IGNORANTIA NOCET

RoActemra® (tocilizumab) w leczeniu chorych na reumatoidalne zapalenie stawów o umiarkowanej aktywności, u których nastąpiło niepowodzenie terapii co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi (w tym po niepowodzeniu terapii metotreksatem)

Analiza ekonomiczna
Wersja 1.2

Wykonawca:
MAHTA Sp. z o.o.
ul. Rejtana 17/5
02 - 516 Warszawa
Tel. +48 533 399 146
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:
Roche Polska Sp. z o.o.

Warszawa, 11.09.2019 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszko

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

Michał Jachimowicz

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

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-516
ul. Tadeusza Rejtana 17

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

KRS: 0000331173
NIP: 521-352-90-98
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:
5 000,00 PLN
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:
mBank
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

W dniu 11 września 2019 r. analiza ekonomiczna została zaktualizowana w związku z uwagami zawartymi w Piśmie Ministra Zdrowia OT.4331.42.2019.Oba.5 z dnia 3 września 2019 r. Pierwotnie analiza została zakończona 26 lipca 2019 r.

Autorzy	Wykonywane zadania
[redacted]	• Koncepcja analizy; • Kontrola jakości • Identyfikacja i opracowanie ograniczeń analizy; • Przegląd systematyczny do jakości życia i innych analiz ekonomicznych
[redacted]	• Kontrola jakości • Przegląd systematyczny do jakości życia
[redacted]	• Koncepcja analizy; • Wnioski i dyskusja; • Gromadzenie i opracowanie danych wejściowych do modelu; • Opracowanie wyników; • Przegląd systematyczny do jakości życia i innych analiz ekonomicznych
[redacted]	• Przegląd systematyczny do jakości życia i innych analiz ekonomicznych; • Gromadzenie i opracowanie danych wejściowych do modelu
[redacted]	• Przegląd systematyczny do jakości życia i innych analiz ekonomicznych

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

Konflikt interesów:

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

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów **7**

Streszczenie **9**

1. Cel i zakres analizy ekonomicznej **14**

2. Strategia analityczna **15**

3. Perspektywa **16**

4. Horyzont czasowy **16**

5. Technika analityczna **17**

6. Modelowanie **17**

6.1. Podstawowe parametry demograficzne 18

6.2. Struktura modelu 18

6.3. Ścieżki leczenia uwzględnione w analizie 22

6.4. Modelowanie aktywności choroby 28

6.4.1. Początkowe wartości DAS 28 28

6.4.2. Efekty zdrowotne poszczególnych technologii medycznych uwzględnionych w analizie 31

6.4.3. Czas leczenia w programie lekowym 34

6.4.4. Czas leczenia csDMARDs 36

6.5. Czas pozostawania w remisji lub niskiej aktywności choroby 39

6.6. Prawdopodobieństwo zgonu 41

6.7. Dyskontowanie 42

6.8. Jakość życia 43

6.8.1. Ocena jakości życia na podstawie przeglądu systematycznego wykonanego w analizie ekonomicznej 43

6.8.2. Ocena jakości życia na podstawie przeglądu systematycznego wykonanego w Analizie klinicznej 43

6.8.3. Jakość życia w modelu 43

6.9. Walidacja modelu 52

6.9.1. Walidacja wewnętrzna 53

6.9.2. Walidacja zewnętrzna 57

6.9.3. Walidacja konwergencji 58

7. Analiza kosztów 60

7.1. Koszt leków 61

Tocilizumab 61

Adalimumab 62

csDMARDs 64

bDMARDs 65

7.2. Dawkowanie leków 66

7.3. Koszt terapii w przeliczeniu na cykl 67

7.4. Koszty kwalifikacji do Programu lekowego 69

7.5. Koszt leczenia po niepowodzeniu leków biologicznych 70

7.6. Koszty monitorowania 70

7.7. Koszt podania leków 71

7.8. Koszt działań niepożądanych 72

8. Założenia i dane wejściowe 86

9. Wyniki analizy 88

9.1. Analiza kosztów-użyteczności 88

9.2. Analiza kosztów i konsekwencji 90

10. Jednokierunkowa analiza wrażliwości 92

11. Wielokierunkowa analiza wrażliwości 102

12. Analiza progowa 109

13. Ograniczenia i założenia 110

14. Podsumowanie i wnioski końcowe 112

15. Dyskusja 113

16. Załączniki 115

16.1. Porównanie DAS 28-ESR i DAS 28-CRP 115

16.2. Efekty zdrowotne 118

16.3. Alternatywna wycena kosztu kwalifikacji do *Programu lekowego* 119

16.4. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych 121

16.4.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych .. 121

16.4.2. Strategia wyszukiwania 121

16.4.3. Selekcja badań 122

16.4.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy 123

16.4.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych 124

16.5. Dodatkowe obliczenia na podstawie badań do oceny jakości życia 138

Badania, w których przedstawiono współczynniki korelacji pomiędzy EQ-5D i DAS 28 138

Badania, w których dokonano równoległych w czasie pomiarów EQ-5D oraz DAS 28 139

16.6. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą 140

16.6.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych..... 141

16.6.2. Strategia wyszukiwania 141

16.6.3. Selekcja badań..... 143

16.6.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy 145

16.6.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych..... 145

16.7. Uzasadnienie finansowania wnioskowanej technologii w ramach istniejącej grupy limitowej 149

16.8. Wyniki analiz wrażliwości i analiz progowych 150

16.9. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań..... 306

17. Spis tabel 310

18. Spis rysunków 318

19. Bibliografia..... 320

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ADA	adalimumab
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AWW	wielokierunkowa analiza wrażliwości
BSC	ang. *best supportive care- – najlepsze leczenie wspomagające, terapia paliatywna*
bDMARDs	ang. *biologic disease-modifying antirheumatic drugs* – biologiczne leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby
CCA	ang. *cost-consequences analysis*– analiza kosztów-konsekwencji
CER	certolizumab
CUA	ang. *cost-utility analysis* – analiza kosztów-użyteczności
csDMARDs	ang. *conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs* – konwencjonalne, syntetyczne leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby
CRP	wysokości białka C-reaktywnego w krwi
CZN	cena zbytu netto
CZB	cena zbytu brutto
DAS	ang. *Disease Activity Score* – wskaźnik aktywności choroby
DAS28-ESR	ang. *Disease Activity Score erythrocyte sedimentation rate* – wskaźnik aktywności choroby obejmujący wskaźnik opadania erytrocytów (doczyn Biernackiego)
EQ-5D	ang. *European Quality of Life-5 Dimensions* – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 aspektach
ETA	etanercept
GOL	golimumab
HAQ	ang. *Health Assessment Questionnaire* – kwestionariusz oceny zdrowia
HUI	ang. *Health Utilities Index* - wskaźnik użyteczności związanej ze zdrowiem
HDAS	wysoka aktywność choroby
HR	ang. Hazard Ratio
ICUR	ang. *incremental cost-utility ratio* – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
INF	infliksymab
i.v.	łac. *intravenous* – dożylnie
LDAS	niska aktywność choroby
MDAS	umiarkowana aktywność choroby
MDHAQ	ang. *multidimensional health assessment questionnaire* – wielowymiarowy kwestionaiursz oceny stanu zdrowia
MZ	Minister Zdrowia
N.D	nie dotyczy

Skrót	Rozwinięcie
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. *National Institute for Health and Care Excellence* – Brytyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
PICO	schemat: populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe
PKB	Produkt Krajowy Brutto
RDAS	remisja choroby
QALY	ang. *quality adjusted life years* – lata życia skorygowane o jakość
QoL	ang. *quality of life* – jakość życia
RSS	ang. risk sharing scheme – schemat podziału ryzyka
RTX	rytuksymab
RZS	reumatoidalne zapalenie stawów
s.c.	ang. *subcutaneous* – podskórnie
TOC	tocilizumab
WHO	ang. *World Health Organization* – Światowa Organizacja Zdrowia

Streszczenie

CEL I ZAKRES ANALIZY

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce tocilizumabu (RoActemra®) w leczeniu dorosłych chorych na reumatoidalne zapalenie stawów o umiarkowanej aktywności, u których nastąpiło niepowodzenie terapii co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi (w tym po niepowodzeniu terapii metotreksatem w postaci doustnej lub podskórnej) w ramach programu lekowego.

METODYKA

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnik publiczny) oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (pacjent) w horyzoncie czasowym dożywotnim (wynoszącym 25 lat).

W analizie porównano tocilizumab (TOC) stosowany w skojarzeniu z metotreksatem lub innymi lekami modyfikującymi przebieg choroby dopuszczonymi w Programie lekowym (TOC+csDMARDs) z konwencjonalnymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (csDMARDs) oraz dodatkowo z adalimumabem w skojarzeniu z metotreksatem lub innymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (ADA+csDMARDs).

Z uwagi na wykazane istotne statystycznie różnice pomiędzy ocenianą interwencją a komparatorem oraz możliwość wyrażenia wyników zdrowotnych porównywanych terapii w jednostkach QALY (ang. *quality-adjusted life years*), w analizie ekonomicznej oszacowano inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR, ang. *incremental cost-utility ratio*), tj. oszacowano koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (PLN/QALY). Zastosowanie takiego podejścia analitycznego należy uznać za zgodne ze sposobem postępowania wskazanym w *Ustawie o refundacji* oraz *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań*. Zgodnie z wymogami określonymi w ww. *Rozporządzeniu* oraz *Wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych (*zwanych dalej *Wytycznymi AOTMiT)* dodatkowo opracowano analizę kosztów - konsekwencji.

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

Odnaleziono badania, w których porównano TOC+csDMARDs vs csDMARDs, TOC vs ADA oraz TOC+csDMARDs vs ADA+csDMARDs (porównanie pośrednie).

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych wykorzystano dwa bliźniacze modele wykonane *de novo*: model pierwszy porównujący TOC+csDMARDs vs csDMARDs oraz model drugi porównujący TOC+csDMARDs vs ADA+csDMARDs. W modelach tych uwzględniono dane kosztowe oraz technologie medyczne odpowiednie dla warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia. Za miarę korzyści zdrowotnych w tym modelu przyjęto lata życia skorygowane jakością (QALY). Do wyznaczenia QALY skorzystano z danych o użyteczności stanów zdrowia oszacowanych za pomocą metod zalecanych w *Wytycznych AOTMiT*.

Wycenę zasobów opieki zdrowotnej (kosztów jednostkowych) przeprowadzono na podstawie odpowiednich zarządzeń Prezesa NFZ oraz *Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 27 czerwca 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2019 r.* (zwanego dalej *Obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu leków refundowanych*). Cenę jednostkową leku RoActemra® uzyskano z *Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych.*

[redacted]

[redacted]

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

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

1. koszty leków;
2. koszty kwalifikacji do Programu lekowego;
3. koszty monitorowania;
4. koszt leczenia po niepowodzeniu leków biologicznych;
5. koszty podania leków;
6. koszty leczenia działań niepożądanych.

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

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

WYNIKI

[redacted]

Wyniki analizy ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Wyniki w perspektywie wspólnej są zbliżone do wyników w perspektywie płatnika publicznego.

Wynik porównania cechuje się umiarkowaną wrażliwością na zmianę stóp dyskonta kosztów i wyników zdrowotnych.

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

[redacted]

Wyniki uzyskane w analizie podstawowej są stabilne, co wykazano w analizie wrażliwości, w której testowano różne scenariusze i zakresy zmienności dla większości parametrów.

[redacted]

1. Cel i zakres analizy ekonomicznej

Analiza została przygotowana w celu określenia opłacalności stosowania w Polsce tocilizumabu (RoActemra®) w leczeniu dorosłych chorych na reumatoidalne zapalenie stawów o umiarkowanej aktywności, u których nastąpiło niepowodzenie terapii co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi (w tym po niepowodzeniu terapii metotreksatem w postaci doustnej lub podskórnej), finansowanego w ramach *Wykazu leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej: lek dostępny w ramach programu lekowego. Obecnie tocilizumab nie jest finansowany przez płatnika publicznego w analizowanym wskazaniu.

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

Populacja:

- dorośli chorzy na reumatoidalne zapalenie stawów o umiarkowanej aktywności, u których nastąpiło niepowodzenie terapii co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi (w tym po niepowodzeniu terapii metotreksatem w postaci doustnej lub podskórnej);

Interwencja:

- tocilizumab – TOC+csDMARDs.

Komparator:

- leki modyfikujące przebieg choroby (ang. *disease modyfying antirheumatic drugs*) – csDMARDs.
- adalimumab w skojarzeniu z lekami modyfikującymi przebieg choroby – ADA + csDMARDs

Wyniki:

- koszty interwencji medycznych wyrażone w polskich złotych (PLN);

- efekty zdrowotne mierzone za pomocą liczby lat życia skorygowanych o jakość (QALY[1]).

Analiza ekonomiczna została oparta na wynikach przeglądu systematycznego, dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych interwencji w leczeniu chorych na reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) o umiarkowanej aktywności, u których nastąpiło niepowodzenie terapii co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi (w tym po niepowodzeniu terapii metotreksatem w postaci doustnej lub podskórnej) [43].

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów oraz pełną charakterystykę ocenianych interwencji przedstawiono w *Analizie problemu decyzyjnego* [44]. W dokumencie tym jako komparator dla wnioskowanej technologii wskazano leki modyfikujące przebieg choroby (tj. metotreksat, sulfasalazyna, leflunomid i chlorochina) – csDMARDs oraz adalimumab w skojarzeniu z lekami modyfikującymi przebieg choroby – ADA+csDMARDs.

2. Strategia analityczna

Analiza ekonomiczna opiera się na modelach wykonanym de novo, w których uwzględniono dane kosztowe oraz komparatory właściwe dla warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia. W pierwszym głównym modelu uwzględniono wyniki porównania dla TOC+csDMARDs względem csDMARDs stosowanych obecnie w Polsce u dorosłych chorych na reumatoidalne zapalenie stawów o umiarkowanej aktywności, u których nastąpiło niepowodzenie terapii co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi (w tym po niepowodzeniu terapii metotreksatem w postaci doustnej lub podskórnej). Dodatkowo, w drugim modelu uwzględniono wyniki porównania TOC+csDMARDs względem ADA+csDMARDs. Za miarę korzyści zdrowotnych w obu modelach przyjęto: lata życia skorygowane jakością (QALY). Obliczenia oparto na badaniach odnalezionych w ramach *Analizy klinicznej* [43] oraz badaniach odnalezionych w przeglądzie do jakości życia (rozdziały 16.4).

[1] ang. *qualtity adjusted life-years*

Wyniki opłacalności prezentowane w oparciu o modele zaprezentowano jako analizy podstawowe, dla których następnie wykonano analizy wrażliwości. Dla wyników wszelkich wariantów analiz podstawowych oraz analiz wrażliwości wyznaczono cenę progową technologii wnioskowanej (gwarantującą opłacalność kosztową).

3. Perspektywa

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań (Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu)*, dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy ekonomiczne, analiza została przeprowadzona w dwóch wariantach:

- z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (zgodnie z art. 14 *Ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych* jest nim płatnik publiczny, czyli Narodowy Fundusz Zdrowia [118]);
- oraz z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (tj. pacjenta) [94].

4. Horyzont czasowy

Zgodnie w *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych* (AOTMIT) oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań,* horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena wszystkich istotnych różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. W przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien zamykać się w momencie zgonu pacjenta [2, 94].

Na podstawie analizy danych dotyczących przeżycia oceniono, że krzywa przeżycia jest wygasająca w horyzoncie 25 lat, który odpowiada 100 cyklom modelowania. Odsetek chorych dożywających 25 lat w modelu wynosi około 5%. W związku z powyższym w analizie podstawowej uwzględniono horyzont czasowy równy 100 cyklom modelowania.

5. Technika analityczna

Z uwagi na wykazane istotne statystycznie różnice pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego a komparatorami oraz możliwość wyrażenia wyników zdrowotnych porównywanych terapii w latach życia skorygowanych o jakość (QALY) w analizie ekonomicznej zastosowana została technika analityczna **kosztów-użyteczności** (CUA, ang. *cost-utility analysis*). W ramach analizy oszacowano inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR), tj. oszacowano koszt uzyskania dodatkowego roku skorygowanego o jakość (PLN/QALY). Przyjęcie takiego podejścia analitycznego należy uznać za zgodne ze sposobem postępowania wskazanym w *Ustawie z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych*[2] (Dz. U. Nr 122, poz. 696) oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* [94, 116].

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* oraz *Wytycznymi AOTMIT* [2, 94], przeprowadzona została również analiza **kosztów i konsekwencji** (CCA, ang. *cost-consequences analysis*).

6. Modelowanie

W celu porównania opłacalności stosowania TOC+csDMARDs vs csDMARDs oraz TOC+csDMARDs vs ADA+csDMARDs w rozpatrywanym wskazaniu wykorzystano dwa modele ekonomiczne opracowane *de novo*, będące modelami drzewa decyzyjnego uwzględniającymi elementy modelu Markova.

6.1. Podstawowe parametry demograficzne

Kobiety chorują na RZS częściej niż mężczyźni (*Batko 2015* [7]). W związku z czym, w analizie podstawowej uwzględniono udział kobiet wynoszący 78%.

Zgodnie z danymi z Ogólnopolskiego programu profilaktyki pierwotnej i wczesnego wykrywania reumatoidalnego zapalenia stawów [85] (dalej *Programu profilaktycznego*) szczyt

[2] Zwanej dalej *Ustawą o refundacji*

zachorowania przypada na 4-5 dekadę życia, jednakże zachorować można w każdym wieku. W badaniu *MEASURE* [73] byli uwzględnieni pacjenci w wieku od 49 do 64 roku życia. Mediana wieku pacjentów w badaniu wyniosła 57 lat i przyjęto taki wiek w analizie podstawowej [73]. W analizie wrażliwości uwzględniono minimalną/maksymalną wartość obniżoną/powiększoną o 13 w stosunku do wieku podstawowego na podstawie odchyleń dla wieku przedstawionego w badaniu *TOWARD* [51].

W tabeli poniżej przedstawiono parametry demograficzne uwzględnione w analizie ekonomicznej.

Tabela 1.
Parametry demograficzne

Parametr	Wartość	Źródło
Odsetek kobiet	78%	*Batko 2015* [7]
Początkowy wiek w modelu	57	*MEASURE*

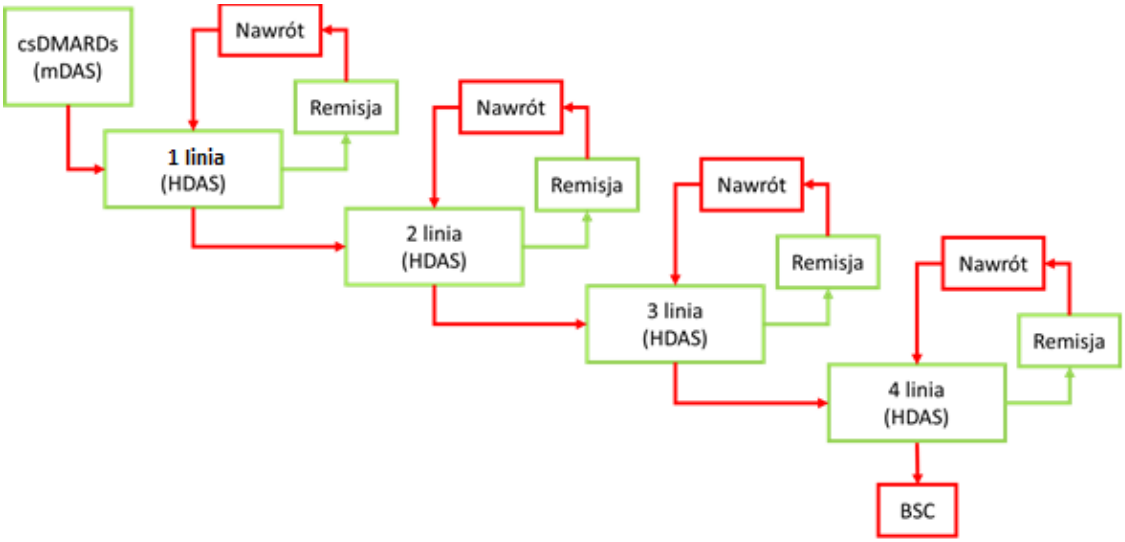
6.2. Struktura modelu

Wytyczne AOTMiT wskazują, że struktura modelu wykorzystywanego w analizie ekonomicznej powinna być prosta, ale jednocześnie model musi odpowiadać problemowi zdrowotnemu i musi być zgodny z ogólnie akceptowaną wiedzą na temat przebiegu modelowanej choroby [2]. W modelu uwzględnić należy wszystkie komparatory dla ocenianej interwencji (alternatywne technologie medyczne stosowane w danym wskazaniu).

Wynikiem analizy kosztów-użyteczności jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR) stanowiący iloraz kosztów inkrementalnych pomiędzy dwoma ramionami leczenia i inkrementalnych wartości QALY.

Obecną praktykę kliniczną (ramię csDMARDs) w analizowanym wskazaniu prezentuje rysunek poniżej.

Rysunek 1.
Struktura ramienia csDMARDs



W ramieniu csDMARDs uwzględniono, że chory z umiarkowaną aktywnością choroby (mDAS[3]) kontynuuje leczenie z zastosowaniem syntetycznych leków modyfikujących przebieg do czasu stwierdzenia ciężkiej aktywności choroby (HDAS[4]), definiowanej jako wynik DAS 28 powyżej 5,1. Wówczas pacjent kwalifikuje się do obecnego programu lekowego B.33. i kontynuuje leczenie zgodnie z zapisami programu. Pacjent może stosować substancję aktywną w ramach programu lekowego przez maksymalnie 18 miesięcy. W przypadku wystąpienia nawrotu w trakcie remisji chory ponownie kwalifikuje się do programu lekowego do leczenia lekiem, który stosował ostatnio. Powyższe założenia wynikają bezpośrednio z kryteriów kwalifikacji, określenia czasu leczenia oraz wykluczenia z programu lekowego B.33. W ramach programów lekowych dotyczących leczenia RZS nie jest możliwe zastosowanie więcej niż pięciu leków biologicznych, w tym nie więcej niż dwóch inhibitorów TNFα w przypadku ich nieskuteczności oraz więcej niż trzech inhibitorów TNFα, jeśli przyczyną odstawienia przynajmniej jednego z nich była nietolerancja lub działania niepożądane. W związku z powyższym pacjent może otrzymać:

- 4 leki biologiczne, jeżeli stwierdzono nieskuteczność dwóch pierwszych inhibitorów TNFα,

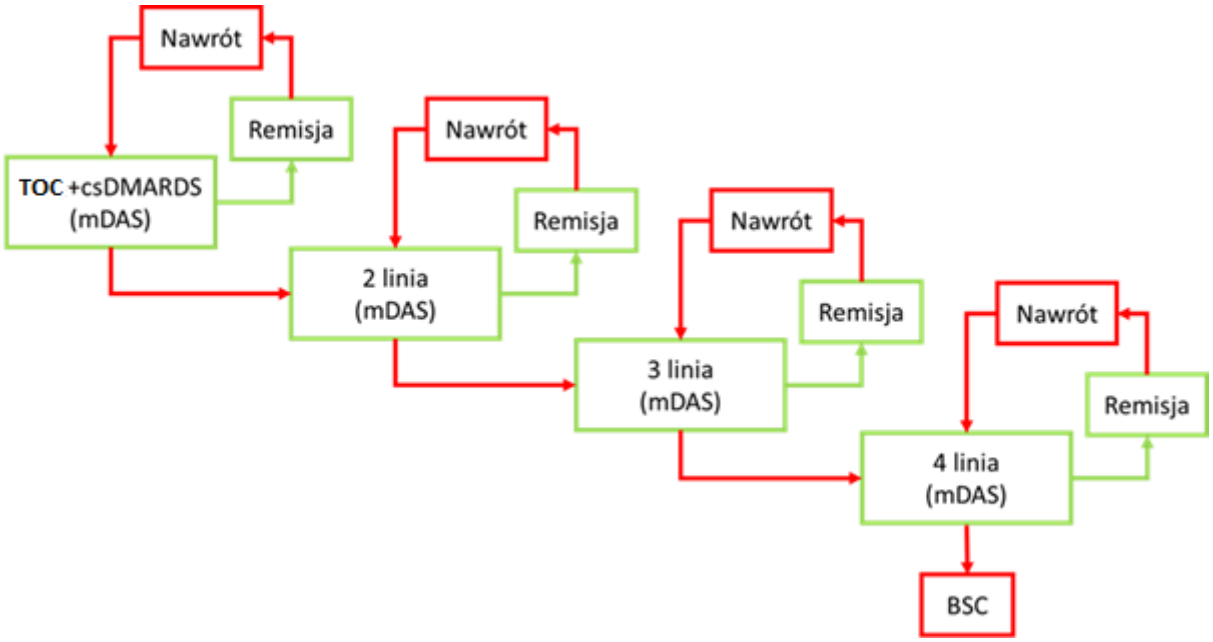
[3] ang. *moderate disease activity score*
[4] ang. *high disease activity score*

- 5 leków biologicznych, jeżeli stwierdzono niepowodzenie lub nietolerancję jednego z dwóch pierwszych inhibitorów TNFα.

