brak jest grup JGP H13 oraz H14, dlatego liczbę pacjentów leczonych wyznaczono w oparciu o statystyki JGP NFZ dla grup H04 oraz H06

Tabela 27. Kalkulacja średniego kosztu leczenia złamania kręgosłupa

Grupa JGP	Liczba pacjentów leczonych w 2016 roku (ICD-10)			Udział procentowy [%]	Koszt jednostkowy hospitalizacji [PLN]	Średni koszt ważony odsetkiem pacjentów leczonych [PLN]
	Patologiczne złamanie niesklasyfikowane gdzie indziej	Inna osteoporoza ze złamaniem patologicznym	Nieokreślona osteoporoza ze złamaniem patologicznym			
Leczenie chirurgiczne (10% pacjentów*)						
H51	72	0	0	16,8%	27 256	
H53	54	170	133	83,2%	9 734	12 674,76

Grupa JGP	Liczba pacjentów leczonych w 2016 roku (ICD-10)			Udział procentowy [%]	Koszt jednostkowy hospitalizacji [PLN]	Średni koszt ważony odsetkiem pacjentów leczonych [PLN]
	Patologiczne złamanie niesklasyfikowane gdzie indziej	Inna osteoporoza ze złamaniem patologicznym	Nieokreślona osteoporoza ze złamaniem patologicznym			
Leczenie zachowawcze (90% pacjentów*)						
H56C	42	0	0	36,2%	649	1 269,71
H56D	74	0	0	63,8%	1 622	

* Odsetki pacjentów leczonych chirurgicznie oraz zachowawczo przyjęto w oparciu o publikację Drozdowska 2009 [5]

Łączny średni ważony koszt leczenia złamania kręgosłupa wynosi 2 410,21 PLN.

Tabela 28. Kalkulacja średniego kosztu leczenia złamania nasady bliższej kości ramiennej

Grupa JGP	Liczba pacjentów leczonych w 2016 roku (ICD-10)		Udział procentowy [%]	Koszt jednostkowy hospitalizacji [PLN]	Średni koszt ważony odsetkiem pacjentów leczonych [PLN]
	Złamanie nasady bliższej kości ramiennej				
H42	178		35,9%	4 435	2 458,40
H43	318		64,1%	1 352	

Tabela 29. Kalkulacja średniego kosztu leczenia złamania przedramienia

Grupa JGP	Liczba pacjentów leczonych w 2016 roku (ICD-10)			Udział procentowy [%]	Koszt jednostkowy hospitalizacji [PLN]	Średni koszt ważony odsetkiem pacjentów leczonych [PLN]
	Złamanie nasady dalszej kości promieniowej	Złamanie trzonów kości łokciowej i promieniowej	Złamanie nasad dalszych kości łokciowej i promieniowej			
H42	218	0	0	11,3%	4 435	1 666,21
H43	928	668	325	88,7%	1 352	

Średni koszt leczenia złamania obliczono korzystając z przedstawionych w tabelach powyżej średnich kosztów ważonych odsetkami pacjentów leczonych oraz informacji o rocznym ryzyku wystąpienia analizowanych złamań przyjętymi na podstawie publikacji Luqmani 2016 [14].

Tabela 30. Kalkulacja średniego kosztu leczenia złamania

Złamanie	Roczne ryzyko wystąpienia złamania (Luqmani 2016)	Waga [%]	Koszt jednostkowy leczenia [PLN]	Średni koszt ważony ryzykiem wystąpienia poszczególnych typów złamań [PLN]
Złamanie kręgosłupa	0,416	31,4%	2 410,21	3 986,30
Złamanie kości udowej	0,296	22,3%	10 516,34	
Złamanie przedramienia	0,183	32,5%	1 666,21	
Złamanie nasady bliższej kości ramiennej	0,430	13,8%	2 458,40	

1.2.6. Zestawienie parametrów wejściowych modelu

W tabeli poniżej zestawiono kluczowe parametry modelu wraz z wykorzystanymi źródłami danych.

Tabela 31. Zestawienie parametrów modelu

Zmienna modelu	Wartość/przyjęte założenie	Źródło	
Podstawowe zmienne modelu			
Stopa dyskontowa: koszty	5,0%	Wytyczne HTA [3]	
Stopa dyskontowa: efekty zdrowotne	3,5%	Wytyczne HTA [3]	
Próg opłacalności [PLN/QALY]	134 514	[30], [19]	
Horyzont czasowy	Dożywotni (30 lat)	Wytyczne HTA [3]	
Długość cyklu	7 dni	Model korporacyjny [22]	
Perspektywa	Płatnika publicznego Wspólna (płatnik publiczny+NFZ)	Wytyczne HTA [3]	
Parametry kliniczne: ryzyka zdarzeń			
Najlepiej dopasowany rozkład dla przeżycia do pierwszego zaostrzenia: TCZ+PRE	Parametryczna krzywa przeżycia Weibulla	Model korporacyjny na podstawie wyników GIACTA [22]	
Parametr λ	██████████		
Parametr γ	██████████		
Najlepiej dopasowany rozkład dla przeżycia do pierwszego zaostrzenia: PRE	Parametryczna krzywa przeżycia wykładnicza	Model korporacyjny na podstawie wyników GIACTA [22]	
Parametr λ	██████████		
Ryzyko wystąpienia ponownego zaostrzenia GCA / cykl	TCZ+PRE	██████████	Model korporacyjny na podstawie wyników GIACTA [22]
	PRE	██████████	
Odsetek pacjentów, u których wystąpi utrata zdolności widzenia podczas zaostrzenia	0,013	Luqmani 2016 [14]	
Odsetek pacjentów, u których wystąpi udar mózgu podczas zaostrzenia	0,026		
Równanie opisujące ryzyko wystąpienia działań niepożądanych związanych z terapią GKS	██████████	Model korporacyjny na podstawie badania RWD	
Parametr intercept dla złamań	██████████		
Parametr slope dla złamań	██████████		
Parametr intercept dla cukrzycy	██████████		
Parametr slope dla cukrzycy	██████████		
Śmiertelność w przypadku udaru mózgu (<i>major stroke</i>)	50%	Model korporacyjny na podstawie Luqmani 2016 [14]	
Odsetek pacjentów z <i>major stroke</i> (skala Rankin 4 lub 5) ze wszystkich pacjentów z udarem mózgu	██████████	Model korporacyjny	
Użyteczności			
Użyteczność w stanach z remisją	██████████	Model korporacyjny na podstawie wyników GIACTA [22]	
Użyteczność w stanie zaostrzenie (nawrót)	██████████		
Spadek użyteczności związany z utratą zdolności widzenia	██████████	Luqmani 2016 [14]	
Spadek użyteczności związany z udarem mózgu: „ <i>minor stroke</i> ”	██████████		
Spadek użyteczności związany z udarem mózgu: „ <i>major stroke</i> ”	██████████		
Spadek użyteczności związany z cukrzycą	██████████		

Zmienna modelu	Wartość/przyjęte założenie	Źródło	
Spadek użyteczności związany ze złamaniem kręgu – 1 rok	██████		
Spadek użyteczności związany ze złamaniem kości udowej – 1 rok	██████		
Spadek użyteczności związany ze złamaniem nasady bliższej kości ramiennej – 1 rok	██████		
Spadek użyteczności związany ze złamaniem przedramienia – 1 rok	██████		
Spadek użyteczności związany ze złamaniem kręgu – 2 rok	██████		
Spadek użyteczności związany ze złamaniem kości udowej – 2 rok	██████		
Spadek użyteczności związany ze złamaniem nasady bliższej kości ramiennej – 2 rok	██████		
Spadek użyteczności związany ze złamaniem przedramienia – 2 rok	██████		
Koszty [PLN]			
Tocilizumab – cena hurtowa brutto/opakowanie 4x162 mg	bez RSS	4 127,76	Obwieszczenie MZ [20]
	z RSS	██████	Dane wnioskodawcy
Prednizon - cena hurtowa brutto/1 mg	Perspektywa NFZ	0,0458	Obwieszczenie MZ [20]
	Perspektywa wspólna	0,0764	
Koszt monitorowania pacjentów poza programem lekowym	Standardowa wizyta kontrolna	65,00	Patrz rozdział 1.2.5.5
	Wizyta kontrolna z dentytometrią	121,00	
	Wizyta kontrolna u okulisty	33,00	
Koszt monitorowania pacjentów w ramach programu lekowego	Badania przy pierwszej kwalifikacji do programu	486,72	Patrz rozdział 1.2.5.5
	Ocena skuteczności leczenia	108,16	
	Badania monitorujące	65,00	
Koszty wizyty kontrolnej w grupie pacjentów z remisją choroby, pozostających bez leczenia aktywnego		65,00	
Koszty leczenia zaostrzeń GCA	Pacjenci leczeni poza programem lekowym	1 175,75	Patrz rozdział 1.2.5.6
	Pacjenci leczeni w programie lekowym	1 553,90	
Koszty leczenia utraty zdolności widzenia / tydzień	Perspektywa NFZ	21,18	Analiza weryfikacyjna dla leku Humira [2]
	Perspektywa wspólna	23,57	
Koszty leczenia udaru mózgu / tydzień		164,57	Zarządzenie Prezesa NFZ [36], statystyki JGP NFZ [17], patrz rozdział 1.2.5.7
Koszty leczenia złamań (ważone ryzykiem wystąpienia poszczególnych typów złamań)		3 986,30	Patrz rozdział 1.2.5.8
Koszty leczenia cukrzycy / tydzień	Perspektywa NFZ	18,20	Analiza weryfikacyjna dla leku Humira [2]
	Perspektywa wspólna	23,37	

1.3. Analiza progowa – zakres oszacowań

Próg opłacalności jest maksymalnym akceptowanym kosztem uzyskania jednostki wyniku zdrowotnego.

Zgodnie z obecnie obowiązującymi zapisami art. 12 pkt. 13 i art. 19 ust. 2 pkt. 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [30] podstawą szacowania progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest Produkt Krajowy Brutto (PKB) na jednego mieszkańca w rozumieniu art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. z 2000 r. Nr 114, poz. 1188 oraz Dz. U. z 2009 r. Nr 98, poz. 817), przy czym za próg kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego, o jakość przyjmuje się trzykrotność rzeczony wielkości PKB na jednego mieszkańca. Zgodnie ze wskazanym przepisem, Prezes GUS przedstawia szacunkową średnią wartość PKB na jednego mieszkańca za okres ostatnich trzech lat dla obszarów określonych w art. 6 ust. 2 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto i ogłasza, w drodze obwieszczenia, w Dzienniku Urzędowym Rzeczypospolitej Polskiej „Monitor Polski” w terminie do dnia 31 października drugiego roku po roku kończącym okres ostatnich trzech lat. W Obwieszczeniu Prezesa GUS z dnia 31 października 2017 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2013-2015 ogłoszono szacunek wartości PKB na jednego mieszkańca na poziomie całego kraju w wysokości 44 838 PLN [19].

W związku z powyższym wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia (oraz roku życia skorygowanego, o jakość) obowiązująca na dzień zakończenia analizy wynosi 134 514 PLN/QALY (3 x 44 838 PLN).

W analizie ekonomicznej ramach kalkulacji wyznaczono progową cenę zbytu netto produktu RoActemra®, dla której wartość ICUR jest równa 134 514 PLN/QALY.

1.4. Zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych

Zestawienie kosztów i konsekwencji obejmuje przedstawienie kosztów oraz konsekwencji zdrowotnych porównywanych technologii medycznych w populacji chorych z olbrzymiokomórkowym zapaleniem tętnic, bez podania ich końcowej kalkulacji w postaci kosztu inkrementalnego, współczynnika ICUR.

Wyniki zostały przedstawione dla 30-letniego horyzontu czasowego. Wartości, w przeliczeniu na jednego pacjenta, pochodzą z obliczeń wykonanych w modelu ekonomicznym. Koszty dyskontowano przy rocznej stopie równej 5%, natomiast efekty – 3,5%.

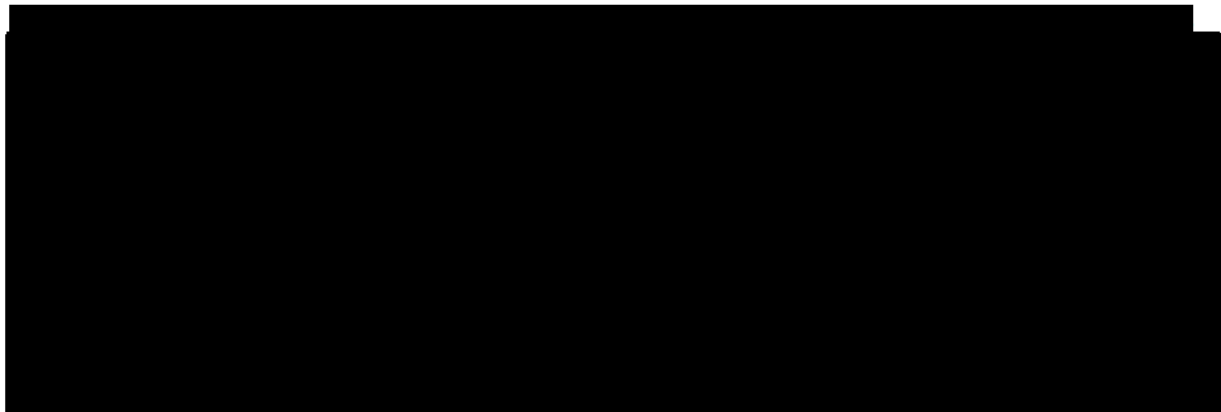
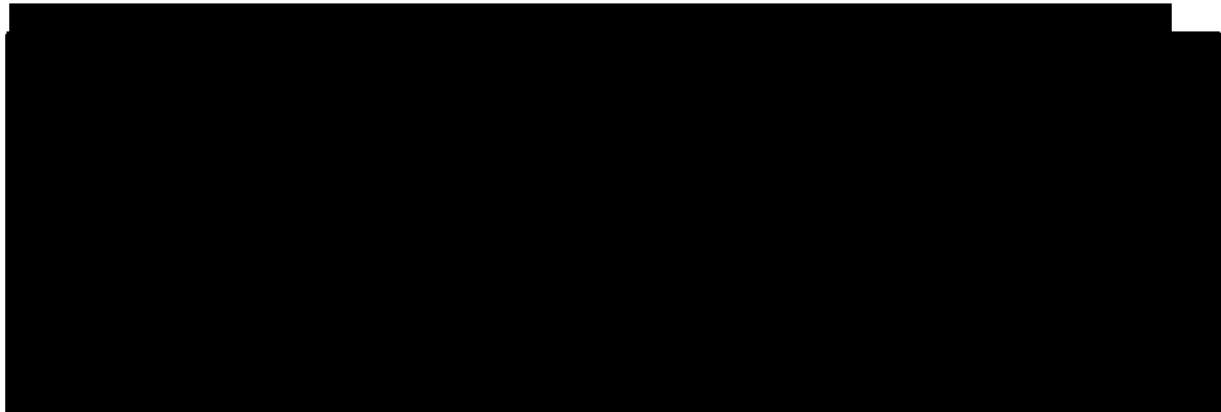
Tabela 32. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych dla porównania TCZ vs PRE

Parametr	Niedyskontowane		Zdyskontowane		
	TCZ	PRE	TCZ	PRE	
Zyskane lata życia skorygowane o jakość [QALY]	QALY: remisja	12,59	12,28	9,27	9,04
	QALY: zaostrzenie GCA	0,09	0,24	0,06	0,17
	Zdarzenia niepożądane: zaostrzenie GCA (redukcja QALY)	-0,01	-0,04	-0,01	-0,02
	Zdarzenia niepożądane: terapia GKS (redukcja QALY)	-0,27	-0,49	-0,20	-0,35
	QALY całkowite	12,40	12,00	9,12	8,84
Zyskane lata życia [LYG]	LYG całkowite	16,56	16,54	12,18	12,17
Zaostrzenia GCA	Całkowita liczba zaostrzeń	7,27	19,23	-	-

Tabela 33. Zestawienie kosztów dla porównania TCZ vs PRE w podziale na poszczególne kategorie

Parametr	Niedyskontowane		Zdyskontowane	
	TCZ	PRE	TCZ	PRE
Perspektywa NFZ [PLN]				
Koszty tocilizumabu: wariant z RSS	████████	████	████████	████
Koszty tocilizumabu: wariant bez RSS	88 787,96	0,00	77 088,23	0,00
Koszty prednizonu	337,44	694,41	314,61	643,25
Koszty zaostrzenia	8 682,17	22 605,68	5 476,49	14 688,05
Zdarzenia niepożądane: zaostrzenie GCA	74,62	257,81	49,70	163,58
Zdarzenia niepożądane: terapia GKS	1 091,01	2 385,16	826,32	1 667,96
Koszty monitorowania	3 409,44	2 442,22	2 678,09	1 721,87
Koszt całkowity: wariant z RSS	████████	████████	████████	████████
Koszt całkowity: wariant bez RSS	102 382,63	28 385,27	86 433,44	18 884,71

Parametr	Niedyskontowane		Zdyskontowane	
	TCZ	PRE	TCZ	PRE
Perspektywa wspólna [PLN]				
Koszty tocilizumabu: wariant z RSS	████████	██	████████	██
Koszty tocilizumabu: wariant bez RSS	88 787,96	0,00	77 088,23	0,00
Koszty prednizonu	562,89	1 158,36	524,80	1 073,01
Koszty zaostrenia	8 682,17	22 605,68	5 476,49	14 688,05
Zdarzenia niepożądane: zaostrenie GCA	76,18	267,03	50,52	168,02
Zdarzenia niepożądane: terapia GKS	1 647,85	3 750,10	1 179,59	2 498,88
Koszty monitorowania	3 409,44	2 442,22	2 678,09	1 721,87
Koszt całkowity: wariant z RSS	████████	████████	████████	████████
████████	103 166,49	30 223,39	86 997,72	20 149,84



1.5. Wyniki analizy użyteczności kosztów

Inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność (ICUR), będący podstawowym wynikiem analizy użyteczności kosztów, obliczono według następującej formuły:

$$ICUR = \frac{\text{koszt}_{\text{Interwencja}} - \text{koszt}_{\text{Komparator}}}{\text{efekt}_{\text{Interwencja}} - \text{efekt}_{\text{Komparator}}}$$

Efekty zdrowotne zostały wyrażone w postaci lat życia skorygowanych, o jakość (QALY).