W oparciu o dane ze sprawozdań NFZ w analizie podstawowej uwzględniono, że pacjent w pierwszej kolejności otrzymuje tocilizumab, następnie 2 leki z grupy inhibitorów TNFα i ostatecznie rytuksymab. Po stwierdzeniu nieskuteczności 4 leków biologicznych w ramach programu lekowego chory będzie stosować wyłącznie BSC. Dodatkowo w dowolnym momencie może nastąpić zgon chorego (nie przedstawiono na rysunku, w celu uproszczenia ilustracji).

Wnioskowaną interwencję wraz ze ścieżką leczenia chorych (ramię TOC + csDMARDs) w analizowanym wskazaniu prezentuje rysunek poniżej.

Rysunek 2.
Struktura ramienia TOC+csDMARDs

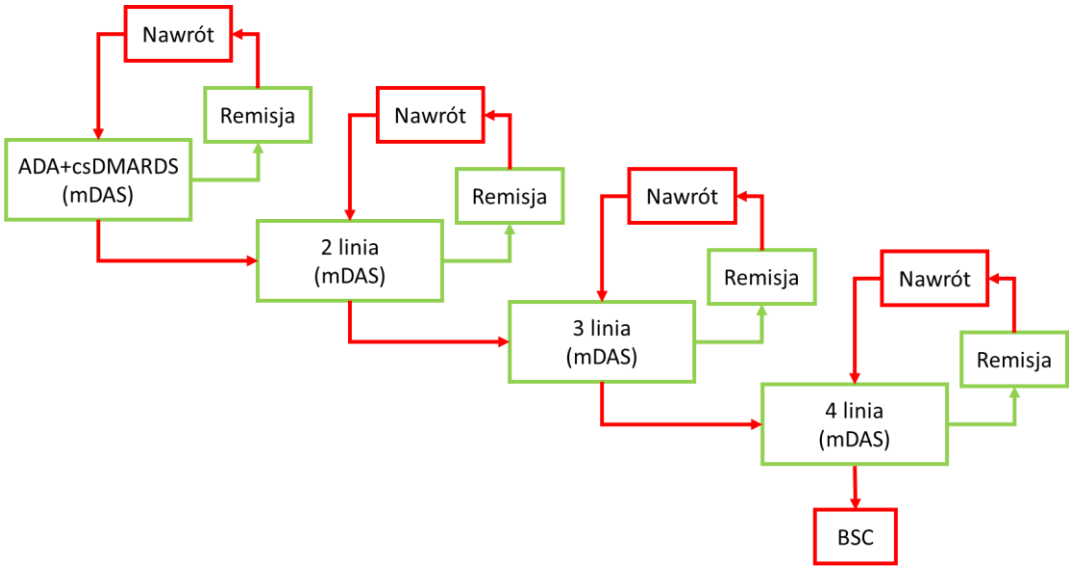


W ramieniu TOC + csDMARDs uwzględniono, że chory z umiarkowaną aktywnością choroby rozpoczyna leczenie od tocilizumabu w programie lekowym. W przypadku braku odpowiedzi na leczenie oceniany jest stopień aktywności choroby a następnie podejmowana decyzja o dalszym leczeniu. Zgodnie z projektem *Programu lekowego* w przypadku chorych z umiarkowaną aktywnością choroby, wykluczenie następuje w przypadku nie stwierdzenia po 3 miesiącach (± 14 dni) od pierwszego podania tocilizumabu zmniejszenia wartości wskaźnika DAS28 o co najmniej 0,6 a po 6 miesiącach (± 28 dni) od pierwszego podania tocilizumabu

nie osiągnięcia remisji lub niskiej aktywności choroby, gdy osiągnięcie w tym czasie remisji nie jest możliwe (utrzymywania się DAS 28 na poziomie powyżej 3,2 tzn. umiarkowanej lub wysokiej aktywności choroby). W przypadku stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie chory zakwalifikuje się do zmiany leku w ramach programu lekowego na 2 linię leczenia biologicznego, bez konieczności spełnienia kryterium kwalifikacji odnoszących się do stopnia aktywności choroby. W efekcie na drugą linię zakwalifikują się pacjenci z umiarkowaną lub wysoką postacią choroby.

Strukturę ramienia dodatkowego komparatora (ADA + csDMARDs) prezentuje rysunek poniżej.

Rysunek 3.
Struktura ramienia ADA+csDMARDs



W ramieniu ADA + csDMARDs uwzględniono, że chory z umiarkowaną aktywnością choroby rozpoczyna leczenie od adalimumabu w programie lekowym. W przypadku braku odpowiedzi na leczenie w ciągu stosowania adalimumabu oceniany jest stopień aktywności choroby a następnie podejmowana decyzja o dalszym leczeniu. Zgodnie z projektem *Programu lekowego* w przypadku chorych z umiarkowaną aktywnością choroby, wykluczenie następuje w przypadku nie stwierdzenia po 3 miesiącach (± 14 dni) od pierwszego podania tocilizumabu zmniejszenia wartości wskaźnika DAS28 o co najmniej 0,6 a po 6 miesiącach (± 28 dni) od pierwszego podania tocilizumabu nie osiągnięcia remisji lub niskiej aktywności choroby, gdy osiągnięcie w tym czasie remisji nie jest możliwe (utrzymywania się DAS 28 na poziomie powyżej 3,2 tzn. umiarkowanej lub wysokiej aktywności choroby). W przypadku stwierdzenia

braku odpowiedzi na leczenie chory zakwalifikuje się do zmiany leku w ramach programu lekowego na 2 linię leczenia biologicznego, bez konieczności spełnienia kryterium kwalifikacji odnoszących się do stopnia aktywności choroby. W efekcie na drugą linię zakwalifikują się pacjenci z umiarkowaną lub wysoką postacią choroby.

W związku z powyższym główną różnicą pomiędzy rozpatrywanymi strategiami terapeutycznymi jest fakt, że w ramieniu interwencji TOC+csDMARDs (lub komparatora ADA+csDMARDs):

- w pierwszej linii leczenia znajdują się chorzy z umiarkowaną aktywnością choroby,
- w drugiej i kolejnych liniach znajdują się pacjenci z umiarkowaną lub wysoką aktywnością choroby (co na rysunku przedstawiającym strukturę ramienia oznaczono skrótem mDAS),

natomiast w csDMARDs, leki biologiczne zarówno w pierwszej jak i kolejnych liniach leczenia stosują tylko pacjenci z wysoką aktywnością choroby.

W modelu przyjęto długość cyklu równą trzy miesiące (kwartał), ponieważ cykl kwartalny odpowiada okresowi obserwacji w badaniu klinicznym, z którego zaczerpnięto efekty zdrowotne do porównania TOC+csDMARDs vs csDMARDs oraz TOC+csDMARDs vs ADA+csDMARDs [43] a także, okresowi oceny skuteczności leczenia w *Programie lekowym*.

6.3. Ścieżki leczenia uwzględnione w analizie

Obecnie chorzy z umiarkowaną postacią RZS nie mają zapewnionego dostępu do leczenia biologicznego, jednak każdy pacjent z RZS narażony jest na ryzyko wzrostu aktywności choroby. W związku z powyższym w modelu zaistniała konieczność uwzględnienia leków biologicznych w kolejnych liniach leczenia. Obecnie w programie lekowym refundowane są następujące leki biologiczne:

- Inhibitory TNFα:
  - adalimumab,
  - etanercept,
  - infliksymab,
  - golimumab,
  - certolizumab pegol,

- tocilizumab,
- rytuksymab.

W ramach programów lekowych dotyczących leczenia RZS nie jest możliwe zastosowanie więcej niż pięciu leków biologicznych, w tym nie więcej niż dwóch inhibitorów TNFα w przypadku ich nieskuteczności oraz więcej niż trzech inhibitorów TNFα, jeśli przyczyną odstawienia przynajmniej jednego z nich była nietolerancja lub działania niepożądane. W związku z powyższym pacjent może otrzymać:

- 4 leki biologiczne, jeżeli stwierdzono nieskuteczność dwóch pierwszych inhibitorów TNFα,
- 5 leków biologicznych, jeżeli stwierdzono niepowodzenie lub nietolerancję jednego z dwóch pierwszych inhibitorów TNFα.

W tabeli poniżej przedstawiono liczbę pacjentów stosujących leki biologiczne na koniec II i IV kwartału 2017 roku oraz na koniec II kwartału 2018 roku i IV kwartału 2018 roku w ramach programu lekowego B.33. *Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym* z kwartalnych sprawozdań NFZ [113, 112, 114, 115].

Tabela 2.
Liczba pacjentów objętych programem lekowym B.33. *Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym*

Substancja czynna	Liczba pacjentów na koniec II kwartału 2017	Liczba pacjentów na koniec IV kwartału 2017	Liczba pacjentów na koniec II kwartału 2018	Liczba pacjentów na koniec IV kwartału 2018
Adalimumab	**1 166**	**1 444**	**1356**	**1 690**
Etanercept	**1 272**	**1 501**	**1364**	**1 630**
Infliksymab	114	147	125	155
Rytuksymab	284	378	223	336
Certolizumab pegol	314	364	318	384
Tocilizumab	**1 042**	**1 268**	**1678**	**2 156**
Golimumab	264	364	370	461

Należy jednak podkreślić, że powyższe zestawienie zawiera zarówno dorosłych chorujących na RZS jak i dzieci chorujące na młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS). Leki, które są dopuszczone do stosowania u dzieci to adalimumab, etanercept i tocilizumab.

Na podstawie protokołów zespołu koordynującego ds. chorób reumatycznych oszacowano, że ok. 87% pacjentów w programie B.33. ma RZS (patrz *Analiza Wpływu na Budżet* [10]). W tabeli poniżej przedstawiono przybliżoną liczbę chorych z RZS stosujących poszczególne leki, przy założeniu, że odsetek RZS jest stały.

Tabela 3.
Szacunkowa liczba pacjentów z RZS objętych programem lekowym B.33.

Substancja czynna	Liczba pacjentów na koniec II kwartału 2017	Liczba pacjentów na koniec IV kwartału 2017	Liczba pacjentów na koniec II kwartału 2018	Liczba pacjentów na koniec IV kwartału 2018
Adalimumab	1014	1256	**1 180**	**1470**
Etanercept	1107	1306	**1 187**	**1418**
Infliksymab	114	147	125	135
Golimumab	264	364	370	401
Tocilizumab	906	1103	**1 460**	**1875**
Rytuksymab	284	378	223	292
Certolizumab pegol	314	364	318	334

Z powyższej tabeli wynika, że obecnie najczęściej stosowanymi lekami w ramach *Programu lekowego* są: tocilizumab oraz dwa inhibitory TNFα: etanercept i adalimumab. Powyższe zestawienie sugeruje, że tocilizumab jest stosowany jako lek pierwszoliniowy, tj. taki od którego rozpoczyna się leczenie. Wnioskowanie takie jest tym bardziej uprawnione, że lek dynamicznie zwiększa swój udział w rynku. Kolejnymi lekami stosowanymi w drugiej linii leczenia może być adalimumab lub etanercept. W przypadku tych leków czynnikiem decydującym może być wieloletni dostęp do terapii (leki są najdłużej w programie lekowym) . Najprawdopodobniej pozostałe leki z grupy inhibitorów TNFα, tj. infliksymab, golimumab i certolizumab pegol stosowane są w trzeciej linii po niepowodzeniu etanerceptu lub adalimumabu, o czym świadczy mniejsza liczba chorych stosujących te leki. Należy także zwrócić uwagę, że pacjenci po niepowodzeniu adalimumabu w drugiej linii mogą otrzymać etanercept w trzeciej linii leczenia (i *vice versa*) prawdopodobniej jednak będzie to rzadko spotykana sytuacja.

W związku z tym, że tocilizumab będzie zgodnie z projektem *Programu lekowego* jedynym lekiem stosowanym w RZS o umiarkowanej aktywności w analizie podstawowej przyjęto że będzie on zastosowany w pierwszej linii leczenia w ramach programu lekowego w ramieniu TOC + csDMARDs.

W drugiej linii leczenia z uwagi na liczbę chorych leczonych w *Programie lekowym* przyjęto, że pacjenci otrzymają adalimumab (wariant, w którym ETA będzie stosowany w drugiej linii był testowany w analizie wrażliwości).

W trzeciej linii leczenia przyjęto, że pacjenci otrzymają certolizumab pegol ponieważ stosuje go więcej pacjentów niż infliksymab (wariant, w którym GOL lub INF będzie stosowany w trzej linii leczenia był testowany w analizie wrażliwości).

Analogiczne założenie przyjęto w ramieniu komparatora csDMARDs, w stosunku do chorych, u których dojdzie do nasilenia aktywności choroby (DAS 28 przekroczy 5,1). W pierwszej linii leczenia przyjęto, iż chorzy otrzymają tocilizumab, jako lek najczęściej stosowany. W drugiej linii leczenia przyjęto, że pacjenci otrzymają adalimumab. W trzeciej linii leczenia przyjęto, że pacjenci otrzymają certolizumab pegol.

W związku z tym, że adalimumab uwzględniono jako dodatkowy komparator dla tocilizumabu, w analizie podstawowej przyjęto, że będzie on zastosowany w pierwszej linii leczenia w ramach programu lekowego w ramieniu ADA+csDMARDs. W drugiej linii leczenia przyjęto, że pacjenci otrzymają kolejny lek z grupy inhibitorów TNFα. certolizumab pegol. W trzeciej linii leczenia przyjęto, że pacjenci otrzymają tocilizumab.

Rytuksymab będzie najprawdopodobniej stosowany w ostatniej linii leczenia, ze względu na to, iż jego stosowanie wcześniej wymaga specjalnej zgody Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych. Zapisy *programu lekowego* ograniczają również możliwość podania tocilizumabu i inhibitorów TNFα alfa po niepowodzeniu rytuksymabu:

- *Kwalifikacja do terapii inhibitorem TNFα po wcześniejszym leczeniu rytuksymabem jest możliwa dopiero po upływie 6 miesięcy od podania ostatniej dawki rytuksymabu z uwzględnieniem potencjalnego ryzyka i korzyści.*
- *Kwalifikacja do terapii tocilizumabem po wcześniejszym leczeniu rytuksymabem jest możliwa dopiero po upływie 6 miesięcy od podania ostatniej dawki rytuksymabu z uwzględnieniem potencjalnego ryzyka i korzyści.*

W tabelach poniżej przedstawiono możliwe sekwencje stosowania leków biologicznych w ramach *Programu lekowego*.

Tabela 4.
Ścieżki leczenia uwzględnione w analizie ekonomicznej w ramieniu interwencji oraz w kolejnych liniach po BSC (wysoka aktywność)

Wariant	1 linia leczenia	2 linia leczenia	3 linia leczenia	4 linia leczenia	5 linia leczenia
Wariant I	TOC	ADA	CER	RTX	N.D.
Wariant II	TOC	ADA	ETA	RTX	N.D.
Wariant III	TOC	ADA	INF	RTX	N.D.
Wariant IV	TOC	ADA	GOL	RTX	N.D.
Wariant V	TOC	ETA	ADA	RTX	N.D.
Wariant VI	TOC	CER	ADA	RTX	N.D.
Wariant VII	TOC	INF	ADA	RTX	N.D.
Wariant VIII	TOC	GOL	ADA	RTX	N.D.
Wariant IX	TOC	ETA	INF	ADA	RTX
Wariant X	TOC	ETA	GOL	ADA	RTX
Wariant XI	TOC	ETA	CER	ADA	RTX
Wariant XII	TOC	INF	ETA	ADA	RTX
Wariant XIII	TOC	INF	GOL	ADA	RTX
Wariant XIV	TOC	INF	CER	ADA	RTX
Wariant XV	TOC	GOL	ETA	ADA	RTX
Wariant XVI	TOC	GOL	INF	ADA	RTX
Wariant XVII	TOC	GOL	CER	ADA	RTX
Wariant XVIII	TOC	CER	ETA	ADA	RTX
Wariant XIX	TOC	CER	INF	ADA	RTX
Wariant XX	TOC	CER	GOL	ADA	RTX

TOC – tocilizumab, ADA – adalimumab, ETA – etanercept, INF – infliksymab, GOL – golimumab, CER – certolizumab pegol, RTX – rytuksymab, N.D. – nie dotyczy

Tabela 5.
Ścieżki leczenia uwzględnione w analizie ekonomicznej w ramieniu dodatkowego komparatora

Wariant	1 linia leczenia	2 linia leczenia	3 linia leczenia	4 linia leczenia	5 linia leczenia
Wariant I	ADA	CER	TOC	RTX	N.D.
Wariant II	ADA	ETA	TOC	RTX	N.D.
Wariant III	ADA	INF	TOC	RTX	N.D.
Wariant IV	ADA	GOL	TOC	RTX	N.D.
Wariant V	ADA	TOC	ETA	RTX	N.D.
Wariant VI	ADA	TOC	CER	RTX	N.D.
Wariant VII	ADA	TOC	INF	RTX	N.D.
Wariant VIII	ADA	TOC	GOL	RTX	N.D.

Wariant	1 linia leczenia	2 linia leczenia	3 linia leczenia	4 linia leczenia	5 linia leczenia
Wariant IX	ADA	ETA	INF	TOC	RTX
Wariant X	ADA	ETA	GOL	TOC	RTX
Wariant XI	ADA	ETA	CER	TOC	RTX
Wariant XII	ADA	INF	ETA	TOC	RTX
Wariant XIII	ADA	INF	GOL	TOC	RTX
Wariant XIV	ADA	INF	CER	TOC	RTX
Wariant XV	ADA	GOL	ETA	TOC	RTX
Wariant XVI	ADA	GOL	INF	TOC	RTX
Wariant XVII	ADA	GOL	CER	TOC	RTX
Wariant XVIII	ADA	CER	ETA	TOC	RTX
Wariant XIX	ADA	CER	INF	TOC	RTX
Wariant XX	ADA	CER	GOL	TOC	RTX

TOC – tocilizumab, ADA – adalimumab, ETA – etanercept, INF – infliksymab, GOL – golimumab, CER – certolizumab pegol, RTX – rytuksymab, N.D. – nie dotyczy

W analizie ekonomicznej uwzględniono i testowano 20 możliwych sekwencji leków biologicznych, przy czym wynik analizy podstawowej wykonano w oparciu o wariant I, jako najbardziej prawdopodobny, zgodnie z uzasadnieniem przedstawionym na początku niniejszego rozdziału, a pozostałe ścieżki leczenia testowano w ramach analizy wrażliwości.

W sekwencjach I-VIII chory otrzyma 4 leki biologiczne, w tym dwa z grupy inhibitorów TNFα, co obrazuje sytuację, w której przerwanie stosowania obu leków nastąpiło po stwierdzeniu nieskuteczności terapii.

W sekwencjach IX-XX otrzyma 5 leków biologicznych w tym trzy z grupy inhibitorów TNFα. Zastosowanie trzeciego inhibitora TNFα w programach lekowych dotyczących leczenia RZS możliwe jest tylko i wyłącznie w przypadku, kiedy przyczyną odstawienia pierwszego i/lub drugiego leku z tej grupy u danego pacjenta były objawy nietolerancji i/lub działania niepożądane, których w opinii lekarza prowadzącego na podstawie dostępnej wiedzy medycznej można uniknąć stosując inny lek z grupy inhibitorów TNFα.

Ponadto, w analizie uwzględniono, że kolejne leki biologiczne są stosowane łącznie z lekami csDMARDs zgodnie z opisem programu lekowego: metotreksatem, sulfasalazyną lub leflunomidem.

6.4. Modelowanie aktywności choroby

Aktywność choroby modelowano na podstawie wyniku w skali DAS 28. Wynik DAS 28 znajduje się w przedziale od 0 do 9,4 a w badaniach klinicznych dla tego punktu końcowego raportowano wartość średnią oraz odchylenie standardowe [44]. W związku z powyższym przyjęto, że wynik DAS 28 pochodzi z rozkładu normalnego obciętego o dziedzinie będącej przedziałem od 0 do 9,4. Prawdopodobieństwo, że wynik DAS 28 jest mniejszy od dowolnej liczby x z rozkładu normalnego obciętego dane jest wzorem:

[redacted]

W analizie przyjęto, że początkowe DAS 28 zależy od linii leczenia na której znajduje się pacjent (uwzględniono, że u pacjentów w późniejszych liniach leczenia DAS 28 jest wyższe), natomiast efekty zdrowotne poszczególnych technologii medycznych przyjęto na podstawie badań klinicznych.

6.4.1. Początkowe wartości DAS 28

Dla każdej linii leczenia uwzględnionej w analizie przyjęto początkową wartość DAS 28 na podstawie programu lekowego oraz odnalezionych badań klinicznych. W związku z faktem, że w badaniach *MEASURE* i *ADACTA* [73, 49] w których oceniono skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z komparatorem korzystano z miary DAS 28-ESR początkowe wartości DAS 28 przedstawione w tabeli poniżej również reprezentują wartość DAS 28-ESR.