1.5.1. Analiza podstawowa

W poniższych podrozdziałach przedstawiono wyniki przeprowadzonej analizy ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Wyniki przedstawiają wartości zdyskontowane oszacowane dla 30-letniego horyzontu czasowego, w przeliczeniu na jednego „uśrednionego” pacjenta.

1.5.1.1. Wyniki analizy podstawowej z uwzględnieniem RSS

Poniższe tabele przedstawiają wyniki analizy ekonomicznej z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 34. Wyniki analizy użyteczności kosztów z uwzględnieniem RSS: perspektywa NFZ

Strategia leczenia	Perspektywa NFZ z RSS	
	TCZ	PRE
Koszt leczenia [PLN]	■	■
Koszt inkrementalny [PLN]		■
Efekt [QALY]	9,12	8,84
Efekt inkrementalny [QALY]		0,28
Inkrementalny współczynnik koszty/użyteczność ICUR		■
Progowa cena zbytu netto produktu RoActemra® [PLN]		■

W horyzoncie czasowym analizy terapia tocilizumabem 52 tyg. (w skojarzeniu z prednizonem 26 tyg.) wiąże się z uzyskaniem lepszego efektu zdrowotnego wyrażonego w latach życia skorygowanych, o jakość (różnica w porównaniu z leczeniem prednizonem 52 tyg. wynosi 0,28 QALY).

Wyniki analizy użyteczności kosztów z uwzględnieniem RSS, pokazują, że tocilizumab jest strategią droższą, jednakże bardziej efektywną w porównaniu ze prednizonem. Z przeprowadzonej analizy wynika, że koszt zyskania dodatkowego roku życia skorygowanego, o jakość (QALY), przy zastąpieniu prednizonu tocilizumabem (podawanym w skojarzeniu z prednizonem przez pierwsze 26 tyg. terapii), wynosi ■ z perspektywy NFZ.

Tabela 35. Wyniki analizy użyteczności kosztów z uwzględnieniem RSS: perspektywa wspólna (NFZ+pacjent)

Strategia leczenia	Perspektywa NFZ z RSS	
	TCZ	PRE
Koszt leczenia [PLN]	██████████	██████████
Koszt inkrementalny [PLN]		██████████
Efekt [QALY]	9,12	8,84
Efekt inkrementalny [QALY]		0,28
Inkrementalny współczynnik koszty/użyteczność ICUR		██████████
Progowa cena zbytu netto produktu RoActemra® [PLN]		██████████

Wyniki analizy użyteczności kosztów z uwzględnieniem RSS, pokazują, że tocilizumab jest strategią droższą, jednakże bardziej efektywną w porównaniu ze prednizonem. Z przeprowadzonej analizy wynika, że koszt zyskania dodatkowego roku życia skorygowanego, o jakość (QALY), przy zastąpieniu prednizonu tocilizumabem (podawanym w skojarzeniu z prednizonem przez pierwsze 26 tyg. terapii), wynosi ██████████ z perspektywy wspólnej (NFZ+pacjent).

1.5.1.2. Wyniki analizy podstawowej bez uwzględnienia RSS

Poniższe tabele przedstawiają wyniki analizy ekonomicznej bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 36. Wyniki analizy użyteczności kosztów bez uwzględnienia RSS: perspektywa NFZ

Strategia leczenia	Perspektywa NFZ z RSS	
	TCZ	PRE
Koszt leczenia [PLN]	86 433	18 885
Koszt inkrementalny [PLN]		67 549
Efekt [QALY]	9,12	8,84
Efekt inkrementalny [QALY]		0,28
Inkrementalny współczynnik koszty/użyteczność ICUR		237 279
Progowa cena zbytu netto produktu RoActemra® [PLN]		2 258,61

W horyzoncie czasowym analizy terapia tocilizumabem 52 tyg. (w skojarzeniu z prednizonem 26 tyg.) wiąże się z uzyskaniem lepszego efektu zdrowotnego wyrażonego w latach życia skorygowanych, o jakość (różnica w porównaniu z leczeniem prednizonem 52 tyg. wynosi 0,28 QALY).

Wyniki analizy użyteczności kosztów bez uwzględnienia RSS, pokazują, że tocilizumab jest strategią droższą, jednakże bardziej efektywną w porównaniu ze prednizonem. Z przeprowadzonej analizy wynika, że koszt zyskania dodatkowego roku życia skorygowanego, o jakość (QALY), przy zastąpieniu prednizonu tocilizumabem (podawanym w skojarzeniu z prednizonem przez pierwsze 26 tyg. terapii), wynosi 237 279 PLN z perspektywy NFZ.

Tabela 37. Wyniki analizy użyteczności kosztów bez uwzględnienia RSS: perspektywa wspólna (NFZ+pacjent)

Strategia leczenia	Perspektywa NFZ z RSS	
	TCZ	PRE
Koszt leczenia [PLN]	86 998	20 150
Koszt inkrementalny [PLN]	66 848	
Efekt [QALY]	9,12	8,84
Efekt inkrementalny [QALY]	0,28	
Inkrementalny współczynnik koszty/użyteczność ICUR	234 817	
Progowa cena zbytu netto produktu RoActemra® [PLN]	2 291,70	

Wyniki analizy użyteczności kosztów bez uwzględnienia RSS, pokazują, że tocilizumab jest strategią droższą, jednakże bardziej efektywną w porównaniu ze prednizonem. Z przeprowadzonej analizy wynika, że koszt zyskania dodatkowego roku życia skorygowanego, o jakość (QALY), przy zastąpieniu prednizonu tocilizumabem (podawanym w skojarzeniu z prednizonem przez pierwsze 26 tyg. terapii), wynosi 234 817 PLN z perspektywy wspólnej (NFZ+pacjent).

1.5.2. Deterministyczna analiza wrażliwości

W celu oceny stabilności uzyskanych wyników przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości, w ramach której testowano skrajne wartości parametrów analizy, których zestawienie przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 38). Zaprezentowano także wyniki analizy progowej, wyznaczającej cenę zbytu netto produktu RoActemra®, przy której współczynnik ICUR jest równy wysokości progę opłacalności (134 514 PLN/ QALY).

RoActemra® (tocilizumab) w leczeniu olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic (GCA) – analiza ekonomiczna
Tabela 38. Scenariusze testowane w ramach analizy wrażliwości

Nr	Parametr	Wartość przyjęta w analizie:		Komentarz
		podstawowej	wrażliwości	
		Koszty [PLN]		
1.	Koszt jednostkowy prednizonu (za 1 mg) [PLN]	0,0458 (NFZ)	0,0000 (NFZ)	Minimalny i maksymalny koszt jednostkowy produktów zawierających prednizon zgodnie z Obwieszczeniem MZ [20] (patrz Tabela 14)
2		0,0764 (NFZ+pacjent)	0,0485 (NFZ)	
3			0,4160 (NFZ+pacjent)	
3		942,98 (leczenie GKS)	1 359,21 (program lekowy)	Przyjęto minimalne i maksymalne wartości wskazane przez ekspertów klinicznych [31] dla odsetka pacjentów leczonych w warunkach szpitalnych i ambulatoryjnych:
4	Koszt leczenia zaostrzenia [PLN]	1 175,75 (leczenie GKS)	1 466,71 (leczenie GKS)	
4		1 553,90 (program lekowy)	1 797,26 (program lekowy)	Kalkulacja kosztów zgodnie z Tabelą 24.
5			2 334,68	Minimalny i maksymalny koszt leczenia złamania skalkulowany na podstawie przyjęcia minimum bądź maksimum z kosztu grup JGP [36]:
6	Koszt leczenia złamania [PLN]	3 986,30	6 387,98	<ul style="list-style-type: none"> ▪ H02, H13, H14 (kość udowa) ▪ H51, H53 oraz H56C, H56D (kręgosłup) ▪ H42, H43 (nasada bliższa kości promieniowej oraz przedramię)
7			4 164,00	Minimalny i maksymalny koszt leczenia udaru mózgu skalkulowany na podstawie przyjęcia minimum bądź maksimum z kosztu grup JGP [36]:
8	Koszt leczenia udaru mózgu [PLN]	8 586,83	12 891,00	<ul style="list-style-type: none"> ▪ A48, A49, A51
9	Dawkowanie prednizonu (ramię komparatora)	Patrz Tabela 15	Patrz Tabela 15	Dawkowanie przyjęto na podstawie protokołu badania GIACCTA [28] (w analizie podstawowej przyjęto prednizonu oraz czas leczenia (1,5 roku) przyjęto dla warunków polskich: zgodnie z wytycznymi Muratore 2017 [15] oraz badaniami QuintilesIMS [21]).
9	Dawkowanie prednizonu (ramię komparatora)	Patrz Tabela 15	Patrz Tabela 15	Przyjęto wielkość skumulowanej dawki prednizonu otrzymanej przed rozpoczęciem leczenia na podstawie protokołu badania GIACCTA [28] (w analizie podstawowej zgodnie z projektowanym programem lekowym [23] i wytycznymi Muratore 2017 [15]: 1 400 mg (średnia dawka dzienna 50 mg x 4 tygodnie)
		Użyteczności		
10	Użyteczność w stanach z remisją choroby			Wartości wyznaczające dolny i górny koniec 95% przedziału ufności dla użyteczności z remisją (patrz Tabela 7)
11				

RoActemra® (tocilizumab) w leczeniu olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic (GCA) – analiza ekonomiczna

Nr	Parametr	Wartość przyjęta w analizie:		Komentarz
		podstawowej	wrażliwości	
12	Użyteczność w stanie zaostrzeniem choroby	█	█	Wartości wyznaczające dolny i górny koniec 95% przedziału ufności dla użyteczności z zaostreniem (patrz Tabela 7)
13		█	█	
Efekty zdrowotne				
14	Przeżycie wolne od (pierwszego) zaostrzenia GCA	TCZ: krzywa Weibulla	TCZ: krzywa log-logistyczna	Parametryczne krzywe przeżycia z drugim w kolejności najlepszym dopasowaniem do krzywych Kaplana-Meiera z badania GIACTA [22]
15		PRE:krzywa wykładnicza	PRE:krzywa Gamma	
16	Ryzyko wystąpienia kolejnego nawrotu / cykl	TCZ: krzywa Weibulla	TCZ i PRE: krzywa	Alternatywne wyznaczenie parametrycznych krzywych przeżycia, z wykorzystaniem rozkładu piecewise exponential [22]
17		PRE:krzywa wykładnicza	piecewise exponential	
18	Ryzyko wystąpienia kolejnego nawrotu / cykl	█	█	Minimalna i maksymalna wartość ryzyka kolejnego nawrotu: ramię TCZ, skalkulowana, jako dolny i górny koniec 95% przedziału ufności obliczony w oparciu o wartości rate (średnia w skali log) oraz SE (patrz Tabela 4)
19		█	█	
20	Ryzyko wystąpienia kolejnego nawrotu / cykl	█	█	Minimalna i maksymalna wartość ryzyka kolejnego nawrotu: ramię PRE, skalkulowana, jako dolny i górny koniec 95% przedziału ufności obliczony w oparciu o wartości rate (średnia w skali log) oraz SE (patrz Tabela 4)
20		█	█	
Ogólne				
21	Dyskontowanie	Koszty	5,0%	W ramach analizy wrażliwości przyjęto brak dyskontowania [25].
		Efekty	3,5%	
22	Horyzont czasowy analizy	30 lat	20 lat	Testowano krótszy horyzont czasowy analizy zgodnie z Wytycznymi HTA [3].

RoActemra® (tocilizumab) w leczeniu olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic (GCA) – analiza ekonomiczna

1.5.2.1.1. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS

Poniżej przedstawiono wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dla wariantu z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka z perspektywy NFZ.

Tabela 39. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości z perspektywy NFZ – z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka

Nr	Wariant analizy	Koszty [PLN]		Efekt [QALY]		Koszt inkrementalny [PLN]	Efekt inkrementalny [QALY]	ICER [PLN/QALY]	Progowa cena zbytu netto produktu RoActemra® za opakowanie
		TCZ	PRE	TCZ	PRE				
0.	Analiza podstawowa	█	█	9,12	8,84	█	0,28	█	█
1.	Koszt jednostkowy prednizonu MIN	█	█	9,12	8,84	█	0,28	█	█
2.	Koszt jednostkowy prednizonu MAX	█	█	9,12	8,84	█	0,28	█	█
3.	Koszt leczenia zaostrzenia MIN	█	█	9,12	8,84	█	0,28	█	█
4.	Koszt leczenia zaostrzenia MAX	█	█	9,12	8,84	█	0,28	█	█
5.	Koszt leczenia złamania MIN	█	█	9,12	8,84	█	0,28	█	█
6.	Koszt leczenia złamania MAX	█	█	9,12	8,84	█	0,28	█	█
7.	Koszt leczenia udaru mózgu MIN	█	█	9,12	8,84	█	0,28	█	█
8.	Koszt leczenia udaru mózgu MAX	█	█	9,12	8,84	█	0,28	█	█
9.	Alternatywne dawkowanie prednizonu	█	█	9,14	8,89	█	0,25	█	█
10.	Użyteczność w remisji choroby MIN	█	█	8,97	8,70	█	0,27	█	█
11.	Użyteczność w remisji choroby MAX	█	█	9,28	8,98	█	0,30	█	█
12.	Użyteczność w zaostrzeniu choroby MIN	█	█	9,10	8,77	█	0,33	█	█

RoActemra® (tocilizumab) w leczeniu olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic (GCA) – analiza ekonomiczna

Nr	Wariant analizy	Koszty [PLN]		Efekt [QALY]		Koszt inkrementalny [PLN]	Efekt inkrementalny [QALY]	ICER [PLN/QALY]	Progowa cena zbytu netto produktu RoActemra® za opakowanie
		TCZ	PRE	TCZ	PRE				
13	Użyteczność w zaostrzeniu choroby MAX	█	█	9,15	8,90	█	0,24	█	█
14	Krzywa przeżycia wolnego od (pierwszego) zaostrzenia: log-logistyczna, ramię TCZ	█	█	9,14	8,84	█	0,30	█	█
15	Krzywa przeżycia wolnego od (pierwszego) zaostrzenia: Gamma, ramię PRE	█	█	9,12	8,85	█	0,27	█	█
16	Krzywa przeżycia wolnego od (pierwszego) zaostrzenia: piecewise exponential (TCZ i PRE)	█	█	9,11	8,85	█	0,26	█	█
17	Ryzyko wystąpienia kolejnego nawrotu MIN, ramię TCZ	█	█	9,16	8,84	█	0,32	█	█
18	Ryzyko wystąpienia kolejnego nawrotu MAX, ramię TCZ	█	█	9,06	8,84	█	0,22	█	█
19	Ryzyko wystąpienia kolejnego nawrotu MIN, ramię PRE	█	█	9,12	8,91	█	0,22	█	█
20	Ryzyko wystąpienia kolejnego nawrotu MAX, ramię PRE	█	█	9,12	8,74	█	0,39	█	█
21	Stopa dyskontowa 0% dla kosztów i 0% dla efektów	█	█	12,40	12,00	█	0,40	█	█
22	Horizont czasowy 20 lat	█	█	8,49	8,23	█	0,26	█	█

RoActemra® (tocilizumab) w leczeniu olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic (GCA) – analiza ekonomiczna



Poniżej przedstawiono wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dla wariantu z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka z perspektywy wspólnej (NFZ+pacjent).

RoActemra® (tocilizumab) w leczeniu olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic (GCA) – analiza ekonomiczna
Tabela 40. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości z perspektywy wspólnej (NFZ+pacjent) – z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka

Nr	Wariant analizy	Koszty [PLN]		Efekt [QALY]		Koszt inkrementalny [PLN]	Efekt inkrementalny [QALY]	ICER [PLN/QALY]	Progowa cena zbytu netto produktu RoActemra® za opakowanie
		TCZ	PRE	TCZ	PRE				
0.	Analiza podstawowa	█	█	9,12	8,84	█	0,28	█	█
1.	Koszt jednostkowy prednizonu MIN	█	█	9,12	8,84	█	0,28	█	█
2.	Koszt jednostkowy prednizonu MAX	█	█	9,12	8,84	█	0,28	█	█
3.	Koszt leczenia zaostrzenia MIN	█	█	9,12	8,84	█	0,28	█	█
4.	Koszt leczenia zaostrzenia MAX	█	█	9,12	8,84	█	0,28	█	█
5.	Koszt leczenia złamania MIN	█	█	9,12	8,84	█	0,28	█	█
6.	Koszt leczenia złamania MAX	█	█	9,12	8,84	█	0,28	█	█
7.	Koszt leczenia udaru mózgu MIN	█	█	9,12	8,84	█	0,28	█	█
8.	Koszt leczenia udaru mózgu MAX	█	█	9,12	8,84	█	0,28	█	█
9.	Alternatywne dawkowanie prednizonu	█	█	9,14	8,89	█	0,25	█	█
10.	Użyteczność w remisji choroby MIN	█	█	8,97	8,70	█	0,27	█	█
11.	Użyteczność w remisji choroby MAX	█	█	9,28	8,98	█	0,30	█	█
12.	Użyteczność w zaostrzeniu choroby MIN	█	█	9,10	8,77	█	0,33	█	█
13.	Użyteczność w zaostrzeniu choroby MAX	█	█	9,15	8,90	█	0,24	█	█
14.	Krzywa przeżycia wolnego od (pierwszego) zaostrzenia: log-logistyczna, ramię TCZ	█	█	9,14	8,84	█	0,30	█	█

RoActemra® (tocilizumab) w leczeniu olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic (GCA) – analiza ekonomiczna

Nr	Wariant analizy	Koszty [PLN]		Efekt [QALY]		Koszt inkrementalny [PLN]	Efekt inkrementalny [QALY]	ICER [PLN/QALY]	Progowa cena zbytu netto produktu RoActemra® za opakowanie
		TCZ	PRE	TCZ	PRE				
15	Krzywa przeżycia wolnego od (pierwszego) zaostrzenia: Gamma, ramię PRE	█	█	9,12	8,85	█	0,27	█	█
16	Krzywa przeżycia wolnego od (pierwszego) zaostrzenia: piecewise exponential (TCZ i PRE)	█	█	9,11	8,85	█	0,26	█	█
17	Ryzyko wystąpienia kolejnego nawrotu MIN, ramię TCZ	█	█	9,16	8,84	█	0,32	█	█
18	Ryzyko wystąpienia kolejnego nawrotu MAX, ramię TCZ	█	█	9,06	8,84	█	0,22	█	█
19	Ryzyko wystąpienia kolejnego nawrotu MIN, ramię PRE	█	█	9,12	8,91	█	0,22	█	█
20	Ryzyko wystąpienia kolejnego nawrotu MAX, ramię PRE	█	█	9,12	8,74	█	0,39	█	█
21	Stopa dyskontowa 0% dla kosztów i 0% dla efektów	█	█	12,40	12,00	█	0,40	█	█
22	Horizont czasowy 20 lat	█	█	8,49	8,23	█	0,26	█	█



RoActemra® (tocilizumab) w leczeniu olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic (GCA) – analiza ekonomiczna

1.5.2.2. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS

Poniżej przedstawiono wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dla wariantu bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka z perspektywy NFZ.

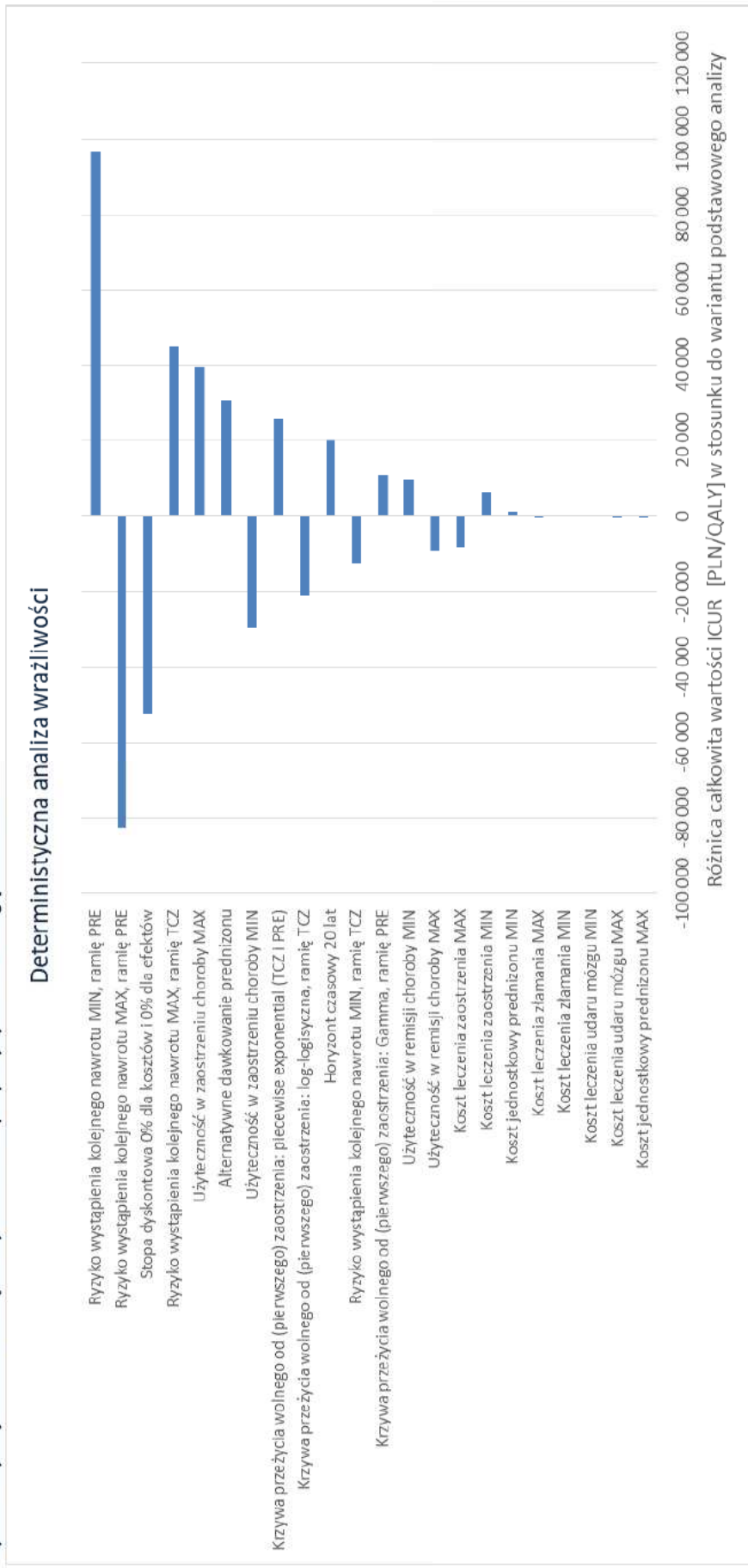
Tabela 41. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości z perspektywy NFZ – bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka

Nr	Wariant analizy	Koszty [PLN]		Efekt [QALY]		Koszt inkrementalny [PLN]	Efekt inkrementalny [QALY]	ICER [PLN/QALY]	Progowa cena zbytu netto produktu RoActemra® za opakowanie
		TCZ	PRE	TCZ	PRE				
0.	Analiza podstawowa	86 433	18 885	9,12	8,84	67 549	0,28	237 279	2 258,61
1.	Koszt jednostkowy prednizonu MIN	86 119	18 241	9,12	8,84	67 877	0,28	238 434	2 243,09
2.	Koszt jednostkowy prednizonu MAX	86 452	18 923	9,12	8,84	67 529	0,28	237 211	2 259,52
3.	Koszt leczenia zaostrzenia MIN	85 388	15 977	9,12	8,84	69 412	0,28	243 823	2 170,65
4.	Koszt leczenia zaostrzenia MAX	87 740	22 520	9,12	8,84	65 220	0,28	229 099	2 368,56
5.	Koszt leczenia złamania MIN	86 281	18 640	9,12	8,84	67 641	0,28	237 602	2 254,27
6.	Koszt leczenia złamania MAX	86 655	19 240	9,12	8,84	67 415	0,28	236 810	2 264,92
7.	Koszt leczenia udaru mózgu MIN	86 412	18 823	9,12	8,84	67 589	0,28	237 422	2 256,69
8.	Koszt leczenia udaru mózgu MAX	86 454	18 945	9,12	8,84	67 509	0,28	237 140	2 260,48
9.	Alternatywne dawkowanie prednizonu	86 301	18 533	9,14	8,89	67 768	0,25	267 811	2 047,31
10.	Użyteczność w remisji choroby MIN	86 433	18 885	8,97	8,70	67 549	0,27	246 991	2 187,51
11.	Użyteczność w remisji choroby MAX	86 433	18 885	9,28	8,98	67 549	0,30	228 302	2 329,71
12.	Użyteczność w zaostrzeniu choroby MIN	86 433	18 885	9,10	8,77	67 549	0,33	207 589	2 517,22

RoActemra® (tocilizumab) w leczeniu olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic (GCA) – analiza ekonomiczna

Nr	Wariant analizy	Koszty [PLN]		Efekt [QALY]		Koszt inkrementalny [PLN]	Efekt inkrementalny [QALY]	ICER [PLN/QALY]	Progowa cena zbytu netto produktu RoActemra® za opakowanie
		TCZ	PRE	TCZ	PRE				
13	Użyteczność w zastrzeżeniu choroby MAX	86 433	18 885	9,15	8,90	67 549	0,24	276 880	2 000,00
14	Krzywa przeżycia wolnego od (pierwszego) zaostżenia: log-logistyczna, ramię TCZ	83 080	18 885	9,14	8,84	64 195	0,30	216 026	2 454,70
15	Krzywa przeżycia wolnego od (pierwszego) zaostżenia: Gamma, ramię PRE	86 433	18 371	9,12	8,85	68 062	0,27	248 267	2 167,48
16	Krzywa przeżycia wolnego od (pierwszego) zaostżenia: piecewise exponential (TCZ i PRE)	87 935	19 208	9,11	8,85	68 727	0,26	263 086	2 071,05
17	Ryzyko wystąpienia kolejnego nawrotu MIN, ramię TCZ	89 818	18 885	9,16	8,84	70 934	0,32	224 727	2 386,47
18	Ryzyko wystąpienia kolejnego nawrotu MAX, ramię TCZ	81 924	18 885	9,06	8,84	63 040	0,22	282 313	1 878,31
19	Ryzyko wystąpienia kolejnego nawrotu MIN, ramię PRE	86 433	14 067	9,12	8,91	72 367	0,22	334 005	1 599,10
20	Ryzyko wystąpienia kolejnego nawrotu MAX, ramię PRE	86 433	26 269	9,12	8,74	60 164	0,39	154 698	3 269,34
21	Stopa dyskontowa 0% dla kosztów i 0% dla efektów	102 716	28 339	12,40	12,00	74 377	0,40	184 970	2 811,35
22	Horizont czasowy 20 lat	85 304	17 868	8,49	8,23	67 436	0,26	257 585	2 105,91

Wykres 5. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości z perspektywy NFZ – bez uwzględnienia RSS



Poniżej przedstawiono wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dla wariantu bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka z perspektywy wspólnej (NFZ+pacjent).

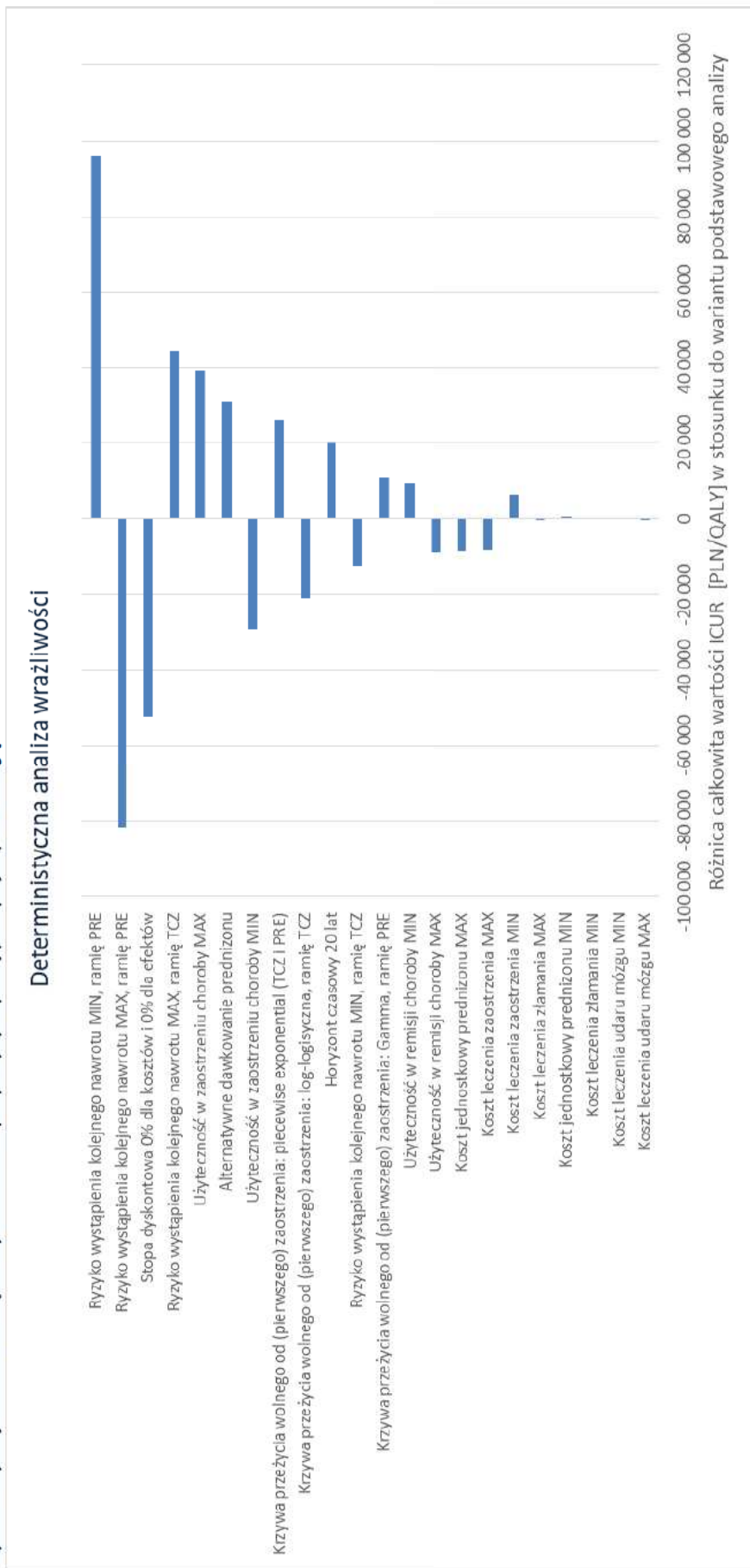
RoActemra® (tocilizumab) w leczeniu olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic (GCA) – analiza ekonomiczna
Tabela 42. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości z perspektywy wspólnej (NFZ+pacjent) – bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka

Nr	Wariant analizy	Koszty [PLN]		Efekt [QALY]		Koszt inkrementalny [PLN]	Efekt inkrementalny [QALY]	ICER [PLN/QALY]	Progowa cena zbytu netto produktu RoActemra® za opakowanie
		TCZ	PRE	TCZ	PRE				
0.	Analiza podstawowa	86 998	20 150	9,12	8,84	66 848	0,28	234 817	2 291,70
1.	Koszt jednostkowy prednizonu MIN	86 880	19 908	9,12	8,84	66 971	0,28	235 251	2 285,87
2.	Koszt jednostkowy prednizonu MAX	89 330	24 919	9,12	8,84	64 411	0,28	226 257	2 406,76
3.	Koszt leczenia zaostrzenia MIN	85 953	17 242	9,12	8,84	68 711	0,28	241 361	2 203,74
4.	Koszt leczenia zaostrzenia MAX	88 304	23 785	9,12	8,84	64 519	0,28	226 637	2 401,66
5.	Koszt leczenia złamania MIN	86 845	19 906	9,12	8,84	66 940	0,28	235 140	2 287,36
6.	Koszt leczenia złamania MAX	87 219	20 505	9,12	8,84	66 714	0,28	234 348	2 298,01
7.	Koszt leczenia udaru mózgu MIN	86 976	20 088	9,12	8,84	66 889	0,28	234 960	2 289,78
8.	Koszt leczenia udaru mózgu MAX	87 019	20 210	9,12	8,84	66 808	0,28	234 678	2 293,57
9.	Alternatywne dawkowanie prednizonu	86 789	19 582	9,14	8,89	67 207	0,25	265 593	2 073,82
10.	Użyteczność w remisji choroby MIN	86 998	20 150	8,97	8,70	66 848	0,27	244 429	2 220,60
11.	Użyteczność w remisji choroby MAX	86 998	20 150	9,28	8,98	66 848	0,30	225 933	2 362,80
12.	Użyteczność w zaostrzeniu choroby MIN	86 998	20 150	9,10	8,77	66 848	0,33	205 435	2 550,31
13.	Użyteczność w zaostrzeniu choroby MAX	86 998	20 150	9,15	8,90	66 848	0,24	274 007	2 033,09
14.	Krzywa przeżycia wolnego od (pierwszego) zaostrzenia: log-logistyczna, ramię TCZ	83 627	20 150	9,14	8,84	63 477	0,30	213 610	2 489,84

RoActemra® (tocilizumab) w leczeniu olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic (GCA) – analiza ekonomiczna

Nr	Wariant analizy	Koszty [PLN]		Efekt [QALY]		Koszt inkrementalny [PLN]	Efekt inkrementalny [QALY]	ICER [PLN/QALY]	Progowa cena zbytu netto produktu RoActemra® za opakowanie
		TCZ	PRE	TCZ	PRE				
15	Krzywa przeżycia wolnego od (pierwszego) zaostrzenia: Gamma, ramię PRE	86 998	19 619	9,12	8,85	67 379	0,27	245 775	2 199,73
16	Krzywa przeżycia wolnego od (pierwszego) zaostrzenia: piecewise exponential (TCZ i PRE)	88 520	20 396	9,11	8,85	68 124	0,26	260 778	2 099,21
17	Ryzyko wystąpienia kolejnego nawrotu MIN, ramię TCZ	90 382	20 150	9,16	8,84	70 232	0,32	222 506	2 417,34
18	Ryzyko wystąpienia kolejnego nawrotu MAX, ramię TCZ	82 489	20 150	9,06	8,84	62 340	0,22	279 177	1 915,68
19	Ryzyko wystąpienia kolejnego nawrotu MIN, ramię PRE	86 998	15 327	9,12	8,91	71 671	0,22	330 792	1 631,97
20	Ryzyko wystąpienia kolejnego nawrotu MAX, ramię PRE	86 998	27 542	9,12	8,74	59 456	0,39	152 877	3 302,78
21	Stopa dyskontowa 0% dla kosztów i 0% dla efektów	103 500	30 172	12,40	12,00	73 328	0,40	182 360	2 854,22
22	Horizont czasowy 20 lat	85 845	19 073	8,49	8,23	66 772	0,26	255 050	2 137,52

Wykres 6. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości z perspektywy wspólnej (NFZ+pacjent) – bez uwzględnienia RSS



1.5.3. Probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA)

Celem probabilistycznej analizy wrażliwości (ang. PSA – *Probabilistic Sensitivity Analysis*) jest ocena wpływu niepewności związanej z oszacowaniem parametrów modelu dla poszczególnych strategii leczenia. W analizie probabilistycznej niepewne parametry (np. składowe kosztów, prawdopodobieństwa, użyteczności) są definiowane nie poprzez pojedynczą, średnią wartość, lecz założony *a priori* (na podstawie aktualnej wiedzy, charakterystycznych własności rozkładów itp.) rozkład prawdopodobieństwa. Tym sposobem w ramach analizy PSA możliwe jest – w przeciwieństwie do prostej analizy wrażliwości – jednoczesne uwzględnienie niepewności związanej z oszacowaniem nawet wszystkich parametrów modelu. W analizie PSA, w każdym powtórzeniu symulacji *Monte Carlo* wybierane są (dla każdego z rozważanych parametrów) losowo wartości z zadanych rozkładów. Poprzez wielokrotne powtórzenie procesu generowane są wartości, które zbiorczo reprezentują rozkład wyników analizy użyteczności kosztów. Należy zaznaczyć, że probabilistyczna analiza wrażliwości odzwierciedla rozrzut wyników analizy wynikający z niepewności na poziomie oszacowań parametrów modelu (tzw. niepewność drugiego rodzaju – *2nd order uncertainty*), a nie ze zmienności między poszczególnymi pacjentami (niepewność pierwszego rodzaju – *1st order uncertainty*).

W PSA zastosowano następujące rozkłady dla poszczególnych zmiennych modelu:

Tabela 43. Zestawienie rozkładów prawdopodobieństw uwzględnionych w PSA

Zmienne modelu	Rozkład prawdopodobieństwa
Parametry funkcji parametrycznych czasu do pierwszego zaostrzenia	rozkład normalny
Prawdopodobieństwo wystąpienia kolejnego zaostrzenia GCA	rozkład normalny
Ryzyko dodatkowej śmiertelności związanej z udarem mózgu podczas zaostrzeń	rozkład beta
Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z zaostrzeniem choroby	rozkład beta
Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z terapią GKS	rozkład normalny
Ryzyko rezygnacji z leczenia w programie lekowym	rozkład beta
Użyteczności	rozkład beta
Spadek użyteczności związany z działaniami niepożądanymi i ich konsekwencjami	rozkład gamma
Średnia skumulowana początkowa dawka miesięczna prednizonu (zgodnie z wynikami GiACTA [22])	rozkład normalny
Parametry równania wyznaczającego skumulowaną wielkość dawki prednizonu dla <i>escape regimen</i>	rozkład normalny
Parametry równania wyznaczającego wzrost dawki prednizonu w przypadku kolejnych zaostrzeń GCA	rozkład normalny
Koszty (zaostrzenia, zdarzenia niepożądane związane z zaostrzeniami oraz terapią GKS)	rozkład normalny

W przypadku kosztów leków (tocilizumab, prednizon) nie zastosowano żadnego rozkładu, ponieważ przyjęto, że koszty ich nabycia nie zmieniają się, a ich wartości są zdefiniowane przez Obwieszczenie MZ oraz porozumienia podziału ryzyka (RSS).

Poniżej zaprezentowano wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości przeprowadzonej dla 1 000 iteracji, dla wariantów z uwzględnieniem oraz bez uwzględnienia RSS w formie:

- Tabeli zbiorczej zawierającej średnie wartości kosztów i efektów zdrowotnych dla ramion interwencji i komparatora wraz z miarami rozrzutu (odchylenie standardowe, 95% przedział ufności, minimum i maksimum),

- Wykresu (*incremental*) *scatter plot* przedstawiającego rozrzut wyników w poszczególnych krokach symulacji; punkty reprezentują inkrementalne koszty (oś rzędnych) oraz inkrementalne efekty – QALY (oś odciętych) uzyskane w jednym kroku symulacji,
- Krzywej akceptowalności (WTP - *willingness to pay*) porównywanych schematów leczenia, która dostarcza informacji dotyczących opłacalności omawianych strategii przy zadanej z góry *willingness to pay*, tj. gotowości do zapłaty za jednostkę efektu (w tym przypadku za 1 rok życia skorygowany o jakość - QALY).

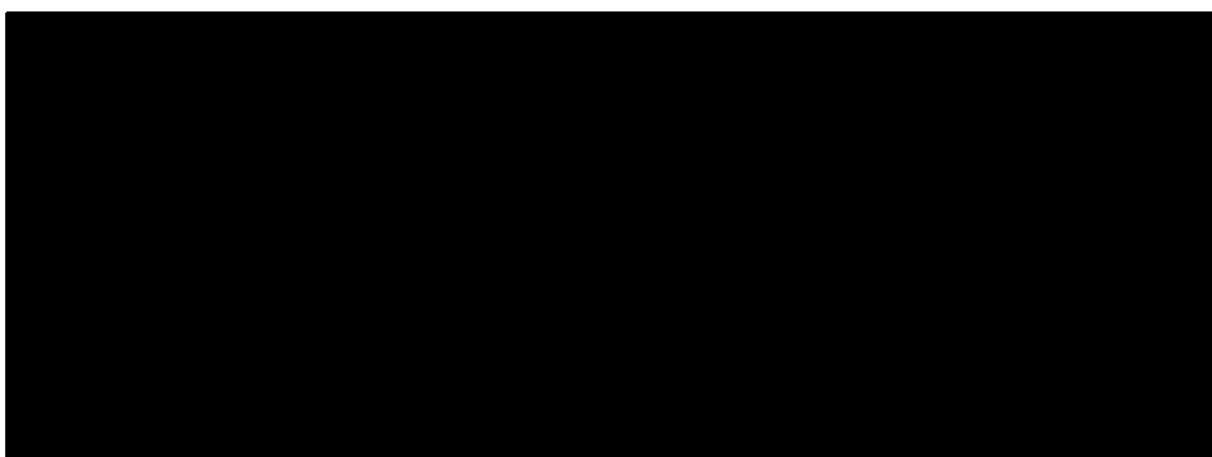
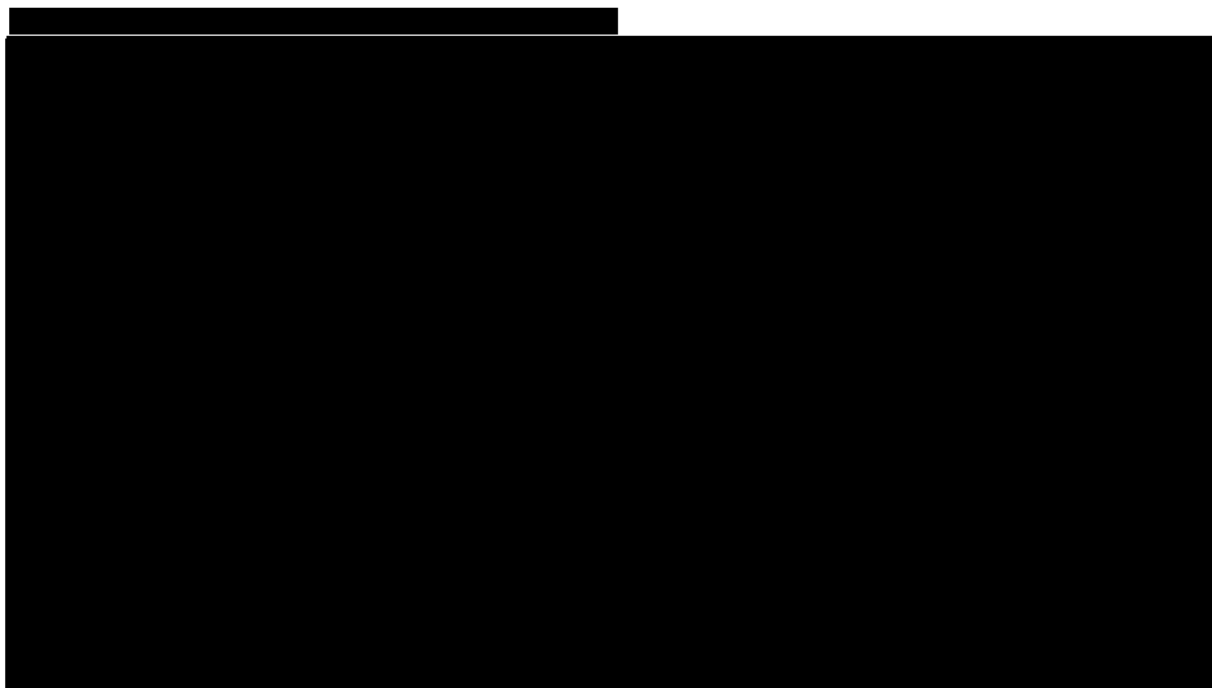
1.5.3.1. Wyniki PSA: wariant z RSS

Poniżej przedstawiono wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości dla wariantu z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka z perspektywy NFZ.

Tabela 44. Wyniki PSA – wariant z RSS, perspektywa NFZ

Parametr	Koszt TCZ [PLN]	Koszt PRE [PLN]	Efekt TCZ [QALY]	Efekt PRE [QALY]	Koszt inkrementalny [PLN]	Efekt inkrementalny [QALY]
Średnia	██████	██████	9,11	8,79	██████	0,32
Odchylenie standardowe	██████	██████	0,09	0,14	██████	0,10
95% przedział ufności	██████	██████	(8,915; 9,283)	(8,496; 9,051)	██████	(0,149; 0,520)
Maksimum	██████	██████	9,38	9,20	██████	0,78
Minimum	██████	██████	8,77	8,21	██████	0,05

Graficzne przedstawienie wyników PSA znajduje się na poniższych wykresach.