Tabela 6.
Początkowa wartość DAS 28 w poszczególnych stanach w modelu

Linia leczenia	csDMARDs	TOC + csDMARDs
csDMARDs	4,15	n.d.
TOC + csDMARDs (mDAS)	n.d.	4,15
TOC + csDMARDs (hDAS)	5,28	n.d.
2 linia leczenia: ADA (hDAS/mDAS)	4,35	4,26
3 linia leczenia: CER (hDAS/mDAS)	4,65	4,46
4 linia leczenia: RTX (hDAS/mDAS)	4,66	4,46
5 linia leczenia (tylko w analizie wrażliwości)	4,66	4,47
Niepowodzenie leczenia w programie lekowym (BSC)	5,28	5,28

Tabela 7.
Początkowa wartość DAS 28 w poszczególnych stanach w modelu (dodatkowy komparator)

Linia leczenia	ADA + csDMARDs
csDMARDs	n.d.
ADA + csDMARDs (mDAS)	4,15
ADA + csDMARDs (hDAS)	n.d.
2 linia leczenia: CER (mDAS)	4,36
3 linia leczenia: TOC (mDAS)	4,37
4 linia leczenia: RTX (mDAS)	4,46
5 linia leczenia (tylko w analizie wrażliwości)	4,47
Niepowodzenie leczenia w programie lekowym (BSC)	5,28

Wszyscy chorzy rozpoczynają leczenie w stanie umiarkowanej aktywności choroby (zgodnie z wnioskowanym wskazaniem) dla którego wartość DAS 28 jest większa od 3,2 i mniejsza lub równa 5,1. W związku z powyższym w analizie podstawowej przyjęto, że w stanach csDMARDs, TOC+csDMARDs (mDAS) oraz ADA+csDMARDs (mDAS) początkowa wartość DAS 28 wynosi 4,15 (środek przedziału). W analizie wrażliwości testowano alternatywne początkowe wartości DAS 28:

- 3,21 (minimalnie większa wartość dolnej granicy przedziału),
- 5,1 (górna granica przedziału).

W ramieniu komparatora csDMARDs do programu lekowego mogą zakwalifikować się jedynie pacjenci z wysoką aktywnością choroby, w związku z czym początkową wartość DAS 28 w trakcie leczenia biologicznego (hDAS: ADA+csDMARDs) oszacowano jako średnią ważoną z początkowego DAS 28 w badaniach *Chatzidionysiou 2013* [37], *Kekow 2012* [63], *Schiff 2014* [97], *Ogata 2017* [84], *Torrente-Segarra 2015* [111] *oraz Finckh 2007* [45]. Jako wagi do wyznaczenia średniej wykorzystano liczebność prób w badaniach.

W ramieniu technologii wnioskowanej zgodnie z projektem *Programu lekowego* pacjenci przeleczeni tocilizumabem, u których stwierdzono brak odpowiedzi na leczenie będą mogli zakwalifikować się do kolejnej linii leczenia biologicznego, bez konieczności spełnienia kryterium aktywności choroby. Oznacza to, że pacjenci z umiarkowaną postacią choroby będą mogli stosować leki biologiczne w drugiej i kolejnych liniach leczenia. Przyjęto konserwatywnie, że wskaźnik DAS 28 będzie wzrastać z każdą kolejną linią. Początkową wartość DAS 28 w kolejnych liniach leczenia uzależniono od skuteczności technologii stosowanej na poprzedniej linii (tzn. tabele powyżej prezentują tylko wartości z analizy podstawowej), korzystając ze wzoru:

$$DAS28_{i+1} = \frac{mDAS_i}{mDAS_i + hDAS_i} \cdot DAS28_i + \frac{hDAS_i}{mDAS_i + hDAS_i} \cdot 5{,}28$$

Gdzie:

$mDAS_i$ – odsetek pacjentów z umiarkowaną aktywnością choroby w *i-tej linii leczenia*

$hDAS_i$ – odsetek pacjentów z wysoką aktywnością choroby w *i-tej linii leczenia*

Innymi słowy początkowy DAS 28 w *i+1-ej linii leczenia* jest średnią ważoną z początkowego DAS28 w poprzedniej *linii leczenia* oraz DAS 28 odpowiadającego wysokiej aktywności choroby.

Analogicznie wyznaczono w ramieniu komparatora (co jest podejściem konserwatywnym). Ponadto, sposób testowania DAS 28 w kolejnych liniach leczenia testowano w analizie wrażliwości.

Na koniec przyjęto, że początkowy DAS 28 po niepowodzeniu wszystkich linii leczenia w *Programie lekowym* odpowiada wysokiej aktywności choroby i jest jednakowy dla obu ramion co jest założeniem konserwatywnym.

W publikacji *Schiff 2014* DAS 28 obliczono na podstawie badania wysokości białka C-reaktywnego w krwi (CRP) (tzw. DAS 28-CRP). W rozdziale 16.1 przedstawiono wyniki badań, w których porównano obie metody pomiaru. Udowodniono w nich, że wskaźnik DAS 28-ESR charakteryzuje się bardzo silną korelacją liniową względem DAS 28-CRP oraz jest przeciętnie wyższy o od 0,4 do 0,6 punktu. W związku z powyższym do wyznaczenia początkowej wartości zastosowano korektę DAS 28 z tej publikacji.

6.4.2. Efekty zdrowotne poszczególnych technologii medycznych uwzględnionych w analizie

Efekty zdrowotne czyli wielkość oczekiwanej zmiany DAS 28 oraz odchylenie standardowe dla porównania TOC + csDMARDs vs csDMARDs przyjęto na podstawie porównania bezpośredniego z badania *MEASURE*, zaś dla TOC + csDMARDs vs ADA + csDMARDs (mDAS) przyjęto na podstawie porównania bezpośredniego z publikacji *ADACTA* uwzględnionej w *Analizie klinicznej* [44]. Ponadto, przyjęto że efekt zdrowotny TOC + csDMARDs (hDAS) będzie taki sam jak TOC + csDMARDs (mDAS)[5].

Efekty zdrowotne pozostałych technologii medycznych: ETA, INF, GOL, CER, RTX oszacowano na podstawie publikacji: *Chatzidionysiou 2013* [37], *Gomez-Reino 2012* [55], *Kekow 2012* [63], *Isozaki 2016* [60], *Jeffery 2017* [61], *Mourao 2017* [76], *Provan 2015* [93], *Schiff 2014* [97], *Ogata 2017* [84], *Torrente-Segarra 2015* [111] *oraz Finckh 2007* [45].

Dane z wyżej wymienionych publikacji przedstawiono w załączniku 16.2.

W publikacjach tych oceniano skuteczność technologii w populacji chorych na RZS wcześniej nieleczonych lekami biologicznymi oraz w populacji chorych po niepowodzeniu leczenia co najmniej jednym inhibitorem TNF-α dla poszczególnych technologii medycznych, a także w

[5] Analogicznie w ramieniu komparatora ADA + csDMARDs

niektórych z badań nie określono kryteriów włączenia i wykluczenia dotyczących wcześniejszego leczenia lekami biologicznymi.

W tabeli poniżej przedstawioną łączną liczbę chorych stosujących technologie medyczne z dodatkowych badań z podziałem na populację leczoną w badaniu.

Tabela 8.
Łączna liczba pacjentów w badaniach

Technologia medyczna	Brak danych o wcześniejszym leczeniu	Chorzy wcześniej nieleczeni lekami biologicznymi	Chorzy po niepowodzeniu co najmniej jednego leku anty-TNFα	Ogółem
ADA+csDMARDs	0	84	0	84
csDMARDs	0	43	0	43
ETA	11	0	206	217
INF	11	0	0	11
GOL	7	109	0	116
CER	0	0	27	27
RTX	24	0	484	508

Zgodnie z projektem programu lekowego TOC+csDMARDs oraz csDMARDs będą stosowane w pierwszej linii leczenia w modelu w związku z czym ich skuteczność modelowano na podstawie badania przeprowadzonego w populacji pacjentów w większości (ok. 60%) wcześniej nieleczonych lekami biologicznymi.

W przypadku ETA, CER oraz RTX efekty zdrowotne wyznaczono wyłącznie na podstawie publikacji dotyczących populacji chorych po niepowodzeniu co najmniej jednego leku anty-TNFα. Jest to uzasadnione tym, że są to leki stosowane w drugiej linii leczenia lub kolejnych.

Technologie INF oraz GOL również będą stosowane w drugiej i kolejnych liniach leczenia jednakże nie odnaleziono badań dla tych leków przeprowadzonych w populacji chorych po niepowodzeniu leków z grupy anty-TNFα w związku z czym modelowanie efektów zdrowotnych oparto o dane z pozostałych badań, tzn. najlepsze dostępne dane. Założenie to nie ma wpływu na wynik analizy podstawowej (uwzględnione w analizie podstawowej technologie dodatkowe to CER i RTX).

Następnie wyznaczono przeciętny efekt zdrowotny oraz odchylenie standardowe za pomocą średniej ważonej, przy czym wagi są określone na podstawie liczby chorych biorących udział

w poszczególnych badaniach (łączną liczbę chorych w badaniach przedstawia Tabela 8). Wyniki obliczeń przedstawiono w poniższej tabeli:

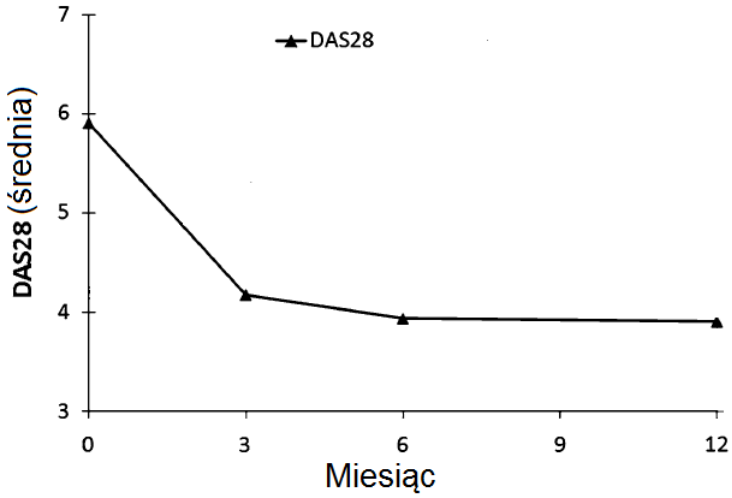
Tabela 9.
Przeciętny efekt zdrowotny

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

*ok. 60% chorych z badania MEASURE; wartość w modelu TOC+csDMARDs vs csDMARDs

Jako ograniczenie powyższych obliczeń należy wskazać, różnice w okresie oceny efektu zdrowotnego w poszczególnych badaniach. Efekt zdrowotny dla TOC+csDMARDs oraz csDMARDs (porównanie TOC+csDMARDs vs csDMARDs) został oceniony w horyzoncie 3 miesięcy, jednak w badaniach dla leków stosowanych w kolejnych liniach leczenia najczęściej oceniano efekty zdrowotne po 6 miesiącach. Podobnie w przypadku porównania TOC+csDMARDs vs ADA+csDMARDs dla interwencji i komparatora uwzględniono efekty zdrowotne po 6 miesiącach. Na podstawie analizy danych z publikacji *Kleinert 2012* [67], *Kekow 2012* [63], *Finckh 2007* [45] *oraz Detert 2017* [40] uznano, że największy efekt zdrowotny w postaci redukcji DAS 28 uwidacznia się po pierwszych trzech miesiącach terapii i w kolejnych miesiącach należy oczekiwać, że będzie on na tym samym poziomie lub nawet nieznacznie niższym. Poniżej przedstawiono wykres prezentujący zmianę wyniku DAS 28 u chorych leczonych ADA+csDMARDs w horyzoncie 12 miesięcy z badania *Kleinert 2012*.

Rysunek 4.
Zmiana wyniku DAS w horyzoncie 12 miesięcy w badaniu Kleinert 2012



Z powyższego wykresu wynika, że ocena efektu zdrowotnego ADA + csDMARDs w czasie 3 miesięcy jest wystarczająca do oceny skuteczności terapii. Na podstawie danych odczytanych z wykresu oceniono, że pomiędzy trzecim a szóstym miesiącem DAS 28 ulega zmianie o jedynie 5,5% a następnie jest na stałym poziomie. Oznacza to, że ewentualne porównanie danych z okresów 3 miesięcy i 6 miesięcy powinno być konserwatywne w stosunku do danych z krótszego okresu.

6.4.3. Czas leczenia w programie lekowym

Długość leczenia lekami bDMADRDs modelowano w oparciu o następujące kryteria wyłączenia z *Programu lekowego:*

1. *nie stwierdzenie po 3 miesiącach (± 14 dni) od pierwszego podania inhibitora TNF alfa albo tocilizumabu osiągnięcia co najmniej umiarkowanej aktywności choroby mierzonej wskaźnikiem DAS 28 ≤ 5,1 albo DAS ≤3,7, albo SDAI ≤ 26;*
2. *nie stwierdzenie po 6 miesiącach (± 28 dni) od pierwszego podania substancji czynnej leku biologicznego osiągnięcia remisji lub niskiej aktywności choroby, gdy osiągnięcie w tym czasie remisji nie jest możliwe. Miernikiem niskiej aktywności choroby jest DAS 28 ≤ 3,2 albo DAS ≤2,4, albo SDAI ≤ 11. Miernikiem remisji jest wartość DAS 28 ≤ 2,6 albo DAS ≤1,6, albo SDAI ≤ 3,3;*

3. *utrzymywanie się przez okres 12-15 miesięcy remisji lub niskiej aktywności choroby - jeżeli uzyskanie remisji nie było możliwe w ciągu pierwszych sześciu miesięcy terapii daną substancją czynną przy jej pierwszym podawaniu;*

Wykorzystując wzór podany w rozdziale 6.4, początkowe wartości DAS 28 (Tabela 6) oraz efekty zdrowotne (patrz Tabela 9) oszacowano odsetek chorych w remisji (tzn. prawdopodobieństwo, że DAS 28 < 2,6), z niską aktywnością choroby (2,6 ≤ DAS 28 < 3,2), z umiarkowaną aktywnością choroby (3,2 ≤ DAS 28 < 5,1) oraz z wysoką aktywnością choroby (DAS 28 ≥ 5,1). W tabeli poniżej przedstawiono przykładowe obliczenia dla TOC+csDMARDs. Kolorami oznaczono przyczyny wykluczania pacjentów z programu lekowego w kolumnie *odsetek chorych wykluczonych*. Przyjęto, że przerwanie stosowania aktualnie stosowanego leku bDMARDs w programie lekowym następuje, w przypadku utrzymywania się:

- wysokiej aktywności choroby po 3 miesiącach ( ),
- umiarkowanej lub wysokiej aktywnością po 6 miesiącach leczenia ( ),
- remisji po 15 miesiącach, jeżeli remisja wystąpiła już po 3 miesiącach ( ),
- remisji po 18 miesiącach pozostali pacjenci ( ).

Tabela 10.
Obliczenia czasu stosowania TOC+csDMARDs w *Programie lekowym*

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

RDAS – remisja, LDAS – niska aktywność choroby, MDAS – umiarkowana aktywność choroby, HDAS – wysoka aktywność choroby

Wykluczenie następuje zawsze na początku cyklu, co oznacza, że pacjenci wykluczeni w 2. cyklu stosowali TOC+csDMARDs przez dokładnie 3 miesiące, pacjenci wykluczeni w 3. cyklu stosowali TOC+csDMARDs przez dokładnie 6 miesięcy i analogicznie w pozostałych cyklach.

Analogiczne obliczenia wykonano dla pozostałych technologii medycznych uwzględnionych w analizie ekonomicznej.

6.4.4. Czas leczenia csDMARDs

Różnica w stosunku do leczenia biologicznego polega na tym, że csDMARDs nie są stosowane w programie lekowym w związku z czym pacjenci nie podlegają kryteriom wykluczenia i mogą kontynuować leczenie bez ograniczeń. W analizie przyjęto, że pacjenci stosujący csDMARDs będą kontynuować leczenie do momentu spełnienia przez nich po raz pierwszy obecnych kryteriów kwalifikacji do programu lekowego, tzn. do wystąpienia wysokiej aktywności choroby.

[redacted]

Tabela 11.
Rozkład aktywności choroby po 3 miesiącach stosowania csDMARDs

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

Dane z publikacji *Kiely 2011* [65] wskazują, że aktywność choroby u pacjentów stosujących csDMARDs ulega zmianie w czasie. W badaniu tym wykazano, długookresowa odpowiedź na leczenie csDMARDs jest związana ze stopniem aktywności choroby w pierwszym roku. Wyniki badania wskazują m.in. że chorzy z DAS 28 > 3,2 (MDAS lub HDAS) mają niższe prawdopodobieństwo zmniejszenia aktywności choroby, natomiast chorzy z DAS 28 < 3,2 (RDAS lub LDAS) mają niższe prawdopodobieństwo wzrostu aktywności choroby. W tabeli poniżej przedstawiono odsetek chorych w badaniu, którzy osiągnęli DAS 28 poniżej 3,2 oraz powyżej 3,2 po 2 latach i po 3 latach stosowania csDMARDs w zależności od aktywności choroby w pierwszym roku.

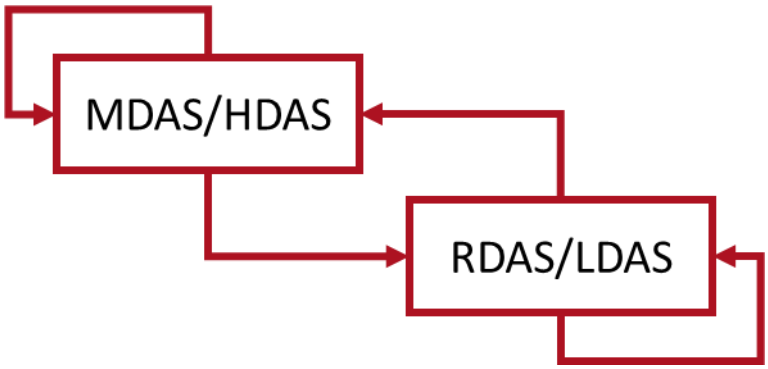
Tabela 12.
Prawdopodobieństwo zmiany stopnia aktywności choroby u chorych stosujących csDMARDs

Okres obserwacji	DAS 28	RDAS lub LDAS w pierwszym roku	MDAS lub HDAS w pierwszym roku
W drugim roku	Poniżej 3,2	74%	22%
	Powyżej 3,2	26%	**78%**
W trzecim roku	Poniżej 3,2	71%	29%
	Powyżej 3,2	29%	**71%**
Średnia	Poniżej 3,2	73%	26%
	Powyżej 3,2	27%	**74**%

Z powyższej tabeli wynika, że pacjenci którzy rozpoczynają leczenie z umiarkowaną choroby po dwóch latach terapii csDMARDs osiągną DAS 28 poniżej 3,2 z prawdopodobieństwem wynoszącym 22% oraz DAS 28 powyżej 3,2 z prawdopodobieństwem wynoszącym 78%. Odsetki te ulegają niewielkiej zmianie po 3 latach terapii (odpowiednio 29% i 71%) co wskazuje na możliwość poprawy aktywności choroby u niektórych pacjentów. W związku z powyższym aktywność choroby u pacjentów stosujących csDMARDs w długim okresie zamodelowano stosując zagnieżdżony model Markova („mini-model"), z cyklem równym 1 rok oraz prawdopodobieństwami średnimi przejścia z badania *Kiely 2011* (patrz Tabela 12).

Strukturę „mini-modelu" przedstawia rysunek poniżej:

Rysunek 5.
Struktura modelu wykorzystanego do modelowania aktywności choroby w ramieniu csDMARDs w długim okresie



Początkowy rozkład stanów zdrowia określono na podstawie skuteczności csDMARDs po 3 miesiącach (patrz Tabela 11). Ponadto, na tej samej podstawie wyznaczono odsetek chorych z remisją w grupie chorych z DAS 28 < 3,2 oraz odsetek chorych z umiarkowaną aktywnością choroby w grupie chorych z DAS 28 > 3,2. W tabeli poniżej przedstawiono parametry „mini-modelu”:

Tabela 13.
Parametry modelu wykorzystanego do modelowania aktywności choroby w ramieniu csDMARDs w długim okresie

Parametr	Wartość	Uzasadnienie i źródło
Odsetek chorych z RDAS/LDAS w pierwszym roku	45,1%	Tabela 11, RDAS+LDAS w drugim cyklu
Odsetek chorych RDAS w grupie RDAS/LDAS	60,9%	Tabela 11, proporcja RDAS do RDAS+LDAS w drugim cyklu
Odsetek chorych MDAS w grupie MDAS/HDAS	84,6%	Tabela 11, proporcja MDAS do MDAS+HDAS w drugim cyklu
Prawdopodobieństwo przejścia z RDAS/LDAS do MDAS/HDAS	27%	*Kiely 2011* [65]
Prawdopodobieństwo przejścia z MDAS/HDAS do RDAS/LDAS	26%	*Kiely 2011* [65]

Wykorzystując powyższe dane ułożono następujące równania „mini-modelu”:

$$RDAS_{t+1} = 60{,}9\% \cdot \left((RDAS_t + LDAS_t) \cdot 73\% + MDAS_t \cdot 26\%\right)$$

$$LDAS_{t+1} = 39{,}1\% \cdot \left((RDAS_t + LDAS_t) \cdot 73\% + MDAS_t \cdot 26\%\right)$$

$$MDAS_{t+1} = 84{,}6\% \cdot \left((RDAS_t + LDAS_t) \cdot 27\% + MDAS_t \cdot 74\%\right)$$

$$HDAS_{t+1} = 15{,}4\% \cdot \left((RDAS_t + LDAS_t) \cdot 27\% + MDAS_t \cdot 74\%\right)$$

Gdzie *t* oznacza rok terapii. Użyte w powyższych równaniach wartości nie wskazane w tabeli powyżej stanowią dopełnienia pozostałych parametrów do jedności[6].

W każdym cyklu chorzy z HDAS przestają stosować csDMARDs i kwalifikują się do *Programu lekowego* na 1 linię w ramieniu csDMARDs (patrz Rysunek 1) oraz na 2 linię w ramieniu TOC + csDMARDs (patrz Rysunek **3**). Liczbę pacjentów kwalifikujących się do *Programu lekowego* na cykl wyznaczono dzieląc $HDAS_{t+1}$ przez 4 (liczba cykli w roku).

6.5. Czas pozostawania w remisji lub niskiej aktywności choroby

Czas pozostawania w remisji lub niskiej aktywności choroby, (zwany w skrócie czasem do nawrotu) jest modelowany na podstawie badania *Brocq 2009* [12]. W badaniu obserwowano 304 pacjentów chorych na RZS w ciągu jednego roku. Za pomocą oprogramowania Engauge odczytano dane dotyczące remisji chorych w poszczególnych miesiącach w ciągu roku. Na podstawie danych odcztanych z wykresu oszacowano parametry wybranych rozkładów i wykonano prognozy na kolejne lata:

- rozkład Weibula;
- rozkład log-logistyczny;
- rozkład wykładniczy;
- rozkład log-normalny.