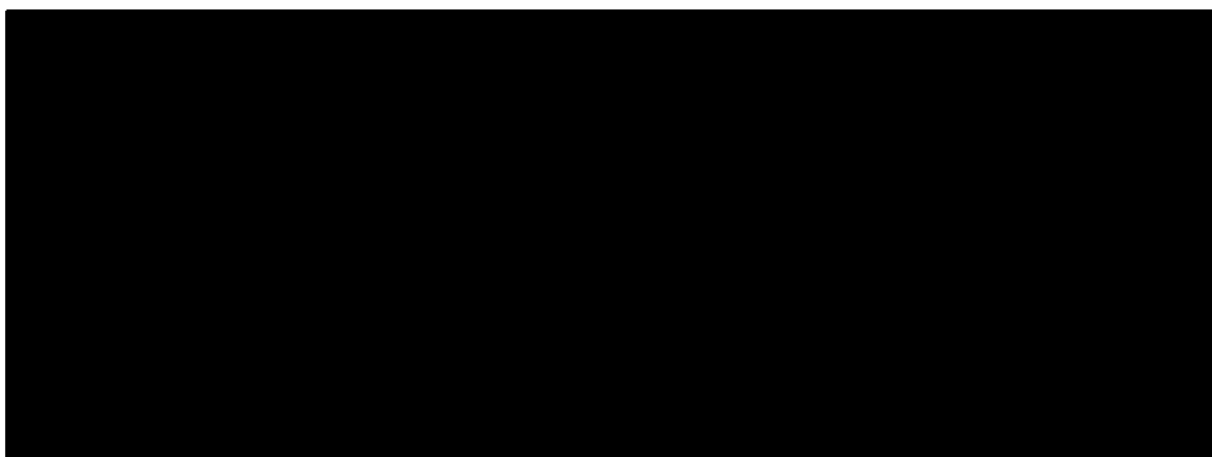
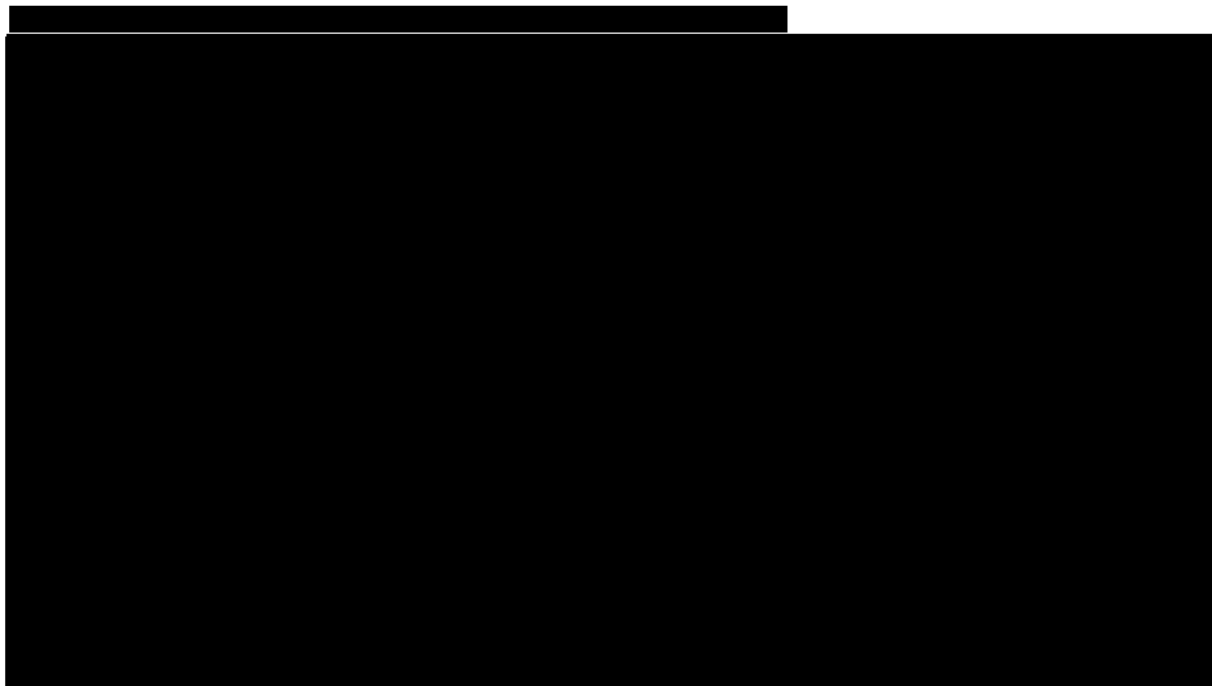


Poniżej przedstawiono wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości dla wariantu z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka z perspektywy wspólnej (NFZ+pacjent).

Tabela 45. Wyniki PSA – wariant z RSS, perspektywa wspólna (NFZ+pacjent)

Parametr	Koszt TCZ [PLN]	Koszt PRE [PLN]	Efekt TCZ [QALY]	Efekt PRE [QALY]	Koszt inkrementalny [PLN]	Efekt inkrementalny [QALY]
Średnia	█	█	9,10	8,78	█	0,31
Odchylenie standardowe	█	█	0,30	0,31	█	0,10
95% przedział ufności	█	█	(8,924; 9,283)	(8,505; 9,039)	█	(0,152; 0,521)
Maksimum	█	█	9,39	9,15	█	0,68
Minimum	█	█	0,00	0,00	█	0,00

Graficzne przedstawienie wyników PSA znajduje się na poniższych wykresach.



1.5.3.2. Wyniki PSA: wariant bez RSS

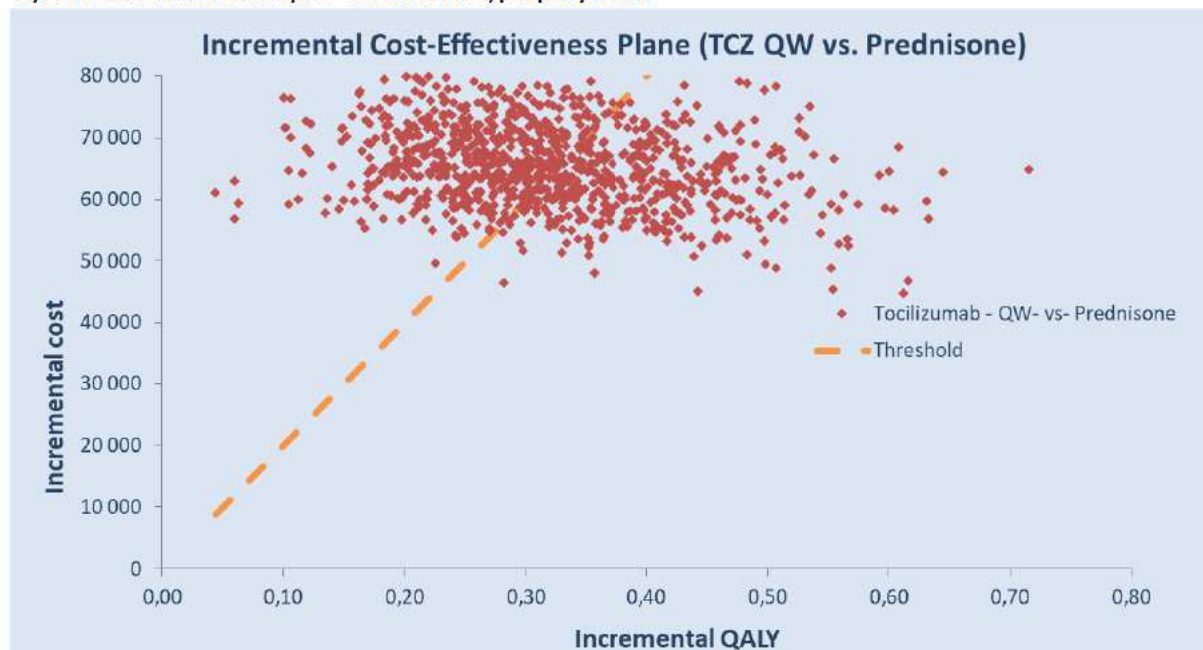
Poniżej przedstawiono wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości dla wariantu bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka z perspektywy NFZ.

Tabela 46. Wyniki PSA – wariant bez RSS, perspektywa NFZ

Parametr	Koszt TCZ [PLN]	Koszt PRE [PLN]	Efekt TCZ [QALY]	Efekt PRE [QALY]	Koszt inkrementalny [PLN]	Efekt inkrementalny [QALY]
Średnia	83 712,52	17 867,62	9,11	8,79	65 844,90	0,32
Odchylenie standardowe	5 907,48	3 769,16	0,09	0,14	7 044,35	0,10
95% przedział ufności	(73 795; 96 587)	(11 608; 26 171)	(8,936; 9,288)	(8,483; 9,048)	(53 388; 80 632)	(0,152; 0,535)
Maksimum	106 556,69	33 126,81	9,38	9,17	93 646,06	0,72
Minimum	68 436,80	9 539,40	8,82	8,29	44 814,29	0,04

Graficzne przedstawienie wyników PSA znajduje się na poniższych wykresach.

Wykres 11. Incremental scatter plot – wariant bez RSS, perspektywa NFZ



Wykres 12. Krzywa akceptowalności – wariant bez RSS, perspektywa NFZ



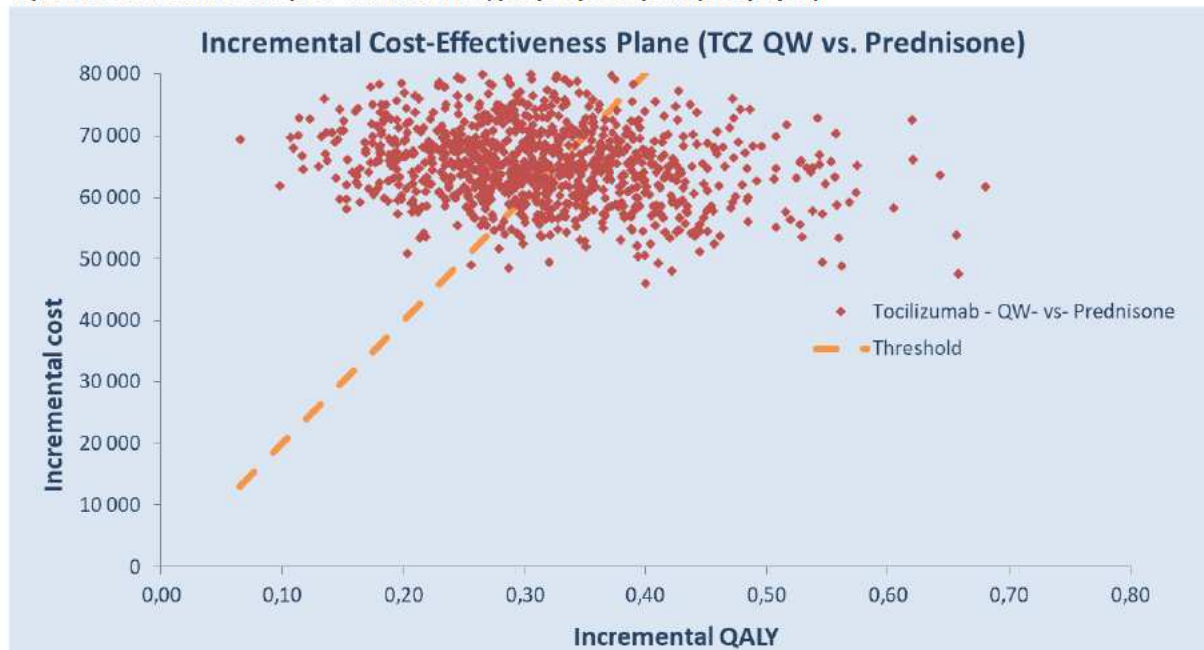
Poniżej przedstawiono wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości dla wariantu bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka z perspektywy wspólnej (NFZ+pacjent).

Tabela 47. Wyniki PSA – wariant bez RSS, perspektywa wspólna (NFZ+pacjent)

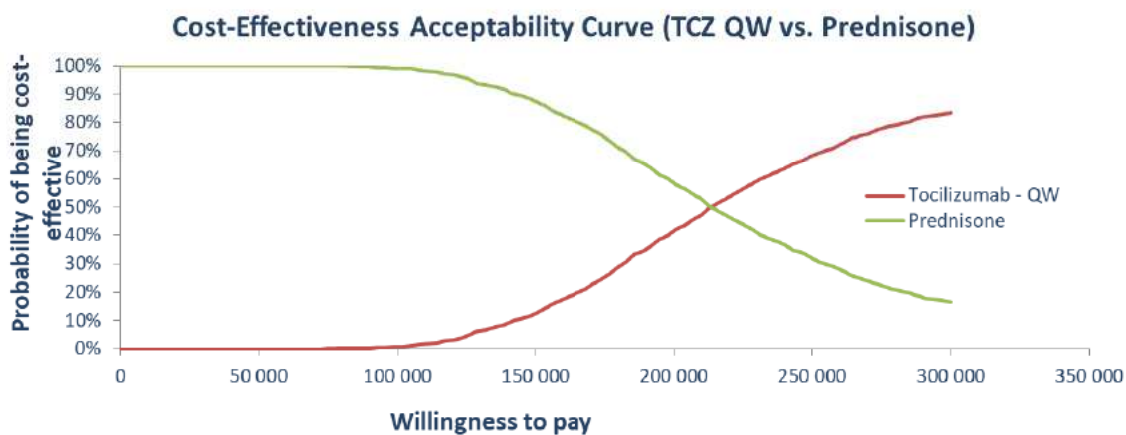
Parametr	Koszt TCZ [PLN]	Koszt PRE [PLN]	Efekt TCZ [QALY]	Efekt PRE [QALY]	Koszt inkrementalny [PLN]	Efekt inkrementalny [QALY]
Średnia	84 575,24	18 836,19	9,10	8,79	65 739,05	0,31
Odchylenie standardowe	5 994,51	3 642,64	0,10	0,14	6 811,44	0,09
95% przedział ufności	(74 657; 99 059)	(12 892; 27 271)	(8,905; 9,287)	(8,466; 9,047)	(53 512; 80 287)	(0,151; 0,533)
Maksimum	105 658,58	34 069,17	9,45	9,14	90 944,49	0,68
Minimum	69 211,85	10 072,19	8,71	8,29	46 126,35	0,07

Graficzne przedstawienie wyników PSA znajduje się na poniższych wykresach.

Wykres 13. Incremental scatter plot – wariant bez RSS, perspektywa wspólna (NFZ+pacjent)



Wykres 14. Krzywa akceptowalności– wariant bez RSS, perspektywa wspólna (NFZ+pacjent)



1.6. Przegląd analiz ekonomicznych

W celu dokonania walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania tocilizumabu w leczeniu olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic. Przeszukano następujące bazy medyczne:

- Medline przez PubMed,
- The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, The Cochrane Controlled Trials Register),
- CRD (Center for Reviews and Dissemination).

Wyszukiwanie zakończono dnia 22.09.2017 r.

Wyszukiwanie w bazie *Cochrane* zostało zawężone do następujących rodzajów doniesień w ramach biblioteki *Cochrane*: „Economic evaluation” oraz “Technology Assessments”.

Włączenie/wykluczenie analiz ekonomicznych przeprowadzono w oparciu o następujące kryteria przeglądu:

- zgodność populacji wskazanej we wniosku (włączono: olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic; wykluczono: pozostałe jednostki chorobowe),
- zgodność ocenianej interwencji (włączono: tocilizumab; wykluczono: publikacje nie oceniające tocilizumabu jako jednej z opisywanych interwencji),
- obecność oceny kosztów i efektów zdrowotnych stosowania wnioskowanej technologii (włączono: analizy kosztów, koszty-efektywność(użyteczność), minimalizacji kosztów; wykluczono: inne niż wymienione w kryteriach włączenia publikacje).

W procesie konstruowania strategii wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających efektywność kosztową tocilizumabu, w pierwszym etapie skorzystano z bazy terminów medycznych *MeSH* (ang. *Medical Subject Headings*). W bazie tej znajdują się hasła tematyczne wraz z przyporządkowanymi synonimami oraz terminami bliskoznacznymi. Połączenie wyszukiwania w bazie danych z rozszerzonymi terminami z bazy *MeSH* pozwala na uniknięcie pominięcia publikacji ze względu na niestandardową terminologię. Zastosowane w strategii wyszukiwania terminy *MeSH* wraz z odnalezionymi synonimami dotyczącymi ocenianej interwencji zamieszczono w załączniku (Rozdział 2.1). Opis procesu selekcji badań oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów w postaci diagramu przedstawiono w rozdziale 2.1.2.

Ostatecznie, w wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono analiz ekonomicznych oceniających skuteczność tocilizumabu w leczeniu GCA.

1.7. Ograniczenia analizy

Podstawowe ograniczenie analizy ekonomicznej wynika z różnic pomiędzy protokołem badania GiACTA [28] (które jest podstawowym źródłem danych dla modelu korporacyjnego) oraz zapisami projektowanego programu lekowego [23] odnoszących się do czasu trwania terapii tocilizumabem. W badaniu GiACTA [28] pacjenci otrzymywali tocilizumab przez 12 miesięcy. Po zakończeniu 52-tygodniowego okresu zaślepienia w przypadku utrzymywania się aktywności choroby pacjent mógł kontynuować leczenie tocilizumabem w fazie open-label extension. Osoby z trwałą remisją, w przypadku ponownego zaostrzenia GCA również mogły ponownie rozpocząć leczenie.