Równania opisujące powyższe rozkłady przedstawiono w tabeli poniżej:

Tabela 14.
Parametryczne rozkłady prawdopodobieństwa

Funkcja przeżycia	Równanie
Rozkład Weibulla	$exp[-(\lambda t)^k]$

[6] np. 39,1% = 100% - 60,9%

Funkcja przeżycia	Równanie
Rozkład log-normalny	$1 - \Phi\left(\frac{ln(t) - \lambda}{k}\right)$
Rozkład log-logistyczny	$\frac{1}{1 + kt^{\lambda}}$
Rozkład wykładniczy	$exp[-kt]$

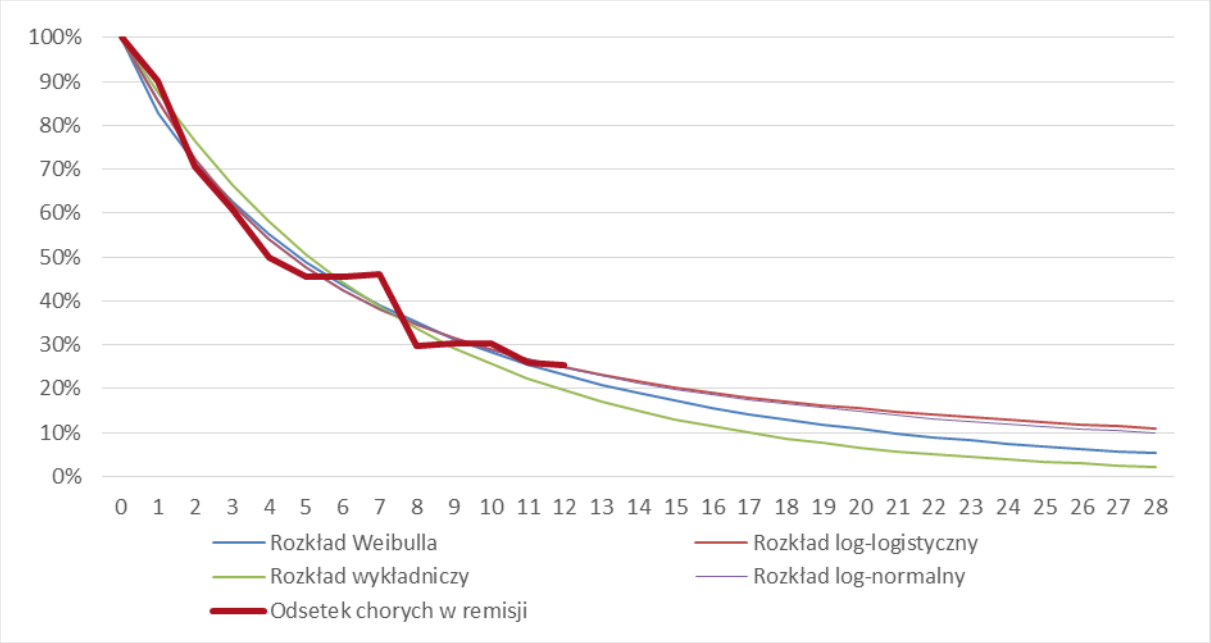
Parametry poszczególnych rozkładów danych empirycznych oszacowano za pomocą metody najmniejszych kwadratów korzystając z dodatku Solver. Ocenę jakości dopasowania rozkładów przeprowadzono na podstawie MSE (błędu średniokwadratowego). Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 15.
Ocena prognozy ex-post.

Rozkład	Lambda	k	MSE
Rozkład Weibulla	0,19	0,82	0,145%
Rozkład log-logistyczny	1,16	0,17	0,112%
Rozkład wykładniczy	n.d.	0,14	3,016%
Rozkład log-normalny	0,66	0,61	0,105%

Rozkład log-normalny ma najmniejszy błąd dopasowania do danych, a więc został on przyjęty do analizy podstawowej. Na poniższym rysunku przedstawiono ekstrapolowane krzywe czasu do nawrotu.

Rysunek 6.
Czas do nawrotu choroby



Powyższy wykres pokazuje, że prognozy wykonane za pomocą ekstrapolacji poszczególnych krzywych są do siebie zbliżone. Niemniej jednak w analizie wrażliwości testowano alternatywne scenariusze w których czas do nawrotu modelowano w oparciu o rozkład Weibulla oraz rozkład wykładniczy.

6.6. Prawdopodobieństwo zgonu

Prawdopodobieństwo zgonu oszacowano na podstawie tablic trwania życia za rok 2017 z *Bazy demografia* [52] Głównego Urzędu Statystycznego oraz danych z *Programu profilaktycznego* [85].

Z *Bazy demografia* zaczerpnięto prawdopodobieństwa zgonu w populacji generalnej (q_{GEN}) dla mężczyzn i kobiet i wyznaczono przeciętne ryzyko zgonu wykorzystując odsetek kobiet w grupie chorych (patrz Tabela 1).

W *Programie profilaktycznym* podano, że umieralność chorych na RZS jest większa niż w populacji ogólnej. Współczynnik hazardu chorych z umiarkowaną aktywnością choroby wynosi:

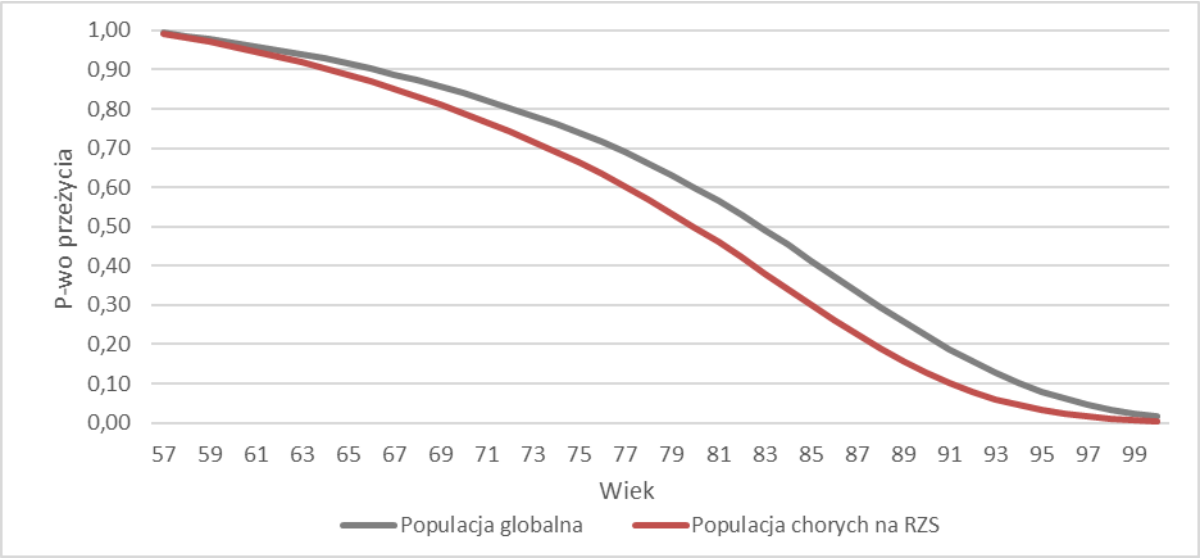
- 1,29 gdy DAS 28 znajduje się w przedziale 3,2 do 4,1
- 1,42 gdy DAS 28 znajduje się w przedziale 4,1 do 5,1

W związku z powyższym w analizie przyjęto, że współczynnik hazardu (dalej HR - ang. *hazard ratio*) dla osób chorych na RZS o umiarkowanej aktywności choroby wynosi 1,36. Prawdopodobieństwo zgonu w ciągu roku chorych na RZS (q) wyznaczono za pomocą wzoru:

$$q_{SCH} = 1 - (1 - q_{GEN})^{HR}$$

Uwzględniając wiek początkowy chorych w modelu (patrz Tabela 1) wyznaczono krzywą przeżycia całkowitego w populacji generalnej oraz w populacji chorych na RZS. Zestawienie obu krzywych przedstawiono na wykresie poniżej.

Rysunek 7.
Przeżycie całkowite chorych z RZS oraz osób z populacji generalnej w tym samym wieku



6.7. Dyskontowanie

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

ponoszonych w chwili obecnej. W celu uniknięcia błędów, wartości przyszłe należy wyrazić w wartościach teraźniejszych, czemu służy dyskontowanie.

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* w analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych [2].

6.8. Jakość życia

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

W wykonanym przeglądzie systematycznym badań do oceny jakości życia odnaleziono ostatecznie 17 publikacji raportujących dane dotyczące jakości życia chorych w omawianym problemie zdrowotnym. Badania te opisano w rozdziale 16.4.

6.8.2. Ocena jakości życia na podstawie przeglądu systematycznego wykonanego w Analizie klinicznej

W przeglądzie systematycznym wykonanym w *Analizie klinicznej* nie odnaleziono badań, w których oceniano jakość życia chorych.

6.8.3. Jakość życia w modelu

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

Preferowaną przez NICE (ang. *National Institute for Health and Clinical Excellence*) i AOTMiT skalą oceny jakości życia jest kwestionariusz EQ-5D (ang. *European Quality of Life-5 Dimensions* – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 wymiarach) [79]. EQ-5D jest europejskim kwestionariuszem do oceny jakości życia w dwóch częściach: opisowej i liczbowej (EQ-VAS). Część opisowa zawiera 5 kategorii: mobilność, samoopieka, aktywności dnia codziennego, ból/dyskomfort, niepokój/depresja. W każdej z kategorii, na pytanie można

odpowiedzieć: brak problemów, niewielkie problemy, ciężkie problemy. Stan zdrowia jest definiowany jako kombinacja wyników uzyskanych w poszczególnych kategoriach.

Ze względu na uwzględnienie w analizie punktu końcowego DAS 28 w ramach przeglądu systematycznego badań do oceny jakości życia poszukiwano publikacji zawierających użyteczności w stanach określonych za pomocą skali DAS 28 lub umożliwiających odtworzenie zależności pomiędzy EQ-5D a DAS 28, na przykład za pomocą wskaźników korelacji lub regresji liniowej. Ostatecznie, w przeglądzie systematycznym odnaleziono 17 publikacji do oceny jakości życia chorych: *Ariza-Ariza 2006* [4], *Gaujoux-Viala 2011* [50], *Salaffi 2011* [95], *Standfield 2010* [101], *Kim 2016* [66], *Inotai 2011* [58], *Hoshi 2015* [57], *Adams 2010* [1], *Linde 2013* [72], *Kontodimopoulos 2013* [70] – publikacja włączona na podstawie odniesienia bibliograficznego, *Linde 2010* [71], *Nair 2016* [77] – publikacja spełniająca kryteria włączenia odnaleziona w przeglądarce Google, *Alemao 2016* [3], *Bae 2016* [6], *Hattori 2018* [48], *Fukuda 2013* [56], *Bechman 2018* [9].

Na podstawie 17 zakwalifikowanych publikacji otrzymano łącznie 26 metod oceny zależności pomiędzy EQ-5D a DAS 28 (w niektórych publikacjach przedstawiono dane umożliwiające oszacowanie użyteczności kilkoma metodami). Tak duża liczba danych wymaga uzasadniania wyboru użyteczności do analizy ekonomicznej. W tym celu podzielono dostępne metody ze względu na rodzaj danych wykorzystanych do oceny zależności pomiędzy EQ-5D a DAS 28 na 4 kategorie. Tabela poniżej zawiera charakterystykę poszczególnych metod:

Tabela 16.
Wpływ DAS 28 na EQ-5D

Kategoria	Rodzaj danych	Metody oceny zależności pomiędzy EQ-5D i DAS 28
Publikacje zawierające oszacowania przeciętnych wartości EQ-5D dla określonych przedziałów DAS 28,	Przeciętny wynik EQ-5D w stanach: remisja choroby, niska aktywność choroby, umiarkowana aktywność choroby oraz wysoka aktywność choroby określonych za pomocą skali DAS 28.	*Hoshi 2015, Linde 2010, Salaffi 2011 (2), Gaujoux-viala 2011 (2), Alemao 2016, Bae 2016 (1), Fukuda 2013 (1), Bechman 2018*
Publikacje zawierające kompletne oszacowania parametrów modelu regresji liniowej EQ-5D w zależności od DAS 28,	Oszacowania parametrów modelu regresji oszacowanie użyteczności jest możliwe poprzez podstawienie do modelu przeciętnych wartości odpowiednich zmiennych objaśniających.	*Adams 2010, Model tobitowy (Kim 2016), Nair 2016, Model liniowy (Kim 2016), Model TPM (Kim 2016), Bae 2016 (2), Hattori 2018 (1), Fukuda 2013 (2)*

Kategoria	Rodzaj danych	Metody oceny zależności pomiędzy EQ-5D i DAS 28
Publikacje, w których przedstawiono współczynniki korelacji pomiędzy EQ-5D i DAS 28,	Współczynniki korelacji pomiędzy EQ-5D i DAS 28, umożliwiające obliczenie nachylenia (*b*) krzywej regresji postaci: $EQ\text{-}5D = a + b \cdot DAS28$	*Intoai 2011 (1), Intoai 2011 (2), Ariza-Ariza 2006, Gaujouxviala 2011 (1), Salaffi 2011 (1), Stanfield 2010, Hattori 2018 (2)*
Badania, w których dokonano równoległych w czasie pomiarów EQ-5D oraz DAS 28.	Dane umożliwiające oszacowanie wartości parametrów krzywej regresji w postaci: $EQ\text{-}5D = a + b \cdot DAS28$	*Kontodimopoulos 2012, Linde 2013 (appendix), Linde 2013*

W ramach wstępnej analizy danych za pomocą każdej z dostępnych metod wyznaczono wartość EQ-5D w zależności od DAS 28 w przedziale od 0 do 9,4 a następnie dla każdej z otrzymanych w ten sposób funkcji wyznaczono współczynnik kierunkowy prostej (nachylenie) EQ-5D względem DAS 28, który reprezentuje to o ile zmienia się EQ-5D pod wpływem jednostkowej zmiany DAS 28.

W przypadku publikacji, w których przedstawiono jakość życia w stanach: remisja, niska, umiarkowana i wysoka aktywność choroby dla celów porównawczych, oszacowano nachylenie prostej przebiegającej przez punkty oddzielające stan remisji od niskiej aktywności oraz stan umiarkowanej aktywności od wysokiej aktywności, ze wzoru:

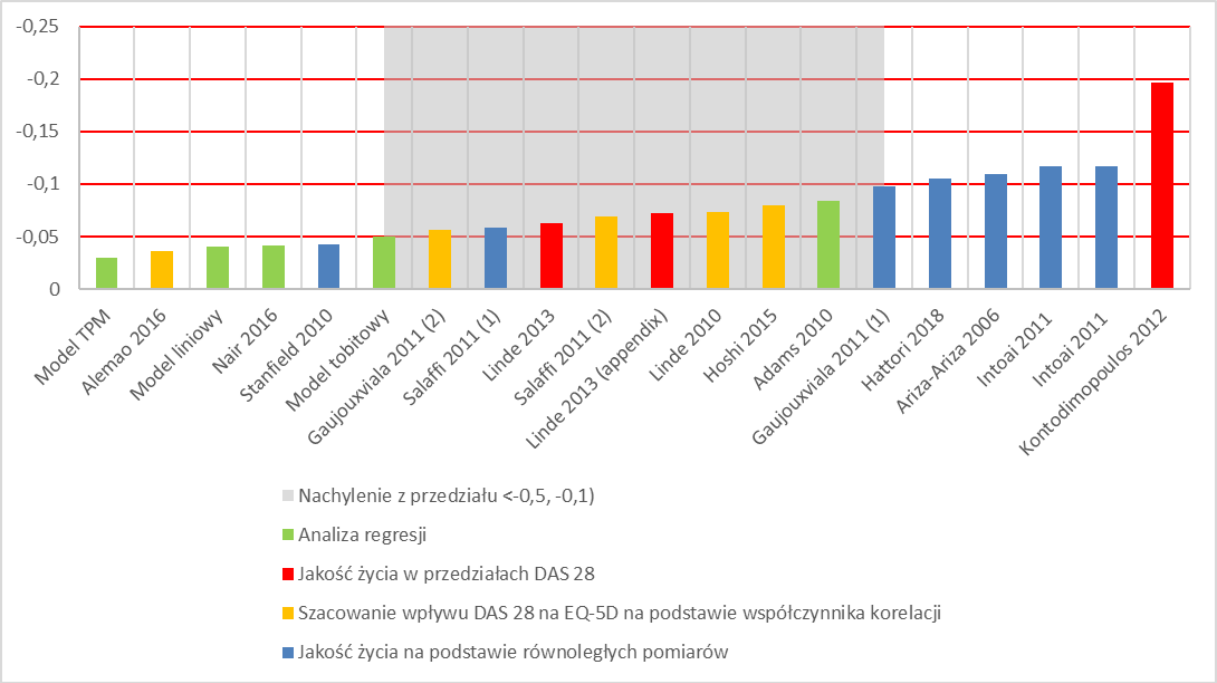
$$\frac{\frac{U_H - U_M}{2} - \frac{U_L - U_R}{2}}{5{,}1 - 2{,}6}$$

Gdzie:

U_R, U_L, U_M, U_H – przeciętna wartość EQ-5D w stanie odpowiednio: remisja, niska aktywność choroby, umiarkowana aktywność choroby oraz wysoka aktywność choroby.

Rysunek poniżej przedstawia współczynniki kierunkowe poszczególnych metod. Im mniejszy jest współczynnik kierunkowy tym mniejszy wpływ zmiany DAS 28 na jakość życia.

Rysunek 8.
EQ-5D w zależności od DAS 28 – zestawienie metod estymacji



Na podstawie wykresu można ocenić, że wpływ jednostkowej zmiany DAS 28 powoduje zmianę EQ-5D o od -0,03 do -0,2. Powyższy wykres pokazuje także, że najwięcej odnalezionych metod (łącznie 10) charakteryzuje się nachyleniem z przedziału od -0,05 do -0,1 (na wykresie oznaczone szarym tłem). Ponadto w tej grupie znajdują się metody zaliczające się do wszystkich wyróżnionych kategorii. Można zatem przypuszczać, że wybór jednej z tych metod będzie charakteryzować się największym prawdopodobieństwem odwzorowania prawdziwej zależności pomiędzy EQ-5D i DAS 28. W związku z powyższym do analizy podstawowej wybrano z oznaczonego przedziału metodę, której nachylenie względem DAS 28 jest najniższe (podejście konserwatywne), czyli *Model tobitowy* z publikacji *Kim 2016.* Ponadto w analizie wrażliwości testowano pozostałe metody z badań.

Metody mapowania DAS 28 na EQ-5D uwzględnione w analizie ekonomicznej

Model tobitowy

Model tobitowy został przedstawiony w publikacji *Kim 2016*, którą opisano w rozdziale 16.4.4. Model tobitowy dany jest równaniami:

$$\text{EQ-5D} = \begin{cases} 1 \Leftrightarrow f(DAS28) > 1 \\ f(DAS28) \Leftrightarrow f(DAS28) \leq 1 \end{cases}$$

$$f(DAS28) = 1{,}04 - 0{,}26 \cdot HAQ - 0{,}05 \cdot DAS28$$

Jak widać z powyższego równania model tobitowy wykorzystuje dwie zmienne HAQ oraz DAS 28.

Wartość HAQ przyjęto z badania *Pincus 2008* [88] dla ramion csDMARDs oraz ADA + csDMARDs. Tabela poniżej prezentuje wartości uwzględnione w modelu:

Tabela 17.
Wartość HAQ do oceny jakości życia

Okres obserwacji (tyg.)	TOC/ADA + csDMARDs	csDMARDS
0	1,4	1,4
24	0,9	1,2

Ponadto, przyjęto że w trakcie leczenia pozostałymi lekami biologicznymi HAQ jest takie samo jak w ramieniu TOC/ADA + csDMARDs. Należy zwrócić uwagę, że powyższe założenie ma jedynie charakter techniczny, tzn. umożliwia wyznaczenia użyteczności w stanach zdrowia, leki biologiczne nie stanowią komparatorów w populacji docelowej w niniejszej analizie.

Wartość DAS 28 wyznaczono niezależnie dla każdej technologii medycznej w każdej linii leczenia pomniejszając początkową wartość DAS 28 przedstawioną w rozdziale 6.4.1 o wielkość efektów zdrowotnych przedstawionych w rozdziale 6.4.2. Ponadto w związku z faktem, że w publikacji *Kim 2016* korzystano z DAS 28-CRP zastosowano korektę jakości życia ze względu na sposób pomiaru DAS 28.

Gaujoux-viala 2011 (2)

Badanie *Gaujoux-Viala 2011* [50] opisano w rozdziale 16.4.5. W tej metodzie wykorzystano jakość życia odpowiadającą stanom zdefiniowanym za pomocą skali DAS 28. Wyznaczono nachylenie prostej przebiegającej przez punkty oddzielające stan remisji od niskiej aktywności

oraz stan umiarkowanej aktywności od wysokiej aktywności, korzystając ze wzoru opisanego w rozdziale 6.8.3 i wykorzystano je do modelowania liniowej zależności pomiędzy EQ-5D a DAS 28. We wszystkich badaniach, w których mapowano DAS 28 na EQ-5D stosowano model liniowy [77, 1,66], dlatego uznano, że taka relacja będzie wiarygodnie odzwierciedlać zmiany stanu zdrowia w analizowanym problemie zdrowotnym. Poniższe równanie wykorzystano w analizie:

$$\text{EQ-5D} = 0{,}887 - 0{,}0562 \cdot DAS28$$

Stała, która interpretowana jest jako jakość życia chorych u których DAS 28 wynosi 0 w niniejszym równaniu została zaczerpnięta z publikacji Adams 2010 [1]. Jest to wartość nieznacznie niższa od wartości EQ-5D osób w wieku 45-54 lat w Polsce wynoszącego 0,898 według najnowszego pomiaru EQ-5D w populacji generalnej *Golicki 2017* [54].

Salaffi 2011 (1)

W niniejszej analizie wykorzystano współczynnik korelacji pomiędzy EQ-5D a DAS 28 w celu odtworzenia liniowej zależności pomiędzy tymi zmiennymi. Poniższe równanie wykorzystano w analizie:

$$\text{EQ-5D} = 0{,}887 - 0{,}059 \cdot DAS28$$

Linde 2013

Publikację *Linde 2013* [72] opisano w rozdziale 16.4.5. W publikacji tej przedstawiono wyniki pomiarów EQ-5D oraz DAS 28 dokonanych w równoległych przedziałach czasowych. Wykorzystując dane z publikacji odtworzono zależność liniową pomiędzy obiema zmiennymi, reprezentowaną przez poniższe równanie, które następnie wykorzystano w analizie:

$$\text{EQ-5D} = 0{,}9337 - 0{,}068 \cdot DAS28$$

Korekta jakości życia ze względu na sposób pomiaru DAS 28

W publikacjach spotyka się dwie różne metody obliczania wskaźnika DAS 28. Pierwsza metoda polega na wyznaczeniu DAS 28 na podstawie pomiaru drogi opadania krwinek czerwonych w niekrzepnącej krwi w ciągu 1 godziny (ang. ESR), stąd DAS 28 wyznaczony tą metodą oznacza się DAS 28-ESR. Druga metoda polega na obliczeniu DAS 28 na podstawie

wysokości białka C-reaktywnego w krwi (CRP), stąd DAS 28 wyznaczony tą metodą oznacza się DAS 28-CRP. W rozdziale 16.1 przedstawiono wyniki badań, w których porównano obie metody pomiaru. Udowodniono w nich, że wskaźnik DAS 28-ESR charakteryzuje się bardzo silną korelacją liniową względem DAS 28-CRP oraz jest przeciętnie wyższy o od 0,4 do 0,6 (średnio 0,52[7]) punktu. W związku z powyższym metoda pomiaru DAS 28 zastosowana w badaniu do jakości życia może mieć wpływ na wartość użyteczności. W związku z tym, że we wszystkich badaniach do oceny jakości życia DAS 28 charakteryzował się ujemną relacją z EQ-5D, można wnioskować, że użyteczność w stanach zdrowia wyznaczona na podstawie DAS 28-ESR będzie niższa od użyteczności wyznaczonej na podstawie DAS 28-CRP.

W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie metod pomiaru DAS 28 w badaniach do oceny jakości życia.

Tabela 18.
Sposób oceny DAS 28 w poszczególnych badaniach do oceny jakości życia

Metoda oceny użyteczności	Metoda oceny DAS 28
Adams 2010	CRP
Alemao 2016	CRP
Ariza-Ariza 2006	b.d.
Bae 2016 (1)	CRP i ESR
Bae 2016 (2)	ESR
Bechman 2018	ESR
Fukuda 2013 (1)	b.d.
Fukuda 2013 (2)	b.d.
Gaujouxviala 2011 (1)	b.d.
Gaujouxviala 2011 (2)	b.d.
Hattori 2018 (1)	CRP
Hattori 2018 (2)	CRP
Hoshi 2015	b.d.
Intoai 2011	b.d.
Intoai 2011	b.d.
Kontodimopoulos 2012	ESR
Linde 2010	CRP

[7] Średnia arytmetyczna przeciętnej różnicy pomiędzy DAS 28-ESR i DAS 28-CRP w badaniach (patrz Tabela 63)

Metoda oceny użyteczności	Metoda oceny DAS 28
Linde 2013	CRP
Linde 2013 (appendix)	CRP
Model liniowy (Kim 2016)	CRP
Model tobitowy (Kim 2016)	CRP
Model TPM (Kim 2016)	CRP
Nair 2016	ESR
Salaffi 2011 (1)	b.d.
Salaffi 2011 (2)	b.d.
Stanfield 2010	ESR

Powyższa tabela pokazuje, że w większości badań, w których oceniono jakość życia stosowano DAS 28-CRP, który przyjmuje przeciętnie niższe wartości od DAS 28-ESR. DAS 28-CRP zastosowano w szczególności w modelu tobitowym wykorzystanym w analizie podstawowej oraz publikacji *Linde 2013* zastosowanej w analizie wrażliwości.

W związku z faktem, że w badaniu *MEASURE*, w którym oceniono skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z komparatorem korzystano z miary DAS 28-ESR początkowe wartości DAS 28 przedstawione w rozdziale 6.4.1 również reprezentują wartość DAS 28-ESR. Oznacza to, że podstawienie tych wartości do modelu tobitowego, w który oszacowano w oparciu o DAS 28-CRP skutkować będzie zaniżeniem jakości życia w stanach zdrowia.

Do obliczenia jakości życia za pomocą metod korzystających z DAS 28-CRP (patrz Tabela 18) wykorzystano następującą korektę:

$$DAS\ 28_{CRP} = DAS\ 28_{ESR} - 0{,}52$$

W przypadku publikacji w których nie podano informacji o tym, jaką stosowano metodę pomiaru DAS 28 przyjęto, że wartości reprezentują DAS 28-ESR. Jest to podejście konserwatywne, ponieważ metoda ta daje niższe użyteczności co przekłada się na niższą liczbę QALY uzyskaną przez chorych.

Podsumowanie użyteczności uwzględnionych w analizie ekonomicznej

W tabeli poniżej przedstawiono użyteczności wykorzystane w analizie ekonomicznej w ramieniu csDMARDs:

Tabela 19.
Użyteczności w stanach uwzględnionych w analizie podstawowej w ramieniu csDMARDs w przeliczeniu na cykl

cykl	csDMARDs	TOC	ADA	CER	RTX
cykl 1	0,12	0,11	0,12	0,12	0,12
cykl 2	0,13	0,18	0,16	0,17	0,17
cykl 3	0,13	0,18	0,16	0,17	0,17
cykl 4	0,13	0,18	0,16	0,17	0,17
cykl 5	0,13	0,18	0,16	0,17	0,17
cykl 6	0,12	0,18	0,16	0,17	0,17
sukces leczenia*	0,12	0,18	0,16	0,17	0,17
niepowodzenie leczenia	0,11	0,11	0,11	0,11	0,11

*dla csDMARDs sukces leczenia oznacza po prostu 7 i kolejne cykle leczenia

W tabeli poniżej przedstawiono użyteczności wykorzystane w analizie ekonomicznej w ramieniu TOC + csDMARDs:

Tabela 20.
Użyteczności w stanach uwzględnionych w analizie podstawowej w ramieniu TOC+csDMARDs w przeliczeniu na cykl

cykl	TOC + csDMARDs(MDAS)	ADA	CER	RTX
cykl 1	0,12	0,12	0,12	0,12
cykl 2	0,19	0,18	0,17	0,17
cykl 3	0,19	0,18	0,17	0,17
cykl 4	0,19	0,18	0,17	0,17
cykl 5	0,19	0,18	0,17	0,17
cykl 6	0,19	0,18	0,17	0,17
sukces leczenia*	0,19	0,18	0,17	0,17
niepowodzenie leczenia	0,11	0,11	0,11	0,11

W tabeli poniżej przedstawiono użyteczności wykorzystane w analizie ekonomicznej w ramieniu ADA + csDMARDs:

Tabela 21.
Użyteczności w stanach uwzględnionych w analizie podstawowej w ramieniu ADA+csDMARDs w przeliczeniu na cykl

cykl	ADA + csDMARDs(MDAS)	CER	TOC	RTX
cykl 1	0,12	0,12	0,12	0,11
cykl 2	0,18	0,17	0,18	0,16
cykl 3	0,18	0,17	0,18	0,16
cykl 4	0,18	0,17	0,18	0,16
cykl 5	0,18	0,17	0,18	0,16
cykl 6	0,18	0,17	0,18	0,16
sukces leczenia*	0,18	0,17	0,18	0,16
niepowodzenie leczenia	0,11	0,11	0,11	0,11

*dla csDMARDs sukces leczenia oznacza po prostu 7 i kolejne cykle leczenia

6.9. Walidacja modelu

W celu ujawnienia ewentualnych błędów przeprowadzono walidację modelu składającą się z 3 części: walidacji wewnętrznej, walidacji konwergencji oraz walidacji zewnętrznej.

W ramach walidacji wewnętrznej, każdą zmienną wprowadzaną do modelu analizowano pod kątem poprawności generowanych wyników. Sprawdzano również, czy wprowadzenie skrajnych wartości dla uwzględnianych w modelu zmiennych nie powodowało błędów. Dodatkowym elementem walidacji wewnętrznej modelu była również analiza wrażliwości, której wyniki przedstawiono w rozdziale 10.

Walidacja zewnętrzna polegała na ocenie zgodności sposobu modelowania, zastosowanych danych wejściowych z bezpośrednimi dowodami empirycznymi oraz wynikami długoterminowych badań.

W celu dokonania walidacji konwergencji podjęto próbę odnalezienia innych analiz ekonomicznych, dotyczących omawianego problemu zdrowotnego.

6.9.1. Walidacja wewnętrzna

W celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z wprowadzaniem danych do modelu dokonano walidacji wewnętrznej. Jednym z jej elementów było testowanie wartości kluczowych parametrów wprowadzanych do modelu. Sprawdzono, czy użycie wartości zerowych bądź skrajnych dla poszczególnych parametrów (rozpatrywano parametry nieuwzględnione w analizie wrażliwości i wielokierunkowej analizie wrażliwości) przynosi

oczekiwane skutki w ostatecznych wynikach modelu (całkowity koszt różniący / ICER / QALY). Podsumowanie tej części walidacji przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 22.
Wyniki walidacji wewnętrznej

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

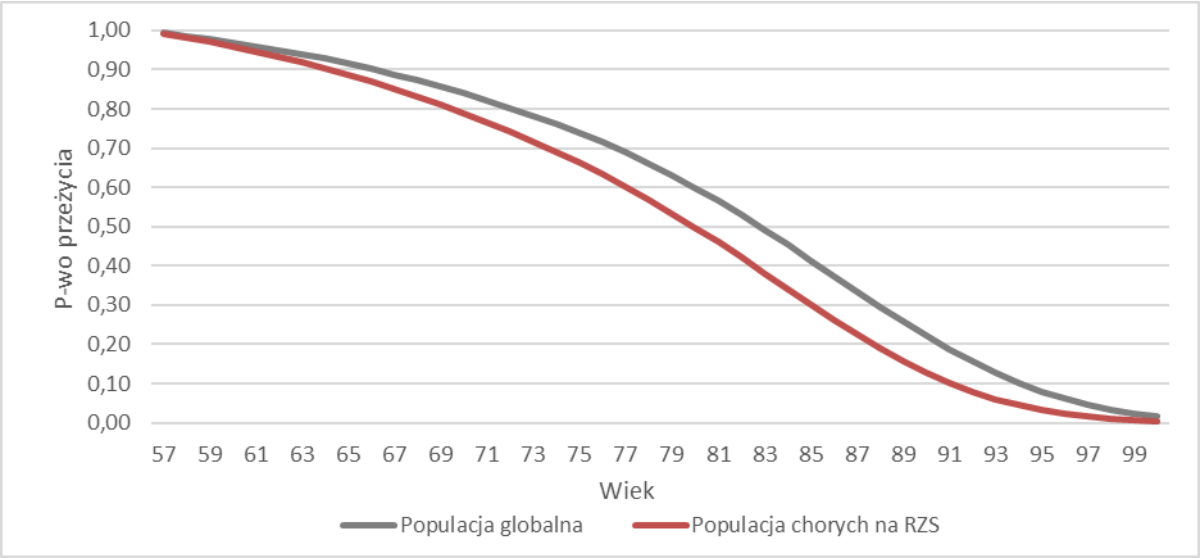
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		[redacted]		[redacted]		[redacted]		[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]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

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

- odsetek chorych w ramieniu bDMARDs w stanie remisji + odsetek chorych w stanie niskiej aktywności + odsetek chorych z umiarkowaną aktywnością + odsetek chorych z wysoką aktywnością = 1;
- odsetek chorych kwalifikujących się do Programu lekowego + odsetek chorych leczonych BSC = 1;
- odsetek aktywnych chorych w Programie lekowym + odsetek pacjentów wykluczonych z programu lekowego po minimum 12 miesiącach w remisji lub 15 miesiącach niskiej aktywności choroby + odsetek pacjentów trafiających na kolejną linię leczenia = 1;
- odsetek aktywnych chorych w Programie lekowym + odsetek pacjentów wykluczonych z programu lekowego po minimum 12 miesiącach w remisji lub 15 miesiącach niskiej aktywności choroby + odsetek pacjentów leczonych BSC + odsetek chorych trafiających na kolejną linię leczenia;

W ramach walidacji wszystkie powyższe równania zostały spełnione. Kolejnym etapem jest sprawdzenie dopasowania opracowanej krzywej przeżycia chorych na RZS do danych populacji globalnej.

Rysunek 9.
Krzywa przeżycia chorych na RZS



Jak wynika z powyższego rysunku, chorzy na RZS z prawdopodobieństwem około 50% dożywają do 80 roku życia, natomiast prawdopodobieństwo dożycia tego wieku według danych GUS [52] wynosi około 60%. Po przekroczeniu 90 roku życia ryzyko zgonu w populacji chorych na RZS jest dwa razy większe niż w przypadku populacji globalnej, co jest zgodne z *Ogólnopolskim programem profilaktyki pierwotnej i wczesnego wykrywania reumatoidalnego zapalenia stawów* oraz ogólnodostępną wiedzą medyczną. Na przykład w publikacji *Dixon 2010* [42] mierzono ryzyko zgonu chorych na podstawie wskaźnika HR *(ang. Hazard Ratio),* który wynosił 2,28 (95% CI: 1,64 – 3,15) w przeliczeniu na 10 lat. Natomiast w publikacjach *Koduri 2010* [68] oraz *Solomon 2011* [100] HR wynosił odpowiednio 1,04 (95% CI: 1,01 – 1,08) oraz 1,04 (95% CI: 1,01 – 1,07) na rok. Przyjęty w modelu wskaźnik HR jest równy 1,36.

6.9.2. Walidacja zewnętrzna

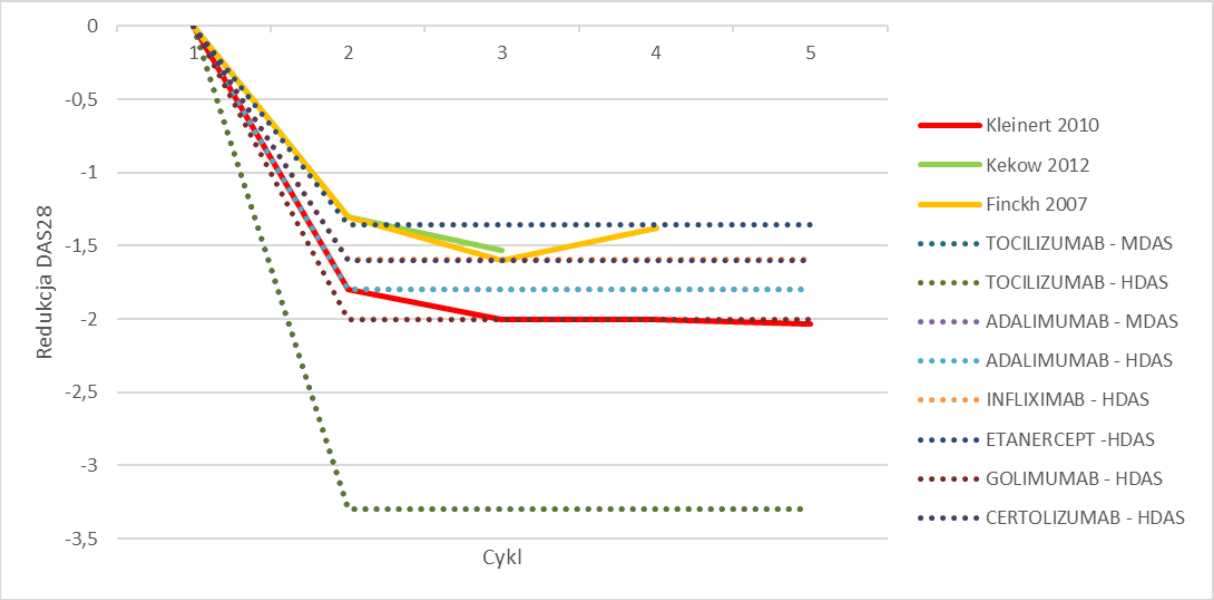
W ramach walidacji zewnętrznej dokonano oceny zgodności sposobu modelowania, zastosowanych danych wejściowych z bezpośrednimi dowodami empirycznymi oraz wynikami długoterminowych badań.

Walidacja zewnętrzna w przypadku niniejszej analizy obejmuje weryfikację tezy, że przyjęty sposób modelowania skuteczności leczenia pozwala na uzyskanie wyniku zgodnego z ogólnodostępną wiedzą medyczną opisaną w badaniach naukowych. Ponadto w ramach

walidacji zewnętrznej stwierdzono, iż przyjęte w modelu założenia dotyczące modelowania skuteczności leczenia są konserwatywne.

Sposób oraz uzasadnienie wyboru metody modelowania efektów zdrowotnych opisano w rozdziale 6.8.3. Poniższy wykres przedstawia porównanie sposobu modelowania efektów zdrowotnych z danymi z badań: *Kleinert 2010, Kekow 2012* oraz *Finckh 2007.*

Rysunek 10.
Porównania modelowanych efektów zdrowotnych z danymi empirycznymi



Jak widać na powyższym rysunku, modelowany efekt zdrowotny przeważnie utrzymuje się po 6 miesiącach (na koniec drugiego cyklu) i później, w stosunku do danych z okresu 3 miesięcznego (na koniec pierwszego cyklu). Natomiast w tym okresie we wszystkich badaniach zaobserwowano obniżkę DAS 28, a więc można uznać że przyjęte w modelu założenia dotyczące modelowania skuteczności leczenia są konserwatywne.

6.9.3. Walidacja konwergencji

W ramach walidacji konwergencji dokonano porównania modelu opisanego w niniejszej analizie ekonomicznej z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. W wyniku przeglądu systematycznego wykonanego w ramach analizy dla populacji wskazanej we wniosku odnaleziono 5 publikacji: *Stevenson 2016* [102], *Athanasakis 2015* [5], *Diamantopoulos 2012* [41], *Boyadzieva 2018* [11], *Wailoo 2014* [119]. Szczegółowy opis wraz z wynikami odnalezionych badań jest przedstawiony w rozdziale 16.6.5.

Publikacja *Stevenson 2016* to przegląd systematyczny, którego celem było odnalezienie wyników badań na podstawie których można było ocenić skuteczność kliniczną i kosztową 7 biologicznych leków modyfikujących przebieg choroby w tym tocilizumabu w leczeniu chorych na RZS po niepowodzeniu leczenia standardowymi lekami modyfikującymi przebieg choroby. Jedną z publikacji, która została uwzględniona w przeglądzie systematycznym *Stevenson 2016* i spełniała kryteria włączenia do przeglądu innych analiz ekonomicznych był dokument *Diamantopoulos 2012.* Publikacja ta została również odrębnie odnaleziona w wyniku przeglądu innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą. Charakterystyka analizy ekonomicznej *Diamantopoulos 2012* została opisana osobno.

Publikacja *Athanasakis 2015* jest modelem ekonomicznym opracowanym w Grecji. Przyjęto w nim dożywotni horyzont czasowy. W celu odzwierciedlenia nasilenia choroby wykorzystano ocenę za pomocą kwestionariusza HAQ. Pierwszorzędna ocena skuteczności leczenia była mierzona według ACR. Dane dotyczące skuteczności zostały pozyskane na podstawie metaanalizy. W modelu wykorzystano mapowanie, które pozwoliło przekształcić wyniki kwestionariusza HAQ w jednostki QALY.

Analiza ekonomiczna *Diamantopoulos 2012* została opracowana z perspektywy płatnika publicznego we Włoszech. Przyjęto w niej dożywotni horyzont czasowy. Początkową skuteczność leczenia mierzono według ACR. Nasilenie choroby a zatem i jakość życia zostały odzwierciedlone w modelu jako wyniki kwestionariusza HAQ. Podobnie jak w przypadku analizy *Athanasakis 2015* w celu uzyskania QALY wykorzystano wyniki kwestionariusza HAQ.

W przypadku obu powyższych analiz ekonomicznych tocilizumab okazał się być technologią dominującą i efektywną pod względem kosztów w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów. Takie same wnioski wyciągnięto również na podstawie niniejszej analizy.

Ze względu na brak przedstawienia dokładnej metodyki analiz ekonomicznych w publikacji *Boyadzieva 2018* oraz *Wailoo 2014,* wyników tych analiz nie odniesiono do wyników niniejszej analizy.

Jak wynika z powyższego, modele ekonomiczne opracowane zagranicą mogą się różnić w zależności od istniejącej praktyki klinicznej w danym kraju, niemniej jednak na ogół są do siebie podobne. Wyniki niniejszej analizy ekonomicznej są zbliżone do wyników przedstawionych w publikacjach *Athanasakis 2015* oraz *Diamantopoulos 2012*, a więc można

uznać, że przyjęte w modelu założenia są spójne ze standardami analiz ekonomicznych opracowanych za granicą.

7. Analiza kosztów

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

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

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

- koszty leków (leków biologicznych i konwencjonalnych);
- koszty kwalifikacji do Programu lekowego;
- koszty monitorowania;
- koszt leczenia po niepowodzeniu leków biologicznych;
- koszty podania leków;
- koszty leczenia działań niepożądanych.

Wymienione kategorie kosztowe stanowią całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne.

Pozostałe kategorie kosztów bezpośrednich uznano za nieróżniące zaliczając je do kategorii kosztów wspólnych. Koszty te (jako koszty wspólne dla technologii wnioskowanej i komparatora) nie mają wpływu na wyniki analizy. Nie były zatem ostatecznie brane pod uwagę w obliczeniach.

Wycenę zużycia zasobów opieki zdrowotnej przypadające na przeciętnego pacjenta w cyklu uwzględnionym w modelu (tj. średni koszt leczenia chorego) dokonano na podstawie odpowiednich zarządzeń Prezesa NFZ, aktualnego *Komunikatu DGL w sprawie wartości*

refundacji cen leków oraz *Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych.* Cenę jednostkową tocilizumabu określono na podstawie *Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [82] oraz na podstawie danych dostarczonych przez Zamawiającego.

7.1. Koszt leków

Tocilizumab

Obecnie wskazanie refundacyjne tocilizumabu obejmuje chorych na RZS z wysoką aktywnością choroby, natomiast nie obejmuje chorych na RZS z umiarkowaną aktywnością choroby.

Analiza została przeprowadzona w oparciu o cenę jednostkową tocilizumabu określoną na podstawie aktualnego *Obwieszczenia Ministra Zdrowia* [82]. Zgodnie z zapisami *Ustawy o refundacji* [116] wyznaczono cenę zbytu netto, cenę hurtową oraz wysokość limitu finansowania leku biorąc pod uwagę finansowanie w istniejącej grupie limitowej (uzasadnienie w rozdziale 16.7.). Ceny wszystkich czterech refundowanych prezentacji leku RoActemra® zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 23.
Charakterystyka kosztowa preparatu RoActemra® (PLN)

Prezentacja	CZN	UCZ	CH	Limit finansowania
RoActemra s.c. 162 mg	3 640,00	3 931,20	4 127,76	4 127,76
RoActemra i.v. 80 mg	520,00	561,60	589,68	589,68
RoActemra i.v. 200 mg	1 300,00	1 404,00	1 474,20	1 474,20
RoActemra i.v. 400 mg	2 600,00	2 808,00	2 948,40	2 948,40

CH – cena hurtowa
CZN – cena zbytu netto
UCZ – urzędowa cena zbytu

[redacted]

[redacted]

W tabeli poniżej przedstawiono jednostkowe koszty tocilizumabu wraz z kosztem na cykl leczenia uwzględniony w modelu (cykl długości 3 miesięcy).

Tabela 24.
Średni koszt tocilizumabu za mg i cykl leczenia (PLN)

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

Adalimumab

Analiza została przeprowadzona w oparciu o ceny prezentacji adalimumabu dostępne w ramach grupy limitowej *1050.1, blokery TNF – adalimumab* określone na podstawie aktualnego *Obwieszczenia Ministra Zdrowia* [82] i ch udziały w rynku (na podstawie danych refundacyjnych z okresu od stycznia do marca 2019 roku) oraz najaktualniejszych danych o średniej cenie za miligram substancji (średnia cena za mg w kwietniu 2019 roku) [78]. Uwzględnione ceny dla adalimumabu na podsatwie *Obwieszczenia Ministra Zdrowia* zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 25.
Charakterystyka kosztowa adalimumabu (PLN)

Prezentacja	Grupa limitowa	UCZ	CH	Limit finansowania
Amgevita, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg	1050.1, blokery TNF - adalimumab	499,54	524,52	524,52
Amgevita, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg	1050.1, blokery TNF - adalimumab	1998,17	2098,08	2098,08
Amgevita, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg	1050.1, blokery TNF - adalimumab	1998,17	2098,08	2098,08
Amgevita, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg	1050.1, blokery TNF - adalimumab	5994,52	6294,25	6294,25
Amgevita, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg	1050.1, blokery TNF - adalimumab	5994,52	6294,25	6294,25
Humira, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg	1050.1, blokery TNF - adalimumab	2455,11	2577,87	2102,67
Humira, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg	1050.1, blokery TNF - adalimumab	4155,84	4363,63	2102,67
Hyrimoz, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 40 mg	1050.1, blokery TNF - adalimumab	1944,00	2041,20	2041,20
Hyrimoz, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 40 mg	1050.1, blokery TNF - adalimumab	1944,00	2041,20	2041,20
Imraldi, roztwór do wstrzykiwań we ampułko-strzykawce, 40 mg	1050.1, blokery TNF – adalimumab	2 002,54	2 102,67	2 102,67
Imraldi, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 40 mg	1050.1, blokery TNF - adalimumab	2 002,54	2 102,67	2 102,67

CH – cena hurtowa
UCZ – urzędowa cena zbytu
n.d. – nie dotyczy

Zatem ostatecznie w analizie uwzględniano konserwatywnie niższy koszt dla płatnika, tj. cenę z najaktualniejszych danych z Komunikatów DGL o średniej cenie za miligram substancji. W tabeli poniżej przedstawiono jednostkowe koszty adalimumabu wraz z kosztem na cykl leczenia uwzględniony w modelu (cykl długości 3 miesięcy).