[REDACTED]

Biorąc pod uwagę powyższe różnice, należy stwierdzić, że istnieje niepewność związana z odniesieniem efektów klinicznych oszacowanych na podstawie leczenia prowadzonego zgodnie z protokołem badania klinicznego, do warunków zdefiniowanych zgodnie z zapisami programu lekowego. Konieczne jest jednak zastrzeżenie, iż jest to częsta sytuacja spotykana w raportach HTA, gdyż protokoły badań klinicznych nie mogą być definiowane pod kątem zgodności z przyszłymi kryteriami włączenia i wyłączenia z leczenia w jednym z krajów europejskich.

Podstawowym zdarzeniem klinicznym warunkującym większość przejść pomiędzy stanami modelu korporacyjnego jest zaostrenie GCA (*flare*). Dysponując danymi o ryzyku pierwszego oraz kolejnych zaostreń można określić czy u pacjenta wystąpił brak remisji lub adekwatnej odpowiedzi na leczenie w danym cyklu (a także w dłuższym przedziale czasowym). Zgodnie z powyższym w modelu polskim przyjęto, że:

- [REDACTED]

[REDACTED]

Kolejne ograniczenie analizy związane jest z danymi klinicznymi wykorzystanymi w modelu. Krzywe Kaplana-Meiera (przeżycia bez zaostrenia choroby) obejmowały okres zgodny z fazą *double-blind* badania GiACTA [28], czyli 12 miesięcy. Ponadto założono, że ryzyko kolejnych zaostreń zarówno na ramieniu interwencji jak i komparatora pozostaje stałe.

1.8. Dyskusja i wnioski

Analiza ekonomiczna została opracowana w oparciu o wnioski przygotowanej wcześniej analizy problemu decyzyjnego oraz wyniki analizy klinicznej [13], z wykorzystaniem ekonomicznego modelu korporacyjnego semi-Markowa utworzonego w programie *MS Excel*, udostępnionego przez Wnioskodawcę (*Cost-effectiveness Markov model of Tocilizumab + Prednisone compared to Standard of Care with prednisone alone in patients with Giant Cell Arteritis (GCA)* [22]).

[REDACTED]

[REDACTED] Odsetek pacjentów leczonych ponownie oszacowano w oparciu o prawdopodobieństwa występujące w modelu: ryzyko kolejnego zaostrenia oraz ryzyko zgonu.

Wyniki analizy wrażliwości wskazują, że parametrem, którego zmiana miała największy wpływ na wyniki analizy jest ryzyko wystąpienia kolejnego nawrotu. Wyniki modelu ulegają istotnym zmianom także w przypadku braku dyskontowania oraz zmiany wartości użyteczności w zaostreniu choroby.

Koszt tocilizumabu jest kategorią mającą największy udział w koszcie całkowitym na ramieniu interwencji. Z kolei na ramieniu komparatora koszty leczenia zaostrzeń choroby są kategorią najbardziej istotną.

Ponieważ brak jest długookresowych prób klinicznych oceniających skuteczność tocilizumabu w leczeniu GCA, porównanie uzyskanych wyników z danymi rzeczywistymi nie było możliwe.

Odniesienie do progu opłacalności

Zgodnie z obecnie obowiązującymi zasadami określonymi w art. 12 pkt. 13 i art. 19 ust. 2 pkt. 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego [30] podstawą szacowania progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest Produkt Krajowy Brutto (PKB) na jednego mieszkańca w rozumieniu art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. z 2000 r. Nr 114, poz. 1188 oraz Dz. U. z 2009 r. Nr 98, poz. 817), przy czym za próg kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przyjmuje się trzykrotność rzeczony wielkości PKB na jednego mieszkańca. Zgodnie ze wskazanym przepisem, Prezes Głównego Urzędu Statystycznego (GUS) oblicza średnią wartość PKB na jednego mieszkańca za okres ostatnich trzech lat dla obszarów określonych w art. 6 ust. 2 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto i ogłasza, w drodze obwieszczenia, w Dzienniku Urzędowym Rzeczypospolitej Polskiej „Monitor Polski” w terminie do dnia 31 października drugiego roku po roku kończącym okres ostatnich trzech lat. W załączniku nr 1. do Obwieszczenia Prezesa GUS z dnia 31 października 2017 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2013–2015 [19] ogłoszono szacunek wartości PKB na jednego mieszkańca na poziomie całego kraju w wysokości **44 838 PLN**. Wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi zatem na dzień dzisiejszy $3 \times 44\,838$ PLN, tj. **134 514 PLN/QALY**.

Przyjmując powyższy próg opłacalności (134 514 PLN) należy zauważyć, że wartość współczynnika ICUR z uwzględnieniem RSS wynikająca z zastosowania tocilizumabu w ramach programu lekowego w porównaniu do terapii prednizonem u pacjentów z olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic znajduje się poniżej progu opłacalności stosowania technologii medycznych w Polsce.

Wnioski końcowe

Leczenie olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic tocilizumabem związane jest z redukcją liczby zaostrzeń (nawrotów) choroby w porównaniu do istniejącej praktyki klinicznej (terapia wyłącznie prednizonem). Uniknięcie zaostrzeń korzystnie wpływa na jakość życia pacjentów, a także pozwala zmniejszyć ryzyko wystąpienia poważnych powikłań GCA, takich jak utrata zdolności widzenia czy udar mózgu, mogących trwale ograniczyć sprawność chorych lub nawet doprowadzić do ich zgonu.

Obecnie w warunkach polskich leczenie GCA obejmuje stosowanie glikokortykosteroidów (prednizon) w malejących dawkach, w okresie 1,5 – 2 lat. Wyniki randomizowanego badania klinicznego GiACTA [28], wykorzystane w analizie ekonomicznej, wskazują na lepsze efekty zdrowotne uzyskane przez pacjentów otrzymujących tocilizumab przez 52 tyg. w skojarzeniu z prednizonem podawanym przez 26 tyg. w stosunku do grupy leczonej wyłącznie prednizonem. Skrócenie czasu stosowania glikokortykosteroidów i redukcja wielkości ich skumulowanej dawki całkowitej zmniejsza także ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z terapią GKS, pojawiających się przy stosowaniu dużych dawek oraz stosowaniu przewlekłym (złamania osteoporotyczne, cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, zaćma).

Wartość współczynnika ICUR w wariantach analizy z uwzględnieniem instrumentów dzielenia ryzyka (zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i wspólnej) nie przekracza progu opłacalności stosowania technologii medycznej w Polsce, co oznacza, że terapia z udziałem tocilizumabu jest technologią efektywną kosztowo.

2. ZAŁĄCZNIKI

2.1. Wyszukiwanie analiz ekonomicznych

2.1.1. Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych

W poniższych tabelach przedstawiono strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania tocilizumabu w leczeniu GCA.

Tabela 48. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Medline przez PubMed (data wyszukiwania: 08.09.2017 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
38	Search (((((((((tocilizumab) OR "tocilizumab" [Supplementary Concept]) OR atlizumab) OR Actemra) OR RoActemra) OR monoclonal antibody, MRA)) AND (((((((((((("Giant Cell Arteritis"[Mesh]) OR "Giant Cell Arteritis") OR "Giant Cell Arteritides") OR "Temporal Arteritides") OR "Temporal Arteritis") OR "Giant cell aortitis") OR "Giant cell aortitides") OR "Giant cell aortic arteritis") OR "cranial arteritis") OR "cranial arteritides") OR "horton disease") OR "hortons disease") OR "horton's disease")) AND (((((((((((((economic) OR economics) OR pharmacoeconomic) OR pharmacoeconomic*) OR "cost effectiveness") OR "cost utility") OR "cost minimization") OR "cost consequences") OR "cost benefit") OR "cost analysis") OR "costs analysis") OR "decision tree") OR "Markov model") OR microsimulation) OR "Monte Carlo simulation")	1
37	Search (((((((((((((economic) OR economics) OR pharmacoeconomic) OR pharmacoeconomic*) OR "cost effectiveness") OR "cost utility") OR "cost minimization") OR "cost consequences") OR "cost benefit") OR "cost analysis") OR "costs analysis") OR "decision tree") OR "Markov model") OR microsimulation) OR "Monte Carlo simulation"	847178
36	Search "Monte Carlo simulation"	8880
35	Search microsimulation	772
34	Search "Markov model"	6048
33	Search "decision tree"	5064
32	Search "costs analysis"	102
31	Search "cost analysis"	49192
30	Search "cost benefit"	74989
29	Search "cost consequences"	277
28	Search "cost minimization"	858
27	Search "cost utility"	3677
26	Search "cost effectiveness"	48225
25	Search pharmacoeconomic*	8069
24	Search pharmacoeconomic	18181
23	Search economics	697572
22	Search economic	809647
21	Search (((((((((((("Giant Cell Arteritis"[Mesh]) OR "Giant Cell Arteritis") OR "Giant Cell Arteritides") OR "Temporal Arteritides") OR "Temporal Arteritis") OR "Giant cell aortitis") OR "Giant cell aortitides") OR "Giant cell aortic arteritis") OR "cranial arteritis") OR "cranial arteritides") OR "horton disease") OR "hortons disease") OR "horton's disease"	7091
20	Search "horton's disease"	375
19	Search "hortons disease"	6783
18	Search "horton disease"	96

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
17	Search "cranial arteritides"	6783
16	Search "cranial arteritis"	126
15	Search "Giant cell aortic arteritis"	1
14	Search "Giant cell aortitides"	6783
13	Search "Giant cell aortitis"	78
12	Search "Temporal Arteritis"	2113
11	Search "Temporal Arteritides"	1
10	Search "Giant Cell Arteritides"	4
9	Search "Giant Cell Arteritis"	6686
8	Search "Giant Cell Arteritis"[Mesh]	5808
7	Search (((((tocilizumab) OR "tocilizumab" [Supplementary Concept]) OR atlizumab) OR Actemra) OR RoActemra) OR monoclonal antibody, MRA	1993
6	Search monoclonal antibody, MRA	1977
5	Search RoActemra	10
4	Search Actemra	1978
3	Search atlizumab	1992
2	Search "tocilizumab" [Supplementary Concept]	1142
1	Search tocilizumab	1977

Tabela 49. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane (data wyszukiwania: 22.09.2017 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#1	tocilizumab	462
#2	atlizumab	7
#3	Actemra	13
#4	RoActemra	11
#5	monoclonal antibody, MRA	11
#6	#1 or #2 or #3 or #4 or #5	470
#7	Giant Cell Arteritis	147
#8	Giant Cell Arteritides	0
#9	Temporal Arteritides	0
#10	Temporal Arteritis	81
#11	Giant cell aortitis	6
#12	Giant cell aortitides	0
#13	Giant cell aortic arteritis	13
#14	cranial arteritis	9
#15	cranial arteritides	0
#16	horton disease	180
#17	hortons disease	0
#18	horton's disease	7

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#19	#7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18	350
#20	economic	30502
#21	economics	26408
#22	pharmacoeconomic	761
#23	pharmacoeconomic*	3654
#24	cost effectiveness	35807
#25	cost utility	7105
#26	cost minimization	619
#27	cost consequences	4142
#28	cost benefit	30063
#29	cost analysis	47303
#30	costs analysis	27047
#31	decision tree	1784
#32	Markov model	2887
#33	microsimulation	67
#34	Monte Carlo simulation	1190
#35	#20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30 or #31 or #32 or #33 or #34	67792
#36	#6 and #19 and #35	4
#37	#36 w <i>Technology Assessments</i> oraz <i>Economic Evaluations</i>	0

Tabela 50. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie CRD (data wyszukiwania: 22.09.2017 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#1	(tocilizumab)	41
#2	(atlizumab)	0
#3	(Actemra)	3
#4	(RoActemra)	5
#5	(monoclonal antibody, MRA)	0
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	41
#7	(Giant Cell Arteritis)	14
#8	(Giant Cell Arteritides)	0
#9	(Temporal Arteritides)	0
#10	(Temporal Arteritis)	2
#11	(Giant cell aortitis)	0
#12	(Giant cell aortitides)	0
#13	(Giant cell aortic arteritis)	0
#14	(cranial arteritis)	0
#15	(cranial arteritides)	0
#16	(horton disease)	0

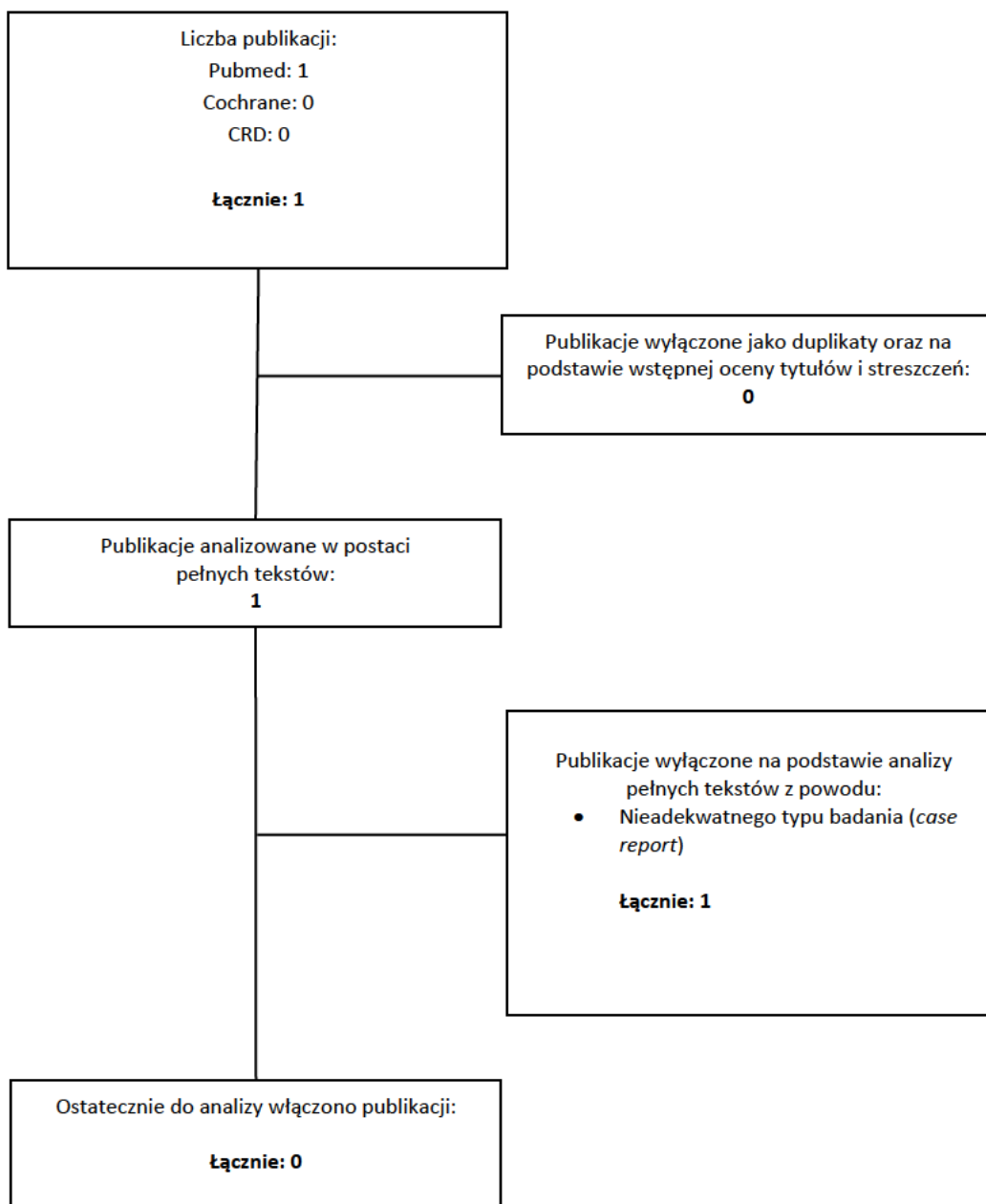
RoActemra® (tocilizumab) w leczeniu olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic (GCA) — analiza ekonomiczna

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#17	(hortons disease)	0
#18	(horton's disease)	0
#19	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18	15
#20	(economic)	20137
#21	(economics)	16073
#22	(pharmacoeconomic)	364
#23	(pharmacoeconomic*)	1016
#24	(cost effectiveness)	15871
#25	(cost utility)	3512
#26	(cost minimization)	121
#27	(cost consequences)	1808
#28	(cost benefit)	13504
#29	(cost analysis)	4744
#30	(costs analysis)	26
#31	(decision tree)	1225
#32	(Markov model)	1659
#33	(microsimulation)	31
#34	(Monte Carlo simulation)	787
#35	#20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34	23677
#36	#6 AND #19 AND #35	0

2.1.2. Diagram wyszukiwania analiz ekonomicznych

Poniżej przedstawiono diagram opisujący wyniki wyszukiwania analiz ekonomicznych.