Tabela 26.
Średni koszt adalimumabu za mg i cykl leczenia (PLN)

Wariant	Średni koszt za mg (PLN)	Średni koszt za cykl (PLN)
Obwieszczenie MZ	26,28	6 857,14
Dane refundacyjne	11,88	3 099,80

csDMARDs

W skład grupy csDMARDs wchodzą następujące substancje:

- metotreksat,
- sulfasalazyna,
- chlorochina,
- leflunomid.

Uzasadnienie wyboru danej grupy komparatorów znajduje się w *Analizie Problemu decyzyjnego* [44]. Koszt za miligram leków z grupy csDMARDs obliczono na podstawie danych refundacyjnych NFZ oraz *Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* (w perspektywie płatnika publicznego) oraz oficjalnych cen detalicznych (w perspektywie wspólnej) z *Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [82]. Ceny jednostkowe substancji przedstawiono w tabeli poniżej:

Tabela 27.
Ceny csDMARDs w przeliczeniu na miligram (PLN)

Substancja	Droga podania	Perspektywa płatnika publicznego (PLN)		Perspektywa wspólna (PLN)
		Dane refundacyjne	Obwieszczenie MZ w sprawie wykazu leków refundowanych	
metotreksat	i.v.	2,7119	2,6638	2,7108

Substancja	Droga podania	Perspektywa płatnika publicznego (PLN)		Perspektywa wspólna (PLN)
		Dane refundacyjne	Obwieszczenie MZ w sprawie wykazu leków refundowanych	
metotreksat	p.o.	0,0357	0,0506	0,0832
sulfasalazyna	p.o.	0,0010	0,0010	0,0012
leflunomid	p.o.	0,1899	0,1899	0,1963
chlorochina	p,o,	0,0018	0,0018	0,0026

bDMARDs

Zgodnie z Programem lekowym B.33, w skład grupy bDMARDs wchodzą następujące substancje:

- etanercept,
- infliksymab,
- golimumab,
- rytuksymab,
- certolizumab.

oraz tocilizumab i adalimumab wymienione powyżej.

Koszt za miligram leków z grupy bDMARDs obliczono na podstawie *Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [82], danych refundacyjnych oraz danych z Komunikatów DGL dotyczących średniej ceny za miligram substancji z perspektywy płatnika publicznego i wspólnej (tożsame). Ceny jednostkowe substancji przedstawiono w poniższej tabeli:

Tabela 28.
Ceny bDMARDs w przeliczeniu na miligram (PLN)

Substancja	Droga podania	Dane refundacyjne/ Komunikaty DGL o średniej cenie za mg	Obwieszczenie MZ w sprawie wykazu leków refundowanych
Etanercept	i.v.	7,04	14,83

Substancja	Droga podania	Dane refundacyjne/ Komunikaty DGL o średniej cenie za mg	Obwieszczenie MZ w sprawie wykazu leków refundowanych
Infliksymab	i.v.	7,52	9,87
Golimumab	i.v.	60,96	77,63
Rytuksymab	i.v.	9,40	10,62
Certolizumab	i.v.	5,16	10,56

7.2. Dawkowanie leków

Do obliczenia kosztu stosowania uwzględnianych technologii medycznych konieczne było wyznaczenie dawki leku. Dawkowanie określono na podstawie Charakterystyk Produktów Leczniczych (ChPL). W tabeli poniżej przedstawiono założenia dotyczące dawkowania.

Tabela 29.
Dawkowanie leków uwzględnione w analizie

Substancja	Zalecany schemat dawkowania	Dawka początkowa (mg)	Dawka jednorazowa (mg)	Dawka w remisji (mg)	Długość cyklu dawkowania (dni)	Źródło
Tocilizumab sc	162 mg raz w tygodniu	162,00	162,00	n.d.	7	*Chpl RoActemra®* [31]
Tocilizumab iv	Zalecana dawka wynosi 8 mg/kg masy ciała, 1 raz na cztery tygodnie	8 mg/kg	8 mg/kg	n.d.	28	*Chpl RoActemra®* [31]
Adalimumab	1x40 mg / 2 tygodnie	n.d.	40	n.d.	14	*Chpl Humira®* [23]
Metotreksat i.v.	Dawka początkowa: 7,5 mg raz na tydzień, max. 25 mg raz na tydzień	7,5	13,75	10,00	7	*Chpl Ebetrexat®* [17],*Santos-Moreno 2014* [96]
Metotreksat p.o.	7,5 - 15 mg raz na tydzień, max 20 mg	7,5	11,25	10,00	7	*Chpl Trexan®* [35],*Santos-Moreno 2014* [96]
Sulfasalazyna	Zalecane dawkowanie 1-3 g na dobę	n.d.	2000	1000	1	*Chpl Salazopyrin®* [33],*Santos-Moreno 2014* [96]

Substancja	Zalecany schemat dawkowania	Dawka początkowa (mg)	Dawka jednorazowa (mg)	Dawka w remisji (mg)	Długość cyklu dawkowania (dni)	Źródło
Leflunomid	Jednorazowa dawka początkowa 100 mg, zalecana dawka podtrzymująca 10-20 mg na dobę	100	15	10	1	*Chpl Arava®* [14],*Santos-Moreno 2014* [96]
Chlorochina	250 mg na dobę	n.d.	250	125	1	*Chpl Arechin®* [15],*Santos-Moreno 2014* [96]
Etanercept	Zalecana dawka 25 mg 2 razy w tygodniu lub 50 mg tygodniowo	50,00	50,00	n.d.	7	*Chpl Enbrel®* [18]
Infliksymab	3 mg/kg mc. podawane w infuzji dożylnej. Kolejne infuzje w dawce 3 mg/kg mc. podawane są po 2 i 6 tygodniach od pierwszej infuzji, a następnie co 8 tygodni.	652,50	217,50	n.d.	56	*Chpl Remicade®* [30]
Golimumab	50 mg raz w miesiącu	50,00	50,00	n.d.	30	*Chpl Simponi®* [34]
Rytuksymab	1000 mg na początku terapii oraz 1000 mg po dwóch tyg. Kolejne podanie możliwe po 16-24 tyg.	2000,00	0,00	n.d.	137	*Chpl MabThera®* [25]
Certolizumab	1200 mg na początku terapii (po 400 mg w tygodniach 0, 2 i 4), a następnie 200 mg co 2 tygodni.	1200,00	200,00	n.d.	14	*Chpl Cizima®* [16]

7.3. Koszt terapii w przeliczeniu na cykl

Koszt leczenia lekami z grupy csDMARDs

Uwzględniając ceny jednostkowe leków (patrz Tabela 27) oraz dawkowanie (patrz Tabela 29) wyznaczono koszt terapii lekami z grupy csDMARDs.

Tabela 30.
Koszt terapii csDMARDs w przeliczeniu na cykl

Substancja	Perspektywa płatnika publicznego (PLN)			Perspektywa wspólna (PLN)		
	Pierwszy cykl	Kolejne cykle	Po uzyskaniu remisji	Pierwszy cykl	Kolejne cykle	Po uzyskaniu remisji
metotreksat i.v.	469,47	486,42	353,76	469,28	486,22	347,48
metotreksat p.o.	5,11	5,24	4,66	11,90	12,22	6,60
sulfasalazyna p.o.	180,22	180,22	90,11	218,62	218,62	86,88
leflunomid p.o.	276,28	260,14	173,43	285,56	268,87	173,41
chlorochina p.o.	41,47	41,47	20,73	59,02	59,02	20,65
Przeciętny koszt ważony udziałem w rynku	149,84	149,08	85,58	173,38	172,60	84,08

Należy zwrócić uwagę, że koszty terapii zostały podzielone na trzy grupy: koszty w pierwszym cyklu, koszty w kolejnych cyklach (drugim i kolejnym) oraz koszty po uzyskaniu remisji. Koszty pierwszego i kolejnych cykli obliczone są na podstawie specyfiki dawkowania poszczególnych leków zawartej w odpowiednich ChPL, natomiast koszty po uzyskaniu remisji są obliczone na podstawie danych z publikacji naukowych (patrz Tabela 29 [96]). Przeciętny koszt poszczególnych substancji zawartych w powyższej tabeli obliczony został uwzględniając udziały w rynku według aktualnych danych refundacyjnych NFZ z okresu styczeń 2018 – marzec 2019) [69].

Ponadto, w analizie uwzględniono, że powyższe koszty będą także ponoszone po niepowodzeniu leczenia lekami biologicznymi stosowanymi w *Programie lekowym*.

Koszt leków stosowanych w Programie lekowym

Uwzględniając ceny jednostkowe oraz dawkowanie leków (patrz Tabela 28, Tabela 29) wyznaczono koszt terapii lekami z grupy bDMARDs (koszt terapii TOC przedstawiono w

rozdziale 7.1). W poniższej tabeli przedstawiono koszty stosowania leków biologicznych w przeliczeniu na cykl.

Tabela 31.
Koszt terapii bDMARDs w przeliczeniu na cykl

Substancja	Perspektywa płatnika publicznego (PLN)		Perspektywa wspólna (PLN)	
	Pierwszy cykl	Kolejne cykle	Pierwszy cykl	Kolejne cykle
Etanercept	4592,16	4592,16	4592,16	4592,16
Infliksymab	5735,56	2575,98	5735,56	2575,98
Golimumab	9144,60	9144,60	9144,60	9144,60
Adalimumab	3099,80	3099,80	3099,80	3099,80
Rytuksymab	18800,19	0,00	18800,19	0,00
Certolizumab	9823,42	6728,56	9823,42	6728,56
Przeciętny koszt	6781,39	4217,19	6781,39	4217,19

*Ze względu na specyfikę dawkowania rytuksymabu w modelu uwzględniono możliwość powtórnego podania dawki początkowej po drugim cyklu (po 6 mies.) w przypadku nieuzyskania niskiej aktywności choroby. Ryzyko powtórnego podania rytuksymabu jest wynikiem obliczeń dotyczących skuteczności (patrz rozdział 6.4) i wynosi 42,9%.

7.4. Koszty kwalifikacji do Programu lekowego

Koszt kwalifikacji do programu lekowego przyjęto na podstawie *Zarządzenia Nr 30/2019/DGL Prezesa NFZ.* W tabeli poniżej przedstawiono koszt kwalifikacji uwzględniony w analizie.

Tabela 32.
Koszt kwalifikacji do *Programu lekowego*

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa
5.08.07.0000023	kwalifikacja do leczenia w programie lekowym oraz weryfikacja jego skuteczności	338,00

Przyjęto, że koszt ten zostanie poniesiony tylko raz przy rozpoczęciu leczenia tocilizumabem, zgodnie z zapisem programu lekowego:

„Kwalifikacja pacjenta do drugiego leku i kolejnych w ramach programu lekowego nie wymaga zgody Zespołu Koordynacyjnego, jeśli jest zgodna z opisem programu.” [82].

Ponadto w analizie wrażliwości uwzględniono alternatywny koszt kwalifikacji wyceniony na podstawie cen poszczególnych badań. Alternatywną wycenę przedstawiono w rozdziale 16.2.

7.5. Koszt leczenia po niepowodzeniu leków biologicznych

Zgodnie ze schematem modelu opisanym w rozdziałach 6.1-6.3 po stwierdzeniu nieskuteczności 4 leków biologicznych w ramach programu lekowego chory będzie stosować wyłącznie BSC, tj. leki z grupy csDMARDs. Przyjęto, że koszt stosowania BSC jest równy przeciętnemu kosztowi stosowania csDMARDs w drugiej i kolejnej linii leczenia (patrz Tabela 30) powiększonemu o koszt monitorowania csDMARDs (patrz rozdział 7.6). Koszty leków wchodzących w skład BSC zostały szczegółowo opisane w rozdziale 7.1.

7.6. Koszty monitorowania

W analizie przyjęto, że monitorowanie w *Programie lekowym* będzie rozliczane za pomocą ryczałtu za diagnostykę. Aktualnie w Polsce w ramach *Programu lekowego leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym*, tocilizumab i pozostałe leki otrzymywać mogą wyłącznie chorzy z dużą aktywnością choroby. Zgodnie z *Zarządzeniem Nr 30/2019/DGL Prezesa NFZ z dnia 14 marca 2019 r.* [124], w programie lekowym B.33. ryczałt roczny wynosi 778,75 PLN. Na tej podstawie obliczono koszt monitorowania w czasie stosowania leków z *Programu lekowego* na cykl. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Koszt monitorowania w czasie stosowania csDMARDs został obliczony na podstawie publikacji *Głuszko 2012* [53], która wskazuje, że wizyty kontrolne w rozpatrywanej jednostce chorobowej powinny odbywać się raz na 1-3 miesięcy (średnio co 2 mies.) do czasu uzyskania remisji oraz co 3-4 miesiące (średnio co 3,5 mies.) w przypadku stabilnej remisji. W modelu przyjęto, iż jednostkowy koszt wizyty kontrolnej jest równy kosztowi aktualnej wyceny *Świadczenia specjalistycznego 2-go typu W12.* Zgodnie z *Zarządzeniem Nr 88/2019/DSOZ Prezesa NFZ* [123] koszt tego świadczenia wynosi 67,00 PLN. Na podstawie powyższych danych obliczono koszt monitorowania leczenia w czasie stosowania csDMARDs, wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 33.
Koszt monitorowania

Kategoria kosztowa	Koszt w ramieniu TOC+csDMARDs /ADA+csDMARDs w cyklu		Koszt w ramieniu csDMARDs w cyklu	
	do uzyskania remisji	po uzyskaniu remisji	do uzyskania remisji	po uzyskaniu remisji
Koszt monitorowania	194,69	194,69	100,50	57,43

Powyższe koszty monitorowania (właściwe dla csDMARDs) są także ponoszone po niepowodzeniu leczenia lekami biologicznymi.

7.7. Koszt podania leków

Koszt podania leków wyznaczono na podstawie *Zarządzenia Nr 30/2019/DGL Prezesa NFZ* [124].

Tocilizumab podawany jest we wstrzyknięciach podskórnych (postać s.c.) oraz w postaci wlewu dożylnego (postać i.v.). Przyjęto więc, że podanie leku odbywać się będzie w ramach świadczenia *„przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu”*, według którego jednorazowy koszt podania tocilizumabu wynosi 108,16 PLN. Przyjęto, że koszt jednorazowego podania wszystkich leków biologicznych będzie jednakowy. Uwzględniając dawkowanie opisane w rozdziale 7.2 wyznaczono koszt podania poszczególnych leków biologicznych. Koszty podania przedstawia tabela poniżej.

Tabela 34.
Koszt podania leków biologicznych

Koszt w cyklu	Koszt w cyklu
TOC	731,00
ADA	705,45
ETA	1410,91
INF	176,36
GOL	324,48
RTX	72,11
CER	705,45

Pozostałe leki uwzględnione w analizie są podawane doustnie oprócz metotreksatu, który może być podawany zarówno doustnie jak i podskórnie. Wersja w postaci roztworu do

wstrzykiwań w ampułko-strzykawce może być podawana przez samych pacjentów[8], a więc nie generuje dodatkowych kosztów. Ze względu na to przyjęto, że koszt podania leków z grupy csDMARDs wynosi 0,00 PLN.

7.8. Koszt działań niepożądanych

Na podstawie danych zawartych w *Analizie klinicznej* opracowano różnice w profilach bezpieczeństwa TOC+csDMARDs oraz csDMARDs. Na podstawie wyników *Analizy klinicznej* uznano, iż porównanie TOC+csDMARDs vs ADA+csDMARDs ma porównywalny profil bezpieczeństwa i nie wyznaczano w tym modelu kosztów leczenia działań niepożądanych. W tabeli poniżej przedstawiono działania niepożądane, które zostały ostatecznie uwzględnione w niniejszej analizie ekonomicznej dla porównania TOC + csDMARDs vs csDMARDs, tj. działania dla których różnica w częstości występowania jest istotna statystycznie oraz istniała możliwość racjonalnego wyznaczenia kosztu (np. brak ogólnego charakteru działań lub którego leczenie wymagało modyfikacji/zaprzestania terapii).

Tabela 35.
Częstość występowania działań niepożądanych

[redacted]

[8] Zgodnie z *Charakterystyką produktu lekowego Ebetrexat®* [17] chory przed rozpoczęciem przyjmowania leku powinien zostać poinformowany że produkt leczniczy należy stosować raz w tygodniu, a nie codziennie. Notowano przypadki zgonu, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku na skutek omyłkowego podawania codzienne tygodniowej dawki metotreksatu. Zapisy te świadczą, że lek jest aplikowany przez pacjentów samodzielnie.

[redacted]

CIĘŻKIE ZAKAŻENIA OGÓŁEM

Zakażenia ciężkie rozumiane są jako zakażenia III lub IV stopnia. Do najczęściej występujących zakażeń ciężkich należą zapalenie płuc, biegunka, podejrzenie bakteremii, zakażenie w obrębie jamy brzusznej lub miednicy, zakażenia skóry, zakażenia grzybicze oraz zakażenia przebiegające z uszkodzeniem błon śluzowych oraz poprzedzone profilaktyką chinolonami. Najczęściej stosowanymi lekami w leczeniu wspomnianych zakażeń są wankomycyna, flukonazol i metronidazol i właśnie te substancje włączone zostały do analizy i wyceny działań niepożądanych związanych z zakażeniami [47, 75, 90, 120].

Z uwagi na fakt, że flukonazol jest preparatem refundowanym dane kosztowe zaczerpnięte zostały z listy aptecznej Obwieszczenia Ministra Zdrowia. Na podstawie cen detalicznych leków zawierających flukonazol, wysokości limitów finansowania oraz wysokości dopłaty świadczeniobiorcy obliczono średnią ważoną cenę za 1 mg leku w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej (wagą była liczba zrefundowanych mg konkretnego leku zawierającego flukonazol). Powołując się na charakterystyki produktów leczniczych, w których substancją aktywną jest flukonazol ustalono, iż okres leczenia zależny jest od rodzaju zakażenia i może przekraczać 30 dni [20, 21] . Na tej podstawie obliczono koszt leczenia flukonazolem w okresie 30 dni oraz w cyklu uwzględniony w modelu (długość cyklu 3 miesiące).

Tabela 36.
Średni koszt flukonazolu w leczeniu zakażeń w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej

Substancja czynna	Średni koszt za mg (PLN) – p. wspólna	Średni koszt za mg (PLN) – p. NFZ	Średnia dzienna dawka (mg)	30-dniowy koszt terapii (PLN) – p. wspólna	30-dniowy koszt terapii (PLN) – p. NFZ	Koszt na cykl (PLN) – p. wspólna	Koszt na cykl (PLN) – p. NFZ
Fluconazolum	0,03	0,02	200,00	196,44	92,15	589,31	276,46

mg - miligram

Wankomycyna i metronidazol nie są substancjami obecnie refundowanymi w Polsce, tak więc świadczeniobiorca ponosi całkowity koszt zakupu leku – koszt w perspektywie płatnika publicznego nie występuje. Informacje o cenach detalicznych leków zawierających wspomniane substancje zaczerpnięte zostały z wyszukiwarki leków [122]. W obu przypadkach

wybrano preparat, którego cena za 1 g jest najniższa. Dawkowanie dla odpowiednich leków ustalono na podstawie informacji zawartych na stronie WHO [110]. Maksymalny czas leczenia dla obu leków wynosi 10 dni [38, 39]. Poniższe tabele zawierają informacje o kosztach leczenia zakażeń wankomycyną i metronidazolem w odpowiednich perspektywach w okresie 10 dni oraz 1 cyklu.

Tabela 37.
Koszt wankomycyny w leczeniu zakażeń w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej

Substancja czynna	Nazwa i postać leku	CD za opakowanie (PLN)	Liczba g w opakowaniu	Średni koszt za g (PLN)	Dzienna dawka (g)	10-dniowy koszt terapii (PLN) – p. wspólna	10-dniowy koszt terapii (PLN) – p. NFZ	Koszt na cykl (PLN) – p. wspólna	Koszt na cykl (PLN) – p. NFZ
Vancomycin	Vancomycin-MIP®	241,98	5,00	48,40	2,00	967,92	0,00	967,92	0,00

CD – cena detaliczna, g - gram

Tabela 38.
Koszt metronidazolu w leczeniu zakażeń w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej

Substancja czynna	Nazwa i postać leku	CD za opakowanie (PLN)	Liczba g w opakowaniu	Średni koszt za g (PLN)	Dzienna dawka (g)	10-dniowy koszt terapii (PLN) – p. wspólna	10-dniowy koszt terapii (PLN) – p. NFZ	Koszt na cykl (PLN) – p. wspólna	Koszt na cykl (PLN) – p. NFZ
Metronidazole	Metronidazol Polpharma®	55,28	14,00	3,95	0,50	55,28	0,00	55,28	0,00

CD – cena detaliczna, g - gram

Terapia metronidazolem jest najtańszą opcją w przypadku leczenia ciężkich zakażeń. Pozostając konserwatywnym zdecydowano się wyliczyć średni koszt leczenia trzema wskazanymi powyżej substancjami w perspektywie wspólnej oraz płatnika publicznego i takie wartości uwzględnić w modelu.

Tabela 39.
Średni koszt leczenia zakażeń w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej

Perspektywa	30-dniowy koszt terapii (PLN) – p. wspólna	30-dniowy koszt terapii (PLN) – p. NFZ	Koszt na cykl (PLN) - p. wspólna	Koszt na cykl (PLN) - p. NFZ
Koszt leczenia zakażeń	406,55	30,72	537,50	92,15

ZAPALENIE TKANKI ŁĄCZNEJ

W leczeniu zapalenia tkanki łącznej stosowana jest amoksycylina [103]. Substancja ta jest refundowana przez Narodowy Fundusz Zdrowia. Na podstawie danych refundacyjnych i *Obwieszczenia Ministra Zdrowia* wyznaczono średnią ważoną cenę za 1 g leku w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej (wagą była liczba zrefundowanych g konkretnego leku zawierającego amoksycylinę). Na podstawie charakterystyki produktu leczniczego, w którym substancją aktywną jest amoksycylina oraz strony internetowej centrum flebologii określono, iż czas leczenia może być dłuższy niż miesiąc, dlatego koszt został wyliczony na okres 30 dni oraz w cyklu uwzględnionym w modelu [13, 103]. Wyniki zaprezentowano poniżej.

Tabela 40.
Średni koszt leczenia amoksycyliną

Substancja czynna	Średni koszt za g (PLN) – p. wspólna	Średni koszt za g (PLN) – p. NFZ	Średnia dzienna dawka (g)	30-dniowy koszt terapii (PLN) – p. wspólna	30-dniowy koszt terapii (PLN) – p. NFZ	Koszt na cykl (PLN) – p. wspólna	Koszt na cykl (PLN) – p. NFZ
Amoxicillinum	0,75	0,58	1,00	22,53	17,47	67,59	52,40

g - gram

ZAPALENIE JAMY USTNEJ

W leczeniu zapalenia jamy ustnej stosowany jest acyklowir [106]. Z uwagi na fakt, iż acyklowir jest substancją refundowaną dane dotyczące kosztów zostały pozyskane z listy aptecznej *Obwieszczenia Ministra Zdrowia*. Na tej podstawie oraz w oparciu o dane refundacyjne określono średnią ważoną cenę za 1 g leku w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej (wagą była liczba zrefundowanych g konkretnego leku zawierającego acyklowir). W przypadku zakażeń wywołanych przez wirus opryszczki pospolitej produkt Heviran®, w którym substancją aktywną jest acyklowir należy stosować przez 5 dni, kurację można przedłużyć, gdy są to zakażenia ciężkie [22]. Na tej podstawie koszt został wyliczony na okres 30 dni oraz na cykl uwzględniony w modelu. Wyniki zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 41.
Średni koszt leczenia acyklowirem

Substancja czynna	Średni koszt za g (PLN) – p. wspólna	Średni koszt za g (PLN) – p. NFZ	Średnia dzienna dawka (g)	30-dniowy koszt terapii (PLN) – p. wspólna	30-dniowy koszt terapii (PLN) – p. NFZ	Koszt na cykl (PLN) – p. wspólna	Koszt na cykl (PLN) – p. NFZ
Aciclovirum	2,13	1,02	4,00	255,98	121,96	767,94	365,87

g - gram

BIEGUNKA

Substancją stosowaną w leczeniu biegunki jest loperamid. Zgodnie z *Obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* produktem refundowanym, zawierającym substancję czynną loperamidi hydrochloridum, jest preparat Loperamid WZF®. Zgodnie z *Charakterystyką Produktu Leczniczego Loperamid WZF®* [24] lek przyjmuje się w dawce 2 mg na dobę maksymalnie przez 10 dni. Koszt leczenia loperamidem przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 42.
Koszt leczenia loperamidem

Substancja czynna	Nazwa i postać leku	CD za opakowanie (PLN)	Liczba mg w opakowaniu	Średni koszt za mg – p. wspólna	Średni koszt za mg – p. NFZ	Dzienna dawka (mg)	10-dniowy koszt terapii (PLN) – p. wspólna	10-dniowy koszt terapii (PLN) - p. NFZ	Koszt na cykl (PLN) – p. wspólna	Koszt na cykl (PLN) – p. NFZ
Loperamidi hydrochloridum	Loperamid WZF®, tabl., 2 mg, 30 tabl.	7,55	60,00	0,13	0,06	2,00	2,52	1,26	2,52	1,26

CD – cena detaliczna, mg - miligram

ZDARZENIA W GÓRNYM ODCINKU DRÓG ŻOŁĄDKOWO-JELITOWYCH SUGERUJĄCE ZAPALENIE ŻOŁĄDKA, NIEŻYT ŻOŁĄDKA ORAZ WRZODY

U chorych z zaburzeniami żołądka i jelit stosowana jest terapia metoklopramidem. Substancja ta nie jest w Polsce refundowana, stąd w celu określenia jej ceny przeszukano portale aptek internetowych. Na stronie internetowej Medycyny Praktycznej odnaleziono preparat, w którym substancją czynną jest metoklopramid oraz jego cenę wynoszącą 15,00 PLN za opakowanie. Zgodnie z *Charakterystyką Produktu Leczniczego Metoclopramidum®* [26] leczenie trwa maksymalnie 5 dni. Koszt leczenia metoklopramidem przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 43.
Koszt leczenia metoklopramidem

Substancja czynna	Nazwa i postać leku	CD za opakowanie (PLN)	Liczba mg w opakowaniu	Średni koszt za mg (PLN)	Dzienna dawka (mg)	5-dniowy koszt terapii (PLN) – p. wspólna	5-dniowy koszt terapii (PLN) - p. NFZ	Koszt na cykl (PLN) – p. wspólna	Koszt na cykl (PLN)– p. NFZ
Midodryna	Metoclopramidum®, tabletki, 10 mg, 50 szt.	15,00	500,00	0,03	30,00	4,50	0,00	4,50	0,00

CD – cena detaliczna, mg - miligram

WYSYPKA

W Charakterystyce Produktu Leczniczego Yervoy® znaleziono zalecenia dla wysypki: „Przy łagodnej lub umiarkowanej wysypce lub łagodnym świądzie, które trwają przez 1-2 tygodnie i nie ustępują po zastosowaniu kortykosteroidów miejscowo, należy rozpocząć doustne leczenie kortykosteroidami (np. prednizon w dawce 1 mg/kg mc. raz na dobę lub równoważny produkt leczniczy) [36]. Prednizon jest substancją refundowaną. Na tej podstawie uzyskano z listy aptecznej Obwieszczenia Ministra Zdrowia dane kosztowe. Koszt leczenia wysypki został obliczony w oparciu o średnią cenę za mg substancji ważoną udziałami w rynku poszczególnych prezentacji zawierających substancję czynną prednizon. Dzienną dawkę dobową dla prednizonu przyjęto zgodnie z zaleceniem WHO i wynosi ona 10 mg [108]. Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Encorton® występuje możliwość długotrwałego leczenia odmianami tego preparatu [19]. Na tej podstawie koszt został wyliczony na okres 30 dni oraz na cykl uwzględniony w modelu. Wyniki zebrano poniżej.

Tabela 44.
Średni koszt leczenia prednizonem

Substancja czynna	Średni koszt za mg (PLN) – p. wspólna	Średni koszt za mg (PLN) – p. NFZ	Średnia dzienna dawka (mg)	30-dniowy koszt terapii (PLN) – p. wspólna	30-dniowy koszt terapii (PLN) – p. NFZ	Koszt na cykl (PLN) – p. wspólna	Koszt na cykl (PLN) – p. NFZ
Prednisone	0,08	0,04	10,00	24,49	13,45	73,46	40,36

mg - miligram

ZAPALENIE NOSOGARDZIELI

W leczeniu zapalenia nosogardła jako tradycyjną terapię lekową uznaje się stosowanie leków przeciwwirusowych, zwłaszcza Ingawiryny [104]. W Polsce produkt ten nie jest refundowany, a zatem koszt w perspektywie płatnika publicznego nie występuje. Informacje na temat dawkowania i ceny tej prezentacji zaczerpnięto ze strony internetowej opisującej produkt Ingavirin® [107]. Leczenie trwa maksymalnie 7 dni. Cena produktu waha się od 390 do 482 rubli rosyjskich. Przyjęto, iż koszt 1 opakowania jest średnią skrajnych wartości, tj. 436 rubli. Ponadto wykorzystano informację ze strony Narodowego Banku Polskiego na temat kursu rubla rosyjskiego [105]. Na podstawie zebranych danych wyznaczono koszt leczenia zapalenia nosogardzieli. Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 45.
Koszt leczenia vitaglutamem

Substancja czynna	Nazwa i postać leku	CD za opakowanie (PLN)	Liczba mg w opakowaniu	Średni koszt za mg (PLN)	Średnia dzienna dawka (mg)	7-dniowy koszt terapii (PLN) – p. wspólna	7-dniowy koszt terapii (PLN) – p. NFZ	Koszt na cykl (PLN) – p. wspólna	Koszt na cykl (PLN) – p. NFZ
Pentanedioic acid imidazolyl ethanamide (vitaglutam)	Ingavirin ®, 7 tabl., 90 mg	25,51	630,00	0,04	90,00	25,51	0,00	25,51	0,00

CD – cena detaliczna, mg – miligram

BÓL GŁOWY ORAZ BÓL W GÓRNEJ CZĘŚCI BRZUCHA

W przypadku leczenia umiarkowanego bólu głowy oraz umiarkowanego bólu w górnej części brzucha zaklasyfikowanego na drabinie analgetycznej jako I stopień leczenia bólu stosuje się analgetyki nieopioidowe [121]. Należą do nich paracetamol oraz niesterydowe leki przeciwzapalne. Koszt leczenia bólu głowy i bólu w górnej części brzucha wyznaczono w oparciu o cenę najpopularniejszego środka zawierającego paracetamol. Jest nim Tabcin Trend®, informacja ta została uzyskana na podstawie rankingu umieszczonego na stronie internetowej będącej niezależną porównywarką suplementów [80]. Z racji, iż produkt ten nie jest refundowany koszt w perspektywie płatnika publicznego nie występuje. Jedno opakowanie leku Tabcin Trend® zawiera 12 kapsułek, dzienna dawka, której nie można przekroczyć wynosi 6. Maksymalna ilość dni jaką można stosować tą prezentację wynosi 5 dni. Biorąc pod uwagę te dane wyznaczono maksymalny koszt leczenia bólu głowy oraz bólu w górnej części brzucha. Dla obu rodzajów bólu koszt ten jest taki sam. Wyniki zaprezentowano poniżej.

Tabela 46.
Koszt leczenia paracetamolem

Substancja czynna	Nazwa i postać leku	CD za opakowanie (PLN)	Liczba g w opakowaniu	Średni koszt za g (PLN)	Maksymalna dzienna dawka (g)	5-dniowy koszt terapii (PLN) – p. wspólna	5-dniowy koszt terapii (PLN) – p. NFZ	Koszt na cykl (PLN) – p. wspólna	Koszt na cykl (PLN) – p. NFZ
Paracetamol	Tabcin Trend®, 12 kaps.	17,99	3,00	6,00	1,50	44,98	0,00	44,98	0,00

CD – cena detaliczna, g - gram

OWRZODZENIA W JAMIE USTNEJ

W leczeniu owrzodzeń jamy ustnej zaleca się stosowanie środków zawierających salicylan choliny, w głównej mierze żelów stomatologicznych [8]. Do żelów takich należy Sachol®. Ze względu na brak refundacji produktu Sachol® koszt w perspektywie płatnika publicznego nie występuje. Zgodnie z informacją zawartą na stronie internetowej WHO dzienna dawka salicylanu choliny wynosi 3 g [109]. Ze względu na brak wyraźnego wskazania maksymalnej liczby dni, jaką można stosować żel obliczono koszt leczenia na 30 dni oraz na cykl uwzględniony w modelu [32]. Wyniki zebrano poniżej.

Tabela 47.
Koszt leczenia salicylanem choliny

Substancja czynna	Nazwa i postać leku	CD za opakowanie (PLN)	Liczba g w opakowaniu	Średni koszt za g (PLN)	Maksymalna dzienna dawka (g)	30-dniowy koszt terapii (PLN) – p. wspólna	30-dniowy koszt terapii (PLN) – p. NFZ	Koszt na cykl (PLN) – p. wspólna	Koszt na cykl (PLN) – p. NFZ
Choline salicylate	Sachol®, żel stomatologicznym, 10 g	16,50	10,00	1,65	3,00	148,50	0,00	445,50	0,00

CD – cena detaliczna, g - gram

ZAPALENIE BŁONY ŚLUZOWEJ ŻOŁĄDKA

Leczenie zapalenia błony śluzowej żołądka opiera się głównie na zmniejszeniu wydzielania kwasu solnego, który podrażnia zmienioną zapalnie śluzówkę. Lekami na żołądek

zmniejszającymi wydzielanie kwasu solnego są inhibitory pompy protonowej takie jak omeprazol i pantoprazol oraz antagoniści receptora H2 tj. ranitydyna i cymetydyna [89]. Leki, w których substancją aktywną jest omeprazol, pantoprazol oraz ranitydyna są obecnie refundowane. Cymetydyna nie jest obecnie refundowana oraz wykazuje działanie słabsze od ranitydyny [74]. Na tej podstawie zdecydowano się nie brać pod uwagę leków, w których cymetydyna jest substancją aktywną do wyliczenia kosztu leczenia zapalenia błony śluzowej żołądka. W przypadku omeprazolu i pantoprazolu do wyznaczenia wyników kosztowych wykorzystano średnią ważoną cenę za 1 mg leku w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej (wagą była liczba zrefundowanych mg konkretnych leków zawierających omeprazol bądź pantoprazol). Z racji, iż w przypadku ranitydyny występuje obecnie tylko 1 refundowana prezentacja z tą substancją czynną nie było potrzeby korzystania ze średniej ważonej ceny za miligram. W charakterystykach produktów leczniczych, w których substancją czynną jest odpowiednio: omeprazol, pantoprazol oraz ranitydyna znajduje się informacja, iż w leczeniu owrzodzeń żołądka u pacjentów, u których nie uzyskano wystarczającej skuteczności leczenia po 4 tygodniach, stosowanie leku należy kontynuować przez następne 4 tygodnie [27, 28, 29]. Na podstawie tych informacji koszt został wyliczony na okres 30 dni oraz na cykl uwzględniony w modelu. Wyniki przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 48.
Średni koszt leczenia omeprazolem

Substancja czynna	Średni koszt za mg (PLN) – p. wspólna	Średni koszt za mg (PLN) – p. NFZ	Średnia dzienna dawka (mg)	30-dniowy koszt terapii (PLN) – p. wspólna	30-dniowy koszt terapii (PLN) – p. NFZ	Koszt na cykl (PLN) – p. wspólna	Koszt na cykl (PLN) – p. NFZ
Omeprazolum	0,03	0,01	20,00	18,03	6,86	54,10	20,58

mg – miligram

Tabela 49.
Średni koszt leczenia pantoprazolem

Substancja czynna	Średni koszt za mg (PLN) – p. wspólna	Średni koszt za mg (PLN) – p. NFZ	Średnia dzienna dawka (mg)	30-dniowy koszt terapii (PLN) – p. wspólna	30-dniowy koszt terapii (PLN) – p. NFZ	Koszt na cykl (PLN) – p. wspólna	Koszt na cykl (PLN) – p. NFZ
Pantoprazolum	0,01	0,01	40,00	17,82	7,01	53,45	21,04

mg - miligram

Tabela 50.
Koszt leczenia ranitydyną

Substancja czynna	Nazwa i postać leku	CD za opakowanie (PLN)	Liczba g w opakowaniu	Średni koszt za g (PLN) – p. wspólna	Średni koszt za g (PLN) – p. NFZ	Dzienna dawka (g)	30-dniowy koszt terapii (PLN) – p. wspólna	30-dniowy koszt terapii (PLN) – p. NFZ	Koszt na cykl (PLN) – p. wspólna	Koszt na cykl (PLN) – p. NFZ
Ranitidinum	Ranigast®, tabl. powl., 150 mg, 60 szt.	11,54	9,00	1,28	0,93	0,30	11,54	8,34	34,62	25,02

CD – cena detaliczna, g - gram

Spośród 3 przedstawionych prezentacji najkorzystniejszą pod względem finansowym jest Ranigast®, gdyż jej 30-dniowy koszt stosowania zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i wspólnej jest najniższy. Jednak podobnie jak w przypadku ciężkich zakażeń zdecydowano się obliczyć koszt leczenia zapalenia błony śluzowej żołądka jako średni koszt leczenia trzema substancjami, w obu perspektywach (patrz Tabela 51).

Tabela 51.
Średni koszt leczenia zapalenia błony śluzowej żołądka w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej

Perspektywa	30-dniowy koszt terapii (PLN) – p. wspólna	30-dniowy koszt terapii (PLN) – p. NFZ	Koszt na cykl (PLN) – p. wspólna	Koszt na cykl (PLN) – p. NFZ
Koszt	15,80	7,40	47,39	22,21

POZOSTAŁE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

W przypadku pozostałych działań niepożądanych, tj.: zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej ogółem, zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem oraz zaburzenia skóry i tkanki podskórnej ogółem do wyznaczenia kosztu leczenia zdecydowano się wykorzystać Zarządzenie Nr 30/2019/DGL Prezesa NFZ [124]. Zgodnie z informacjami zawartymi w załączniku 1, będącym katalogiem świadczeń określono, iż hospitalizacja związana z wykonaniem programu wynosi 486,72 PLN a przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu to koszt 108,16 PLN. Przyjęto założenie, iż równowartością 1 punktu jest kwota 1 PLN. Decydującym czynnikiem przy wyborze wyceny kosztu leczenia dla wymienionych wyżej działań niepożądanych był odsetek chorych u których dane działanie niepożądane wystąpiło w grupie, w której interwencją był schemat leczenia TOC+csDMARDs w porównaniu do odsetka z określonym działaniem niepożądanym z grupy chorych, u których interwencją było PLC+csDMARDs. Pozostając konserwatywnym zadecydowano, iż jeśli odsetek ten w przypadku danego działania niepożądanego będzie wyższy w schemacie leczenia TOC+csDMARDs niż w leczeniu PLC+csDMARDs uwzględniony zostanie koszt hospitalizacji wynoszący 486,72 PLN. Dla zdarzenia niepożądanego, które było istotne statystycznie w więcej niż jednym badaniu, odsetek chorych z tym działaniem niepożądanym został wyznaczony jako średnia ważona liczbą chorych biorących udział w poszczególnych badaniach. Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej ogółem występowały częściej u chorych stosujących schemat leczenia PLC+csDMARDs, natomiast zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem oraz zaburzenia skóry i tkanki podskórnej ogółem częściej pojawiały się u chorych, u których interwencją był TOC+csDMARDs. Z racji, iż schematy leczenia nie wskazują jednoznacznie, w którym ramieniu częściej wystąpiły te 3 działania niepożądane

postanowiono zsumować ich odsetki dla interwencji oraz komparatora a następnie je porównać. Na tej podstawie określono, iż łącznie te 3 działania niepożądane częściej wystąpiły w grupie chorych stosujących schemat leczenia TOC+csDMARDs. Przyjęto zatem, iż koszt każdego z 3 wymienionych wyżej działań niepożądanych będzie równy hospitalizacji związanej z wykonaniem programu lekowego, tj. 486,72 PLN.

W analizie oszacowane koszty leczenia działań niepożądanych w cyklu uwzględnionym w modelu (3 miesięcznym) zważono odsetkiem chorych, u których pojawiły się w ramieniu interwencji i w ramieniu komparatora (TOC+csDMARDs vs csDMARDs). Tak oszacowane koszty zostały uwzględnione w modelu, w pierwszym cyklu leczenia, w porównaniu TOC + csDMARDs vs csDMARDs.

W modelu zostało przyjęte założenie, iż ewentualny koszt działań niepożądanych pozostałych leków biologicznych stosowanych w ramach Programu lekowego wynosi 0,00 PLN. Jest to dopuszczalne ze względu na to, iż nie są one bezpośrednimi komparatorami w populacji docelowej i będą miały mniejszy wpływ na wyniki analizy (stosowane są w obu ramionach, dlatego inkrementalnie wpływ ewentualnych działań niepożądanych będzie niewielki). W ramach analizy wrażliwości przetestowano wariant, w którym koszt działań niepożądanych leków biologicznych wynosi 1000 PLN na kwartał (4000 PLN na rok). Jest to arbitralna kwota, która obrazuje nieprawdopodobnie wysoki koszt działań niepożądanych na chorego. W analizie wrażliwości wykazano, że przyjęcie tak wysokiego kosztu nie ma wpływu na wnioskowanie (współczynnik ICUR znajduje się poniżej progu opłacalności).

8. Założenia i dane wejściowe

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

Do analizy podstawowej w modelu zostały wprowadzone następujące parametry:

Tabela 52.
Parametry modelu

Parametr AE	Analiza podstawowa	Źródło
Ogólne		
Stopa dyskonta kosztów	5,00%	*Wytyczne AOTMiT* [2]
Stopa dyskonta efektów zdrowotnych	3,50%	*Wytyczne AOTMiT* [2]
Długość cyklu (w przeliczeniu na rok)	0,25	n.d.
Długość roku (dni)	365,25	Założenie
Liczba cykli w modelu	100	Założenie
Próg opłacalności	139 953,00	Ustawa o refundacji
Dane demograficzne		
Masa ciała	70,00	*Niewada 2009* [86]
Odsetek kobiet	78%	*Batko 2015* [7]
Współczynnik ryzyka zgonu HR chorych na RZS względem populacji generalnej	1,36	*Ogólnopolski program profilaktyki pierwotnej i wczesnego wykrywania reumatoidalnego zapalenia stawów* [91]
Skuteczność terapii		
Ścieżka leczenia w analizie podstawowej	TOC→ADA→CER→RTX.	Program lekowy, Kwartalne sprawozdanie NFZ [113, 112, 114, 115]
Początkowa wartość DAS 28 w poszczególnych stanach w modelu	Tabela 6	*Projekt programu lekowego, Chatzidionysiou 2013* [37], *Kekow 2012* [63], *Schiff 2014* [97], *Ogata 2017* [84], *Torrente-Segarra 2015* [111] *oraz Finckh 2007* [45].
Przeciętny efekt zdrowotny oraz odchylenie standardowe poszczególnych terapii	Tabela 9	*Kennedy 2014* [64]: *Chatzidionysiou 2013* [37], *Gomez-Reino 2012* [55], *Kekow 2012* [63], *Isozaki 2016* [60], *Jeffery 2017* [61], *Mourao 2017* [76], *Provan 2015* [93], *Schiff 2014* [97], *Ogata 2017* [84], *Torrente-Segarra 2015* [111] *oraz Finckh 2007* [45]
Rozkład użyty przy modelowaniu czasu do nawrotu	Rozkład log-normalny	*Brocq 2009* [12]
Metoda szacowania jakości życia	Model tobitowy	*Kim 2016* [66]
Użyteczności w poszczególnych stanach w modelu w ramieniu ADA + csDMARDs oraz csDMRDs	Tabela 19, Tabela 21	*Kim 2016* [66]
Koszty		

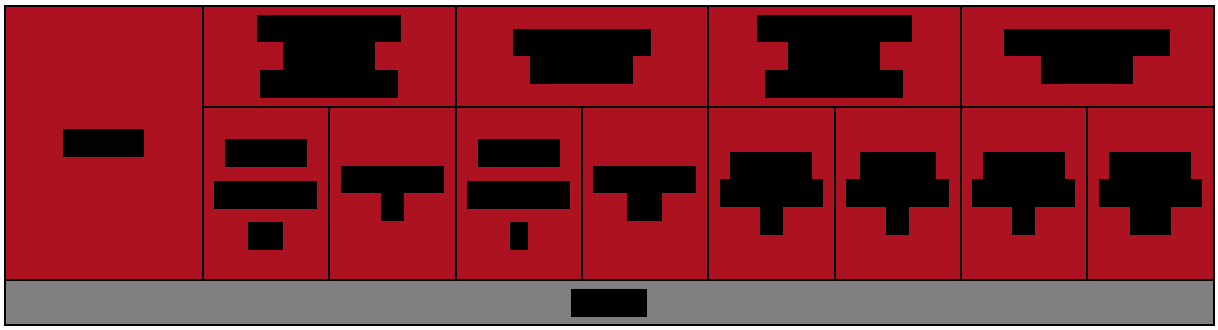
Parametr AE	Analiza podstawowa	Źródło
Koszt poszczególnych technologii w cyklu	Tabela 30, Tabela 28	*Obwieszczenie MZ* [82], *Dane DGL dotyczące ilości zrefundowanych leków* [69].
Cena technologii wnioskowanej	Tabela 23	*Obwieszczenie MZ* [82], *Ustawa o refundacji* [116].
Dawkowanie poszczególnych technologii medycznych	Tabela 29	*Chpl, Santos-Moreno 2014* [96].
Koszt kwalifikacji do Programu lekowego	338,00 PLN	*Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 30/2019/DGL* [124]
Koszty monitorowania w czasie stosowania bDMARDs w cyklu	194,69 PLN	*Zarządzenie Nr 30/2019/DGL* [124].
Koszty monitorowania w czasie stosowania csDMARDs w cyklu	Tabela 33	*Świadczenie specjalistyczne 2-go typu W12* [123].
Koszt podania technologii wnioskowanej w cyklu	731,00 PLN	*Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 30/2019/DGL* [124]

9. Wyniki analizy

9.1. Analiza kosztów-użyteczności

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

Tabela 53.
Lata życia skorygowane o jakość oraz koszty leczenia chorych w analizowanym wskazaniu



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

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

Tabela 54.
Inkrementalne wartości QALY, kosztów oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności, w przyjętym horyzoncie czasowym

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

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

[redacted]

[redacted]

[redacted]

9.2. Analiza kosztów i konsekwencji

Ze względu na zbliżone wyniki analizy z perspektywy płatnika publicznego do wyników z perspektywy wspólnej, w ramach analizy kosztów i konsekwencji przedstawiono wyniki jedynie z perspektywy płatnika publicznego w wersji z RSS oraz bez RSS.