Diagram 1. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – analizy ekonomiczne



2.2. Przegląd systematyczny jakości życia w GCA

W ramach udostępnionego przez Wnioskodawcę przeglądu systematycznego publikacji oceniających jakość życia w olbrzymiokomórkowym zapaleniu tętnic (Yasmeen 2017 [32]), przeszukiwano następujące bazy danych:

- Embase,
- Medline, Medline In-Process and other non-indexed citations,
- The Cochrane Library,
- EconLit.

W celu uzupełnienia wyszukiwania przeprowadzono identyfikację abstraktów konferencyjnych (okres 2014 – 2017.05) w bazach:

- International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR; ograniczenie do European and North American meetings),
- American College of Rheumatology (ACR),
- Annual European Congress of Rheumatology (EULAR),
- International Vasculitis and ANCA Workshop.

Bibliografia każdego artykułu analizowanego po pełnym tekście została sprawdzona w celu zidentyfikowania dodatkowych badań, zbadano także istotne analizy ekonomiczne w celu określenia alternatywnych źródeł danych o użyteczności oraz randomizowane badania kliniczne w GCA. Dodatkowo przeszukano strony internetowe następujących agencji HTA:

- National Institute of Health and Care Excellence (NICE),
- Scottish Medicines Consortium (SMC),
- All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG),
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH).

Przyjęto następujące kryteria włączenia i wyłączenia:

Tabela 51. Kryteria włączenia i wyłączenia przeglądu systematycznego jakości życia w GCA [32]

PICOS	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Dorośli pacjenci z GCA 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Zespół Takayasu, ➤ Zapalenie średnich naczyń (choroba Kawasaki, zapalenie wielonaczyniowe), ➤ Zapalenie małych naczyń (zapalenie naczyń związane z IgA, mikroskopowe zapalenie naczyń, ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń, eozynofilowa ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń) ➤ Zapalenie różnych naczyń (choroba Behçeta, zespół Cogana) ➤ Zapalenie średnich naczyń, nieokreślone, ➤ Pacjenci pediatryczni, ➤ Badania na zwierzętach / in vitro
Interwencja i komparator	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Terapia aktywna (kortykosteroidy, aspiryna, leki immunosupresyjne), ➤ Każda zatwierdzona w ramach prób klinicznych terapia (w tym tocilizumab), ➤ Brak terapii aktywnej 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Medycyna alternatywna

PICOS	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Wyniki	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Wieloattributowe instrumenty pomiaru jakości życia (np. EQ-5D, HUI-3, SF-6D), ➤ Generyczne kwestionariusze jakości życia (SF-36, SF-12), ➤ Bezpośrednie narzędzia pomiaru użyteczności (<i>time trade-off, standard gamble, rating scale</i>), ➤ Algorytmy mapujące (z wyników zdrowotnych związanych z chorobą do jakichkolwiek miar jakości życia) 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Punkty końcowe związane ze skutecznością lub bezpieczeństwem, ➤ Zużycie zasobów i koszty
Typ badania	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Badania użyteczności, ➤ Przeglądy systematyczne użyteczności stanów zdrowotnych, ➤ Badania opisujące mapowanie kwestionariuszy 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Wszystkie inne rodzaje publikacji (edytoriale, <i>case reports, reviews</i>)

2.2.1. Strategie wyszukiwania badań oceniających jakość życia w GCA

W poniższych tabelach przedstawiono strategie wyszukiwania publikacji oceniających jakość życia w GCA w przeglądzie systematycznym Yasmeen 2017 [32].

Tabela 52. Strategia wyszukiwania publikacji oceniających jakość życia w GCA w bazie Embase (data wyszukiwania: 08.05.2017 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1	exp Giant cell arteritis/ or GCA.mp.	8154
2	(giant adj2 cell adj2 arteritis).mp.	7247
3	((temporal or cranial) adj2 arteritis).mp.	5334
4	((giant cell or cranial or granulomatous or temporal) adj3 (arterit* or arteriit* or aortiti*)).mp.	10817
5	(horton adj3 (disease or syndrome)).mp.	122
6	(large vessel and (vasculit* or arterit*)).mp.	1490
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	13469
8	Quality of life.mp. or exp "Quality of Life"/	435490
9	(Utilit* or disutilit*).mp.	219328
10	8 and 9	16084
11	(health state* or HSUV).mp.	8226
12	(EQ5D or EQ 5D or EuroQoL).mp.	12528
13	(health utility index or health utility index or HUI2 or HUI3 or HUI 2 or HUI 3).mp.	738
14	(medical outcome study or short-form or shortform or mos-sf or sf12 or sf 12 or sf36 or sf 36 or sf6d or sf 6d or RAND36 or RAND12 or RAND 36 or RAND 12).mp.	57402
15	patient preference.mp. or exp Patient Preference/	14128
16	(Time Trade Off or Standard Gamble or rating\$ scale).mp.	159674
17	((mapping or crosswalk*) and (utilit* or qol or quality or patient or pro)).mp.	40845
18	11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17	278536
19	10 or 18	287883
20	7 and 19	75

Tabela 53. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Medline (data wyszukiwania: 08.05.2017 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1	exp Giant cell arteritis/ or GCA.mp.	7560
2	(giant adj2 cell adj2 arteritis).mp.	6925
3	((temporal or cranial) adj2 arteritis).mp.	2314
4	((giant cell or cranial or granulomatous or temporal) adj3 (arterit* or arteriit* or aortiti*)).mp.	7355
5	(horton adj3 (disease or syndrome)).mp.	131
6	(large vessel and (vasculit* or arterit*)).mp.	854
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	9161
8	Quality of life.mp. or exp "Quality of Life"/	265450
9	(Utilit* or disutilit*).mp.	162023
10	8 and 9	9387
11	(health state* or HSUV).mp.	5142
12	(EQ5D or EQ 5D or EuroQoL).mp.	7084
13	(health utility index or health utility index or HUI2 or HUI3 or HUI 2 or HUI 3).mp.	533
14	(medical outcome study or short-form or shortform or mos-sf or sf12 or sf 12 or sf36 or sf 36 or sf6d or sf 6d or RAND36 or RAND12 or RAND 36 or RAND 12).mp.	36766
15	patient preference.mp. or exp Patient Preference/	8419
16	(Time Trade Off or Standard Gamble or rating\$ scale).mp.	42546
17	((mapping or crosswalk*) and (utilit* or qol or quality or patient or pro)).mp.	28213
18	11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17	122269
19	10 or 18	127735
20	7 and 19	16

Tabela 54. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane (data wyszukiwania: 08.05.2017 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#1	[mh "Giant cell arteritis"]	51
#2	giant near/2 cell near/2 arteritis or GCA	196
#3	(temporal or cranial) near/2 arteritis	37
#4	(("giant cell" or cranial or granulomatous or temporal) near/3 (arterit* or arteriit* or aortiti*))	156
#5	(horton near/3 (disease or syndrome))	7
#6	("large vessel" and (vasculit* or arterit*))	29
#7	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6	229
#8	Quality of life or [mh "Quality of Life"]	58723
#9	Utilit* or disutilit*	14795
#10	#8 and #9	4501
#11	health state* or HSUV	2138
#12	EQ5D or "EQ 5D" or EuroQoL	4032
#13	health utility index or "health utility index" or HUI2 or HUI3 or "HUI 2" or "HUI 3"	217
#14	medical outcome study or short-form or shortform or mos-sf or sf12 or "sf 12" or sf36 or "sf 36" or sf6d or "sf 6d" or RAND36 or RAND12 or "RAND 36" or "RAND 12"	11438

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#15	patient preference or [mh "Patient Preference"]	2558
#16	Time Trade Off or "Standard Gamble" or "rating\$ scale"	21020
#17	(mapping or crosswalk*) and (utilit* or qol or quality or patient or pro)	1169
#18	#11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17	38202
#19	#10 or #18	40041
#20	#7 and #19	13

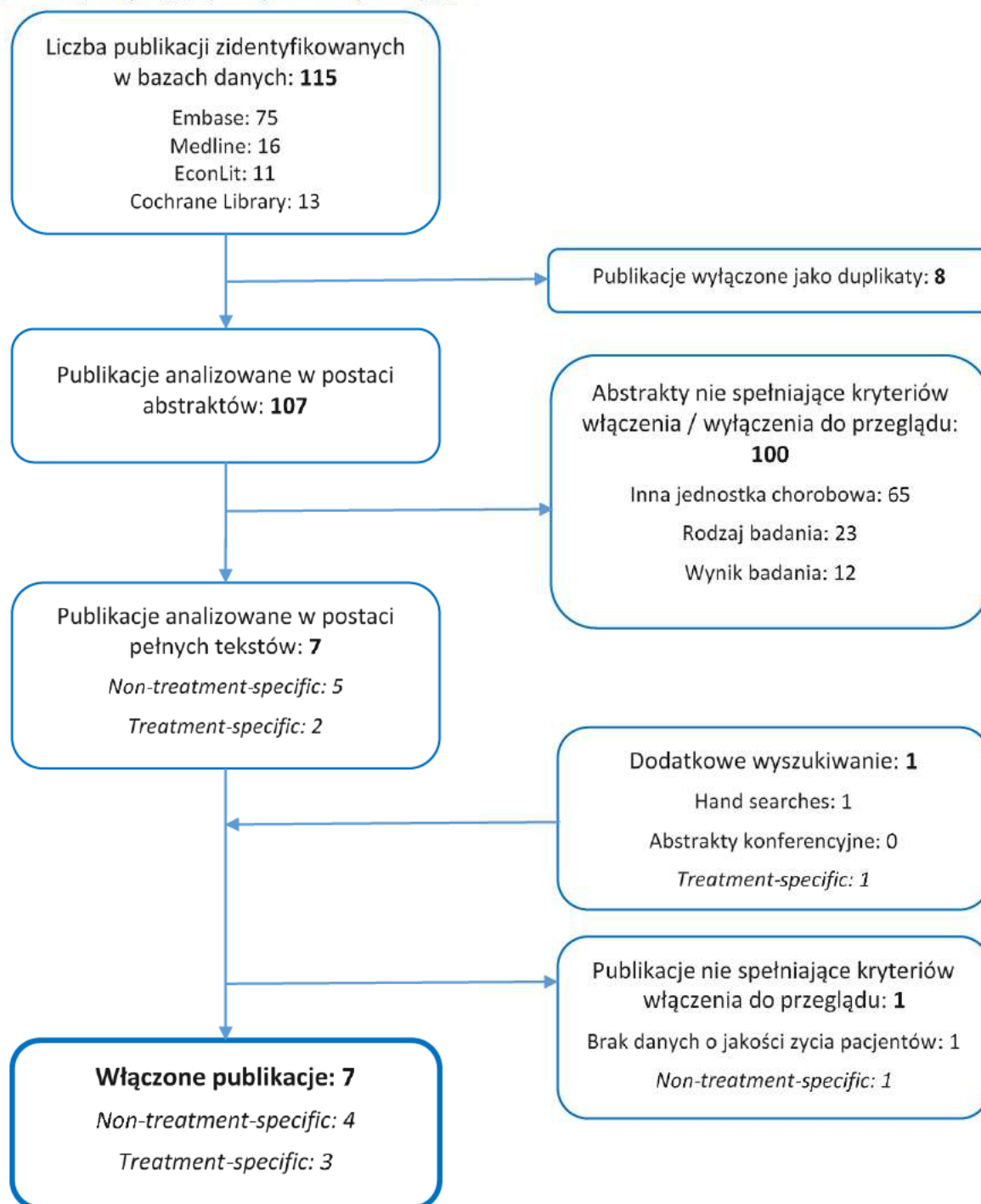
Tabela 55. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Econlit (data wyszukiwania: 08.05.2017 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#1	(Giant cell arteritis or GCA).mp.	11

2.2.2. Diagram wyszukiwania badań oceniających jakość życia w GCA

Poniżej przedstawiono diagram opisujący wyniki wyszukiwania badań oceniających jakość życia w GCA [32].

Diagram 2. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – badania oceniające jakość życia w GCA [32]



W ramach powyższego przeglądu zidentyfikowano siedem publikacji opisujących jakość życia pacjentów w GCA:

- *Non-treatment specific*: Kermani 2017 [11], Jobard 2017 [10], Elsideeg 2014 [6], Kupersmith 2001 [12],

- *Treatment specific*: Raine 2014 [24], Spiera 2001 [26], wyniki badania GiACTa opublikowane na portal ClinicalTrials.gov [9].

Żadne z włączonych badań nie raportowało wprost wartości użyteczności.

2.3. Parametryczne krzywe przeżycia

Poniższa tabela zestawia parametry dopasowanych parametrycznych krzywych przeżycia (czas do (pierwszego) zaostrenia GCA) oszacowane w modelu korporacyjnym (pogrubiono parametry najlepiej dopasowanej krzywej). Przedstawiono parametry zaokrąglone do czterech miejsc po przecinku.

Tabela 56. Wartości parametrów dla krzywych parametrycznych

Krzywa parametryczna	Wartość parametru Lambda (λ)	Wartość parametru Gamma (γ)	Wartość parametru Delta (δ)
Ramię TCZ			
wykładnicza	████		
Weibulla	████	████	
log-normalna	████	████	
Gamma	████	████	████
log-logistyczna	████	████	
Ramię PRE			
wykładnicza	████		
Weibulla	████	████	
log-normalna	████	████	
Gamma	████	████	████
log-logistyczna	████	████	

2.5. Śmiertelność w populacji ogólnej

Tabela 57. Śmiertelność w populacji ogólnej (źródło: Tablice Trwania Życia w 2016 roku w Polsce GUS [7])

Rok życia	Płeć	
	Mężczyźni	Kobiety
0	0,004480	0,00355
1	0,000240	0,00024
2	0,000190	0,00015
3	0,000160	0,00009
4	0,000130	0,00008
5	0,000110	0,00008
6	0,000100	0,00008
7	0,000100	0,00008
8	0,000100	0,00007
9	0,000100	0,00006
10	0,000110	0,00006
11	0,000110	0,00007
12	0,000120	0,00008
13	0,000140	0,00009
14	0,000190	0,00011
15	0,000250	0,00014
16	0,000350	0,00017
17	0,000470	0,00021
18	0,000600	0,00022
19	0,000720	0,00022
20	0,000810	0,00021
21	0,000870	0,00020
22	0,000900	0,00021
23	0,000920	0,00022
24	0,000930	0,00024
25	0,000960	0,00025
26	0,000990	0,00025
27	0,001020	0,00026
28	0,001060	0,00027
29	0,001110	0,00030
30	0,001180	0,00032
31	0,001250	0,00035
32	0,001340	0,00038
33	0,001430	0,00042
34	0,001530	0,00046
35	0,001640	0,00050
36	0,001760	0,00055
37	0,001900	0,00060
38	0,002060	0,00067
39	0,002250	0,00074
40	0,002460	0,00083
41	0,002720	0,00092
42	0,003010	0,00103
43	0,003330	0,00116
44	0,003700	0,00130
45	0,004100	0,00145
46	0,004530	0,00162
47	0,005010	0,00181
48	0,005530	0,00201
49	0,006100	0,00224
50	0,006710	0,00249
51	0,007390	0,00276

Rok życia	Płeć	
	Mężczyźni	Kobiety
52	0,008130	0,00306
53	0,008930	0,00340
54	0,009810	0,00377
55	0,010750	0,00417
56	0,011770	0,00461
57	0,012860	0,00508
58	0,014020	0,00559
59	0,015260	0,00614
60	0,016570	0,00673
61	0,017950	0,00737
62	0,019390	0,00804
63	0,020890	0,00877
64	0,022440	0,00954
65	0,024060	0,01036
66	0,025720	0,01124
67	0,027460	0,01216
68	0,029290	0,01315
69	0,031230	0,01420
70	0,033320	0,01535
71	0,035610	0,01662
72	0,038140	0,01805
73	0,040960	0,01971
74	0,044120	0,02166
75	0,047660	0,02397
76	0,051610	0,02673
77	0,056020	0,02999
78	0,060900	0,03383
79	0,066270	0,03829
80	0,072120	0,04340
81	0,078470	0,04920
82	0,085310	0,05568
83	0,092660	0,06284
84	0,100510	0,07070
85	0,108880	0,07925
86	0,117810	0,08851
87	0,127300	0,09850
88	0,137410	0,10925
89	0,148180	0,12081
90	0,159590	0,13318
91	0,171840	0,14652
92	0,184800	0,16077
93	0,198480	0,17594
94	0,212890	0,19205
95	0,228020	0,20909
96	0,243870	0,22704
97	0,260430	0,24590
98	0,277680	0,26564
99	0,295620	0,28623
100	0,314210	0,30764

3. PIŚMIENNICTWO

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wydział Oceny Technologii Medycznych. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego RoActemra (tocilizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)”. Analiza weryfikacyjna. Nr: OT.4351.12.2017.
2. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wydział Oceny Technologii Medycznych. Wniosek o objęcie refundacją leku Humira (adalimumab) w ramach program lekowego “Leczenie zapalenia błony naczyniowej oka (ZBN) – część pośrednia, odcinek tylny lub cała błona naczyniowa (Icd-10 H20.0, H30.0), Analiza weryfikacyjna. Nr: OT.4351.6.2017.
3. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*). Wersja 3.0, Warszawa, sierpień 2016.
4. Charakterystyka Produktu Leczniczego RoActemra® (tocilizumab), 162 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce.
5. Drozdowska B, Złamania osteoporotyczne, *Endokrynologia Polska/Polish Journal of Endocrinology*, Tom/Volume 60; Numer/Number 6/2009, 498-502.
6. Elsideeg, S., et al., Association between clinical presentation and blindness in GCA, and effects of gca-related visual loss on morbidity, mortality and quality of life. *Annals of the Rheumatic Diseases*. Conference: Annual European Congress of Rheumatology of the European League Against Rheumatism, EULAR, 2014. 73(no pagination).
7. Główny Urząd Statystyczny, Tablice trwania życia 1990-2016, <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-tablice.1.1.html>.
8. Hill C et al. Risk of mortality in patients with giant cell arteritis: A systematic review and meta-analysis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* (25 Aug.2016) <http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2016.08.015>
9. Hoffmann-La Roche. An Efficacy and Safety Study of Tocilizumab (RoActemra/Actemra) in Participants With Giant Cell Arteritis (GCA). 2017; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01791153?sect=Xb0156#outcome5>.
10. Jobard, S., et al., Quality of life of patients treated for giant cell arteritis: a case-control study. *Clinical Rheumatology*, 2017: p. 1-8.
11. Kermani, T.A., et al. Health-related quality of life in giant cell arteritis. *Arthritis and rheumatology*. Conference: american college of rheumatology/association of rheumatology health professionals annual scientific meeting, ACR/ARHP 2016. United states. Conference start: 20161111. Conference end: 20161116, 2017. 68, 1170-1172 DOI: 10.1002/art.39977.
12. Kupersmith, M.J., et al., Visual function and quality of life among patients with giant cell (temporal) arteritis. *Journal of Neuro-Ophthalmology*, 2001. 21(4): p. 266-273.
13. ██████████ RoActemra® (tocilizumab) w leczeniu olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic (GCA) - analiza efektywności klinicznej, Instytut Arcana, Kraków 2017.
14. Luqmani R, Lee E, Singh S, Gillett M, Schmidt WA, Bradburn M, et al. The Role of Ultrasound Compared to Biopsy of Temporal Arteries in the Diagnosis and Treatment of Giant Cell Arteritis (TABUL): a diagnostic accuracy and cost-effectiveness study. *Health Technol Assess* 2016;20(90).
15. Muratore F, Pipitone N, Salvarani C. Standard and biological treatment in large vessel vasculitis: guidelines and current approaches, *Expert Review of Clinical Immunology* 2017, 13:4, 345-360.
16. Narodowy Fundusz Zdrowia, Komunikat DGL, o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN [za: styczeń- lipiec 2016 r., styczeń-grudzień 2016 r. oraz styczeń-lipiec 2017 r.].
17. Narodowy Fundusz Zdrowia, Statystyka JGP, <https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/>.
18. Niederkohr R, Levin L, Management of the Patient with Suspected Temporal Arteritis A Decision-Analytic Approach, *Ophthalmology* 2005;112:744–756.
19. 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; <http://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen-obwieszczenie-w-sprawie-szacunkow-wartosci-produktu-krajowego-brutto-na-jednego-mieszkanca-w-latach-2013-2015-na-poziomie-wojewodztw-nts2-i-podregionow-nts3,281,4.html>.

20. Obwieszczenie z dnia 25 października 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (DZ. URZ. Min. Zdr. 2017.105).
21. Olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic – badanie jakościowe, Quintiles IMS lipiec 2017.
22. Orfanos P. i wsp. *Cost-effectiveness Markov model of Tocilizumab + Prednisone compared to Standard of Care with prednisone alone in patients with Giant Cell Arteritis (GCA)*. Morse. Health technology Assessment Group. 04.2017.
23. Projekt programu lekowego: „Tocilizumab w leczeniu olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic” dostarczony przez Wnioskodawcę (firmę *Roche Polska Sp. z o.o.*).
24. Raine, C., et al., A 26-week study of efficacy and safety of delayed-release prednisone in newly-diagnosed cases of giant cell arteritis: An interim analysis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. Conference: Annual European Congress of Rheumatology of the European League Against Rheumatism, EULAR, 2014. 73(no pagination).
25. 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.
26. Spiera, R.F., et al., A prospective, double-blind, randomized, placebo controlled trial of methotrexate in the treatment of giant cell arteritis (GCA). *Clinical and Experimental Rheumatology*, 2001. 19(5): p. 495-501.
27. ██████████ *RoActemra® (tocilizumab) w leczeniu olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic (GCA) - analiza wpływu na system ochrony zdrowia*, Instytut Arcana, Kraków 2017
28. Stone JH, Tuckwell K, Dimonaco S, Klearman M, Aringer M, Blockmans D et al.: Trial of Tocilizumab in Giant-Cell Arteritis. *N Engl J Med* 2017, 377: 317-328.
29. Tuckwell K, Collinson N, Dimonaco S, Klearman M, Blockmans D, Brouwer E et al.: Newly diagnosed vs. relapsing giant cell arteritis: Baseline data from the GiACTA trial. *Semin Arthritis Rheum* 2017, 46: 657-664.
30. 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 późn. zm.).
31. Wyniki badania ankietowego *Ocena częstości występowania i sposobu leczenia olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic w Polsce. Oszacowanie polskich danych przez ekspertów klinicznych* (październik 2017). Ankieta przeprowadzona na zlecenie *Roche Polska Sp. z o. o.*
32. Yasmeen N, Cornic L, Fotheringham I, Systematic literature review of health-related quality of life associated with Giant Cell Arteritis. Symmetron Limited, 5th July 2017.
33. Zarządzenie Nr 129/2016/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia dnia 30 grudnia 2016 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne, Załącznik nr 5 („Charakterystyka JGP”).
34. Zarządzenie Nr 62/2016/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 czerwca 2016 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna, Załącznik nr 7 („Charakterystyka grup ambulatoryjnych świadczeń specjalistycznych”).
35. Zarządzenie Nr 62/2017/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 26 lipca 2017 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna, Załącznik nr 4 („Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych”).
36. Zarządzenie Nr 73/2017/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia dnia 22 sierpnia 2017 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne, Załącznik nr 1 („Katalog grup”).
37. Zarządzenie Nr 98/2017/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia dnia 29 września 2017 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe), Załącznik nr 1 („Katalog świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy zdrowotne (lekowe)”).

4. SPIS TABEL

Tabela 1. Zestawienie możliwych przejść w modelu	15
Tabela 2. Charakterystyka wyjściowa pacjentów	17
Tabela 3. Dopasowanie parametrycznych krzywych przeżycia bez pierwszego zaostrzenia GCA – kryterium AIC	19
Tabela 4. Ryzyko wystąpienia kolejnych zaostrzeń	21
Tabela 5. Roczne ryzyka zdarzeń niepożądanych związanych z zaostrzeniem GCA	21
Tabela 6. Zestawienie parametrów równania opisującego ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z terapią GKS	22
Tabela 7. Użyteczności przyjęte w stanach modelu	23
Tabela 8. Czas od rozpoczęcia leczenia zaostrzenia (nawrotu) choroby do całkowitego ustąpienia objawów klinicznych ..	23
Tabela 9. Spadek użyteczności związany z występowaniem działań niepożądanych*	25
Tabela 10. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu RoActemra®162 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce	26
Tabela 11. Kalkulacja średniego kosztu miesięcznej terapii w populacji osób dorosłych tocilizumabem sc oraz iv – perspektywa NFZ	26
Tabela 12. Koszty produktu leczniczych zawierających prednizon	27
Tabela 13. Sprzedaż produktów leczniczych zawierających prednizon – dane NFZ	27
Tabela 14. Kalkulacja średniego kosztu 1 mg prednizonu	27
Tabela 15. Dawkowanie prednizonu	28
Tabela 16. Zestawienie parametrów równania opisującego <i>dosing escape regimen</i> (terapia ratunkowa) podczas drugiej remisji	31
Tabela 17. Hospitalizacje i porady ambulatoryjne w ramach programu lekowego	32
Tabela 18. Hospitalizacje w ramach grup JGP	32
Tabela 19. Porady ambulatoryjne poza programem lekowym	32
Tabela 20. Koszty leczenia cukrzycy oraz utraty zdolności widzenia	33
Tabela 21. Monitorowanie GCA: badania ambulatoryjne	34
Tabela 22. Monitorowanie GCA w programie lekowym: lista badań	36
Tabela 23. Koszt hospitalizacji związanej z leczeniem zaostrzeń	37
Tabela 24. Koszty leczenia zaostrzenia GCA	38
Tabela 25. Kalkulacja średniego kosztu leczenia udaru mózgu	38
Tabela 26. Kalkulacja średniego kosztu leczenia złamania kości udowej	39
Tabela 27. Kalkulacja średniego kosztu leczenia złamania kręgosłupa	39
Tabela 28. Kalkulacja średniego kosztu leczenia złamania nasady bliższej kości ramiennej	40
Tabela 29. Kalkulacja średniego kosztu leczenia złamania przedramienia	40
Tabela 30. Kalkulacja średniego kosztu leczenia złamania	40
Tabela 31. Zestawienie parametrów modelu	41
Tabela 32. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych dla porównania TCZ vs PRE	44
Tabela 33. Zestawienie kosztów dla porównania TCZ vs PRE w podziale na poszczególne kategorie	44
Tabela 34. Wyniki analizy użyteczności kosztów z uwzględnieniem RSS: perspektywa NFZ	46
Tabela 35. Wyniki analizy użyteczności kosztów z uwzględnieniem RSS: perspektywa wspólna (NFZ+pacjent)	47
Tabela 36. Wyniki analizy użyteczności kosztów bez uwzględnienia RSS: perspektywa NFZ	47

Tabela 37. Wyniki analizy użyteczności kosztów bez uwzględnienia RSS: perspektywa wspólna (NFZ+pacjent).....	48
Tabela 38. Scenariusze testowane w ramach analizy wrażliwości	49
Tabela 39. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości z perspektywy NFZ – z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka	51
Tabela 40. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości z perspektywy wspólnej (NFZ+pacjent) – z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka	54
Tabela 41. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości z perspektywy NFZ – bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka	57
Tabela 42. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości z perspektywy wspólnej (NFZ+pacjent) – bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka	60
Tabela 43. Zestawienie rozkładów prawdopodobieństw uwzględnionych w PSA	63
Tabela 44. Wyniki PSA – wariant z RSS, perspektywa NFZ	64
Tabela 45. Wyniki PSA – wariant z RSS, perspektywa wspólna (NFZ+pacjent)	65
Tabela 46. Wyniki PSA – wariant bez RSS, perspektywa NFZ	66
Tabela 47. Wyniki PSA – wariant bez RSS, perspektywa wspólna (NFZ+pacjent)	67
Tabela 48. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Medline przez PubMed (data wyszukiwania: 08.09.2017 r.)	72
Tabela 49. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane (data wyszukiwania: 22.09.2017 r.)	73
Tabela 50. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie CRD (data wyszukiwania: 22.09.2017 r.)	74
Tabela 51. Kryteria włączenia i wyłączenia przeglądu systematycznego jakości życia w GCA [32]	77
Tabela 52. Strategia wyszukiwania publikacji oceniających jakość życia w GCA w bazie Embase (data wyszukiwania: 08.05.2017 r.)	78
Tabela 53. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Medline (data wyszukiwania: 08.05.2017 r.)	79
Tabela 54. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane (data wyszukiwania: 08.05.2017 r.)	79
Tabela 55. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Econlit (data wyszukiwania: 08.05.2017 r.)	80
Tabela 56. Wartości parametrów dla krzywych parametrycznych	83
Tabela 57. Śmiertelność w populacji ogólnej (źródło: Tablice Trwania Życia w 2016 roku w Polsce GUS [7])	84

5. SPIS WYKRESÓW I DIAGRAMÓW

Rysunek 1. Struktura modelu decyzyjnego	14
Rysunek 2. Log-skumulowane wykresy hazardu dla interwencji z badania GiACTA	19
Rysunek 3. Krzywe przeżycia bez pierwszego zaostrzenia (nawrotu) GCA	20
Rysunek 4. Krzywe przeżycia bez pierwszego zaostrzenia (nawrotu) GCA: model piecewise exponential	20
Rysunek 5. Użyteczności w zaostrzeniu i remisji (GiACTA, EQ-5D)	23
Rysunek 6. Zmiana użyteczności przed i po zaostrzeniu	24
Wykres 1. Zestawienie kosztów dla porównania TCZ vs PRE w podziale na poszczególne kategorie – wariant z RSS, perspektywa NFZ.....	45
Wykres 2. Zestawienie kosztów dla porównania TCZ vs PRE w podziale na poszczególne kategorie – wariant bez RSS, perspektywa NFZ.....	45
Wykres 3. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości z perspektywy NFZ – z uwzględnieniem RSS.....	53
Wykres 4. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości z perspektywy wspólnej (NFZ+pacjent) – z uwzględnieniem RSS...	56
Wykres 5. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości z perspektywy NFZ – bez uwzględnienia RSS.....	59
Wykres 6. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości z perspektywy wspólnej (NFZ+pacjent) – bez uwzględnienia RSS..	62
Wykres 7. <i>Incremental scatter plot</i> – wariant z RSS, perspektywa NFZ	65
Wykres 8. Krzywa akceptowalności– wariant z RSS, perspektywa NFZ	65
Wykres 9. <i>Incremental scatter plot</i> – wariant z RSS, perspektywa wspólna (NFZ+pacjent)	66
Wykres 10. Krzywa akceptowalności– wariant z RSS, perspektywa wspólna (NFZ+pacjent)	66
Wykres 11. <i>Incremental scatter plot</i> – wariant bez RSS, perspektywa NFZ	67
Wykres 12. Krzywa akceptowalności– wariant bez RSS, perspektywa NFZ	67
Wykres 13. <i>Incremental scatter plot</i> – wariant bez RSS, perspektywa wspólna (NFZ+pacjent)	68
Wykres 14. Krzywa akceptowalności– wariant bez RSS, perspektywa wspólna (NFZ+pacjent)	68
Diagram 1. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – analizy ekonomiczne	76
Diagram 2. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – badania oceniające jakość życia w GCA [32] 81	