Tabela 55.
Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania TOC+csDMARDs z csDMARDs

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

Tabela 56.
Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania TOC+csDMARDs z ADA+csDMARDs

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

10. Jednokierunkowa analiza wrażliwości

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

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości, przeprowadzonej dla wyników analizy kosztów-użyteczności oraz kosztów-konsekwencji, w perspektywie płatnika publicznego i w

perspektywie wspólnej, w przypadku wersji bez RSS i z uwzględnieniem RSS, zebrano w tabelach zamieszczonych w załączniku 16.8.

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* [2] w analizie wrażliwości uwzględniono 2 scenariusze związane ze stopami dyskontowymi:

- 0% stopa dyskonta dla kosztów i wyników zdrowotnych,
- 3,5% stopa dyskonta dla wyników zdrowotnych i 5% stopa dyskonta dla kosztów.

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

Tabela 57.
Parametry użyte w analizie wrażliwości wraz z zakresem zmienności i źródłem danych

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości, przeprowadzonej dla wyników analizy kosztów-użyteczności oraz kosztów-konsekwencji, w przypadku wersji bez RSS i z uwzględnieniem RSS, zebrano w tabelach zamieszczonych w załączniku 16.8.

W analizie wrażliwości wykazano, że największy wpływ na ICUR mają następujące parametry (parametry z persp. NFZ z RSS TOC+csDMARDs vs csDMARDs):

- Minimalny horyzont czasowy
  Wynik ICUR uległ pogorszeniu, co jest spowodowane faktem, iż w krótszym okresie leczenia uzyskiwane są mniejsze inkrementalne efekty zdrowotne przy stosunkowo wysokich inkrementalnych kosztach leczenia. W przypadku minimalnego horyzontu czasowego wynik ICUR przekracza próg opłacalności.
- Efekt zdrowotny csDMARDs po 3 miesiącach
  Wynik ICUR ulega poprawie w scenariuszu zakładającym efekt zdrowotny csDMARDs na poziomie 0,47 oraz pogorszeniu w scenariuszu zakładającym efekt zdrowotny na poziomie -2,07. Należy zaznaczyć, że w jednokierunkowej analizie wrażliwości przyjęto bardzo szeroki zakres zmienności parametru, którego granice oszacowano jako średnia ± odchylenie standardowe. Takie podejście jest konserwatywne, gdyż w rzeczywistości przeciętny efekt zdrowotny ma znacznie mniejszy zakres zmienności.
  W ramach analizy wrażliwości testowano również dane z badania Baek 2018, TOWARD oraz LITHE. Uwzględnienie w analizie efektów terapeutycznych w ramieniu interwencji jak i komparatora na podstawie danych z powyższych badań nie powoduje zmiany wnioskowania w zakresie opłacalności.
- Metoda szacowania jakości życia
  W przypadku zmiany sposobu szacowania jakości życia wynik ICUR ulega pogorszeniu w 13 z 19 alternatywnych metod estymowania jakości życia, co wynika z obniżenia użyteczności w stanach zdrowia. W jednym przypadku wynik ICUR przekroczył próg opłacalności.

Ponadto w przypadku uwzględnienia kosztu działań niepożądanych dla leków biologicznych na poziomie 1000 PLN na kwartał wynik ICUR wzrósł jedynie o ok. 12% i nie przekroczył progu opłacalności (wariant z RSS). Tak wysoki koszt działań niepożądanych jest nieprawdopodobny w związku z czym powyższy wynik pokazuje, że nawet brak uwzględnienia kosztu działań niepożądanych nie stanowi ograniczenia analizy.

W przypadku analizy wrażliwości dla porównania TOC+csDMARDs z ADA+csDMARDs wykazano, że największy wpływ na ICUR mają następujące parametry (parametry z persp. NFZ z RSS):

- Koszt leków w perspektywie płatnika publicznego
  W przypadku zmiany sposobu obliczania kosztu stosowanych leków z wyliczeń na podstawie danych refundacyjnych [69] na ceny zamieszczone w Obwieszczeniu MZ [82], technologia wnioskowana staje się technologią dominującą, ze względu na znaczny wzrost kosztów terapii z użyciem komparatora.
- Minimalny horyzont czasowy
  Podobnie jak w przypadku porównania TOC+csDMARDs z csDMARDs, wynik ICUR uległ pogorszeniu, co jest spowodowane faktem, iż w krótszym okresie leczenia uzyskiwane są mniejsze inkrementalne efekty zdrowotne przy stosunkowo wysokich inkrementalnych kosztach leczenia. Współczynnik ICUR przekroczył próg opłacalności.
- Efekt zdrowotny TOC+csDMARDs po 3 miesiącach
  Technologia wnioskowana staje się technologią zdominowaną w przypadku przyjęcia efektu zdrowotnego TOC+csDMARDs po 3 miesiącach w wysokości -1,53 zamiast -3,30. Niemniej jednak należy podkreślić, iż jest to wariant, w którym testowano minimalną wartość efektu zdrowotnego dla interwencji przy jednoczesnym podstawowym wyniku zdrowotnym dla komparatora (zmieniany jest efekt w ramieniu interwencji na skrajnie minimalny, natomiast w ramieniu komparatora efekt zdrowotny po 3 miesiącach pozostaje na poziomie podstawowym -1,8).

11. Wielokierunkowa analiza wrażliwości

W celu określenia niepewności wyników oszacowań analizy przeprowadzono również wielokierunkową analizę wrażliwości z perspektywy płatnika publicznego w wariancie z uwzględnieniem RSS. Uwzględniono w niej parametry, które mają największy wpływ na zmianę wyników analizy podstawowej, dotyczące: przeżycia całkowitego, użyteczności, skuteczności terapii oraz kosztów terapii.

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

Tabela 58.
Parametry rozkładów dla zmiennych uwzględnianych w wielokierunkowej analizie wrażliwości dla porównania TOC+csDMARDs vs csDMARDs

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

Tabela 59.
Parametry rozkładów dla zmiennych uwzględnianych w wielokierunkowej analizie wrażliwości dla porównania TOC+csDMARDs vs ADA+csDMARDs

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

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

Wartości przyjmowane przez parametry dotyczące efektów zdrowotnych oraz wieku pacjenta modelowano przy wykorzystaniu rozkładu normalnego. W jednokierunkowej analizie wrażliwości uwzględniono szerokie zakresy zmienności dla efektów zdrowotnych, których granice wyznacza: średnia ± odchylenie standardowe.

Przyjęcie szerokich zakresów zmienności jest konserwatywne ale nie jest konieczne ze statystycznego punktu widzenia. Należy zaznaczyć, że testowany parametr jest średnią z próby, a zatem charakteryzuje się mniejszą zmiennością niż efekt zdrowotny poszczególnych pacjentów (na podstawie których wyznaczana jest średnia).

Zgodnie z centralnym twierdzeniem granicznym jeżeli zmienna losowa (czyli efekt zdrowotny) ma wartość oczekiwaną *m* i odchylenie standardowe *σ* wówczas średnia z próby ma rozkład normalny z wartością oczekiwaną równą *m* z próby oraz odchyleniem standardowym równym $\sigma/\sqrt{N}$, gdzie *N* jest liczebnością próby. Parametrami tego rozkładu są: średnia (wartość użyta w analizie podstawowej) oraz odchylenie standardowe ($SD = \sigma/\sqrt{N}$,).

W przypadku losowania wartości DAS 28 na początku terapii (baseline DAS 28) użyto rozkładu jednostajnego z ograniczeniem przedziału w punktach 3,21 i 5,10 (minimum; maksimum), co jest zgodne z *Programem lekowym*. Zastosowanie rozkładu jednostajnego uzasadnione jest tym, że do *Programu lekowego* będą mogli się zakwalifikować pacjenci z dowolnym wynikiem DAS 28 odpowiadającym umiarkowanej aktywności choroby.

W analizie wielokierunkowej dopuszczono także możliwość zmiany ścieżek leczenia stosowanych w analizie. W celu uproszczenia modelowania ograniczono wybór do możliwości

zmiany 2 i 3 leku stosowanego w programie lekowym. Przyjęto, że drugi lek jest losowany spośród wszystkich dostępnych leków biologicznych z wyjątkiem rytuksymabu oraz tocilizumabu z prawdopodobieństwem określonym na podstawie danych refundacyjnych NFZ. Trzeci lek jest natomiast losowany spośród leków biologicznych dostępnych w *Programie lekowym* z wyjątkiem rytuksymabu, tocilizumabu oraz leku wylosowanego w poprzedniej linii leczenia. W przypadku gdy w trzeciej linii zostanie wylosowany adalimumab wówczas w czwartej linii pacjent otrzymuje rytuksymab i kończy leczenie w programie po jego niepowodzeniu. W przypadku gdy w trzeciej linii zostanie wylosowany inhibitor TNF-α wówczas w czwartej linii zostanie podany adalimumab a w piątej linii rytuksymab. Poniższa tabela przedstawia prawdopodobieństwo wylosowania poszczególnych leków w drugiej i 3 linii leczenia:

Tabela 60.
Prawdopodobieństwo wylosowania ścieżek leczenia w *Programie lekowym*

Technologia medyczna	Prawdopodobieństwo wylosowania w 2. Linii	Prawdopodobieństwo wylosowania w 3-ciej linii w zależności od tego, który lek był zastosowany w 2 linii.				
		ETA	INF	GOL	ADA	CER
ETA	48,03%	0,00%	14,53%	9,40%	74,52%	1,55%
INF	7,55%	51,96%	0,00%	5,28%	41,89%	0,87%
GOL	4,88%	50,50%	7,94%	0,00%	40,71%	0,85%
ADA	38,73%	78,39%	12,32%	7,97%	0,00%	1,32%
CER	0,81%	48,42%	7,61%	4,92%	39,04%	0,00%

Analizę wielokierunkową wykonano w perspektywie płatnika publicznego w wariancie z uwzględnieniem RSS. Dla tak określonych rozkładów parametrów przeprowadzono tysiąc symulacji metodą Monte Carlo (przy użyciu programu MS Excel).

W poniższych tabelach w formie ilościowej przedstawiono porównanie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości z wynikami analizy podstawowej.

Tabela 61.
Porównanie wyników AWW oraz wyników analizy podstawowej dla porównania TOC+csDMARDs vs csDMARDs

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

Tabela 62.
Porównanie wyników AWW oraz wyników analizy podstawowej dla porównania TOC+csDMARDs vs ADA+csDMARDs

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

Jak wynika z powyższych tabel, wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości nie różnią się znacznie od wyników analizy podstawowej, a więc można uznać, że wartości kluczowych parametrów są dobrane dobrze i nie są wrażliwe na zmianę.

Na poniższych rysunkach przedstawione są wyniki AWW w formie graficznej.

Rysunek 11.
Wyniki AWW w formie graficznej dla porównania TOC+csDMARDs vs csDMARDs

[redacted]

Rysunek 12.
Wyniki AWW w formie graficznej dla porównania TOC+csDMARDs vs ADA+csDMARDs

[redacted]

Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości wskazują, iż prawdopodobieństwo opłacalności wnioskowanej technologii medycznej jest równe około 98,9% dla porównania TOC+csDMARDs vs csDMARDs oraz 96,1% dla porównania TOC+csDMARDs vs ADA+csDMARDs. Wyniki są przedstawione na poniższych rysunkach.

Rysunek 13.
Prawdopodobieństwo opłacalności wnioskowanej technologii medycznej dla porównania TOC+csDMARDs vs csDMARDs

[redacted]

Rysunek 14.
Prawdopodobieństwo opłacalności wnioskowanej technologii medycznej dla porównania TOC+csDMARDs vs ADA+csDMARDs

[redacted]

12. Analiza progowa

Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań* [94] analiza ekonomiczna powinna zawierać oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy którym koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w wyniku zastąpienia technologii opcjonalnych wnioskowaną, jest równy wysokości progu określonego na podstawie *Ustawy o refundacji leków* [116]. Próg ten (nazywany dalej zamiennie progiem opłacalności) zdefiniowano jako trzykrotność Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca (w rozumieniu *Ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto* [117]). Określono, że zgodnie z *Obwieszczeniem Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2018 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2014 - 2016* [83] PKB per capita wyniosło w Polsce 46 651 PLN, a tym samym wysokość progu opłacalności wynosi w Polsce obecnie **139 953 PLN**.

W tabelach przedstawionych w załączniku 16.8 przedstawiono wyniki analizy progowej dla wszystkich wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości dla oszacowania wyników analizy kosztów-użyteczności w przypadku porównania wnioskowanej technologii medycznej z komparatorami.

Należy zwrócić uwagę, że w przypadku porównania TOC+csDMARDs z komparatorem csDMARDs oraz w przypadku porównania TOC+csDMARDs z komparatorem ADA+csDMARDs koszt tocilizumabu występuje zarówno w ramieniu interwencji TOC+csDMARDs jak i w ramieniu komparatora csDMARDs/ ADA+csDMARDs. Wynika to z faktu, że chory, który osiągnie wysoką aktywność choroby może zakwalifikować się do Programu lekowego. W związku z tym cenę progową można zatem wyznaczyć w dwóch wariantach:

- przy założeniu, stałego kosztu tocilizumabu w ramieniu komparatora
- przy założeniu zmiennego kosztu tocilizumabu w ramieniu komparatora

Pierwszy wariant obrazuje sytuację, w której cena tocilizumabu stosowanego obecnie u chorych z RZS o wysokiej aktywności choroby nie zależy od ceny tocilizumabu u chorych z umiarkowaną aktywnością choroby. W wariancie tym wzrost ceny tocilizumabu nie ma wpływu na wysokość kosztów w ramieniu komparatora, co prowadzi do wzrostu kosztów

inkrementalnych i wzrostu wskaźnika ICUR. Zaletą tego wariantu jest to, że odzwierciedla on w sposób realny sytuację rynkową, w której propozycja cenowa złożona przez Wnioskodawcę nie wpływa na poziom obecnie obowiązujących cen (bez decyzji refundacyjnej cena TOC w obecnie refundowanym wskazaniu pozostaje bez zmian). Wadą tego wariantu jest jednak to, że nie odzwierciedla on sytuacji w której cena tocilizumabu byłaby negocjowana łącznie w obu subpopulacjach chorych na RZS.

Drugi wariant obrazuje sytuację, w której cena tocilizumabu w populacji chorych z RZS o wysokiej aktywności choroby zależy od ceny tocilizumabu RZS w populacji chorych z umiarkowaną aktywnością choroby. W wariancie tym wzrost ceny tocilizumabu skutkuje również wzrostem kosztów w ramieniu komparatora, w związku z czym koszt inkrementalny charakteryzuje się stabilnością, tzn. zmiana ceny ma mniejszy wpływ na zmianę kosztu inkrementalnego i mniejszy wpływ na ICUR. Zaletą tego wariantu jest, że pokazuje jaka jest cena progowa tocilizumabu w przypadku gdy cena tocilizumabu byłaby negocjowana łącznie w obu subpopulacjach chorych na RZS.

Należy zwrócić uwagę, że model ekonomiczny został skonstruowany tak, że pozwala obliczyć cenę progową w obu wariantach dla obu porównań, jednak tylko podstawienie ceny z drugiego wariantu spowoduje, że wynik ICUR będzie równy progowi opłacalności. Jest to wyłącznie rozwiązanie techniczne, które nie ma wpływu na oszacowania cen progowych.

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

Wyniki analizy progowej w perspektywie płatnika publicznego i w perspektywie wspólnej, w wersji z RSS i bez RSS zebrano w tabelach przedstawionych w załączniku 16.8.

13. Ograniczenia i założenia

W niniejszej analizie wystąpiła potrzeba modelowania efektów zdrowotnych na dłuższy, niż uwzględniony w badaniach, horyzont czasowy (25 lat). Wiąże się to z niepewnością. Aby zminimalizować niepewność wynikającą z potrzeby ekstrapolacji danych wykonano kilka dodatkowych wariantów modelowania, które przedstawiono w analizie wrażliwości.

W modelu przyjęto długość cyklu równą trzy miesiące (kwartał) ponieważ, cykl kwartalny odpowiada okresowi obserwacji w badaniu klinicznym, z którego zaczerpnięto efekty

zdrowotne do porównania TOC + csDMARDs vs csDMARDs a także, okresowi oceny skuteczności leczenia w *Programie lekowym*.

W analizie podstawowej przyjęto, że pacjent w ramach programu lekowego stosuje kolejno:

1. Tocilizumab
2. Adalimumab
3. Certolizumab pegol
4. Rytuksymab

Wybór sekwencji leczenia został poparty przede wszystkim częstością stosowania leków przez pacjentów w *Programie lekowym*. W analizie wrażliwości testowano alternatywne sekwencje leczenia, w tym sekwencje składające się z 5 leków.

Chory w ramach programu lekowego może otrzymać lek wielokrotnie o ile spełni określone kryteria, tzn. wystąpi nawrót choroby po stwierdzeniu remisji lub niskiej aktywności choroby. W analizie przyjęto, że skuteczność terapii nie ulega zmianie po wystąpieniu nawrotu choroby.

Technologie INF oraz GOL również będą stosowane w drugiej i kolejnych liniach leczenia jednakże nie odnaleziono badań dla tych leków przeprowadzonych w populacji chorych po niepowodzeniu leków z grupy anty-TNFα w związku z czym modelowanie efektów zdrowotnych oparto o dane z pozostałych badań, tzn. najlepsze dostępne dane. Założenie to nie ma wpływu na wynik analizy podstawowej (uwzględnione w analizie podstawowej technologie dodatkowe to CER, ADA i RTX).

Efekt zdrowotny dla TOC+csDMARDs oraz csDMARDs został oceniony w horyzoncie 3 miesięcy, jednak w badaniach dla leków stosowanych w kolejnych liniach leczenia najczęściej oceniano efekty zdrowotne po 6 miesiącach. Efekt zdrowotny dla TOC+csDMARDs vs ADA+csDMARDs został oceniony w horyzoncie 6 miesięcy. Na podstawie analizy danych z publikacji *Kleinert 2012* [67], *Kekow 2012* [63], *Finckh 2007* [45] *oraz Detert 2017* [40] uznano, że efekt obserwowany po 3 miesiącach jest wystarczający do oceny skuteczności terapii i pozwala prognozować skuteczność w okresie do 18 miesięcy tzn. na czas leczenia w *Programie lekowym.*

Przyjęto, że pacjenci stosujący csDMARDs mogą z czasem doświadczyć progresji choroby i kwalifikować się do *Programu lekowego* na obecnych zasadach. Czas do włączenia do

Programu lekowego modelowano za pomocą „mini-modelu" Markova i danych z publikacji *Kiely 2011* [65].

Przyjęto, że czas pozostawania w remisji lub niskiej aktywności będzie jednakowy po zakończeniu terapii każdym z leków biologicznych. Założenie to uzasadnione jest tym, że chory w remisji lub niskiej aktywności choroby stosuje tylko leki z grupy csDMARDs. Modelowanie czasu do nawrotu wykonano w oparciu o dane z badania, w którym chorzy przerwali stosowanie leków anty-TNFα: infliksimabu, adalimumabu i etanerceptu.

Przyjęto, że prawdopodobieństwo zgonu nie zależy od skuteczności technologii medycznych. Jest to założenie konserwatywne. W analizie klinicznej nie stwierdzono różnic w przeżyciu pomiędzy technologią wnioskowaną a komparatorem.

Przeprowadzono przegląd badań do oceny jakości życia, w wyniku którego zidentyfikowano 17 publikacji umożliwiających wyznaczenie użyteczności aż 26 metodami. Z przeprowadzonej w rozdziale 6.8.3 analizy wynika, że metody są bardzo zróżnicowane pod względem oceny zależności pomiędzy DAS 28 oraz EQ-5D. Ostatecznie Jakość życia modelowano na podstawie modelu tobitowego z publikacji *Kim 2016* [66]. Jest to jedyna uwzględniona w analizie metoda, która uwzględnia dwa punkty końcowe: *DAS 28 i HAQ*, co sugeruje większą precyzję wyniku ale jednocześnie wymaga przyjęcia założeń dotyczących dwóch parametrów zamiast jednego. Należy zaznaczyć, że zastosowana w analizie podstawowej metoda wykorzystuje regresję do oceny zależności pomiędzy EQ-5D i DAS 28 przeprowadzoną na danych jednostkowych w związku z czym jest lepszej jakości niż inne metody (patrz Tabela 16).

Przyjęto, że koszt podania leków z grupy csDMARDs jest zerowy. Uznano, że metotreksat w ampułkostrzykawkach może być podawany przez samych pacjentów, o czym świadczą adnotacje znajdujące się w *Charakterystyce produktu leczniczego Ebetrexat®.*

14. Podsumowanie i wnioski końcowe

[redacted]

[redacted]

Podsumowując, finansowanie TOC + csDMARDs w leczeniu dorosłych chorych na reumatoidalne zapalenie stawów o umiarkowanej aktywności, u których nastąpiło niepowodzenie terapii co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi (w tym po niepowodzeniu terapii metotreksatem w postaci doustnej lub podskórnej) jest opcją opłacalną z punktu widzenia płatnika publicznego.

15. Dyskusja

W niniejszym opracowaniu (zgodnie z zaleceniami AOTMIT) podjęto próbę odnalezienia innych analiz ekonomicznych, w których dokonano oceny opłacalności stosowania technologii wnioskowanej w omawianym wskazaniu. W tym celu wykonano przegląd systematyczny, przedstawiony w rozdziale 16.6. W efekcie odnaleziono 5 publikacji spełniających kryteria włączenia do analizy. Zostały one szczegółowo opisane w rozdziale 16.6.5.

Długotrwałe stosowanie csDMARDs pozwala co najwyżej na zachowanie *status quo* w kontekście stanu zdrowia chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów. Z badań ERAN i ERAS obejmujących ogółem 2 045 pacjentów leczonych w zdecydowanej większości lekami syntetycznymi[9], opisanych w publikacji *Nikiphorou 2015* [81] wynika, że w czasie 5 lat u chorych w remisji lub z niską aktywnością choroby wynik ten pozostawał na niskim poziomie (poniżej 3,2), u chorych z umiarkowaną aktywnością choroby pozostawał w przedziale od 3,2 do 5,1 natomiast u chorych z wysoką aktywnością choroby wynik DAS 28 pozostawał na poziomie powyżej 5,1. Oznacza, to że jakkolwiek stosowanie csDMARDs jest w stanie w najlepszym razie poprawić stan zdrowia części chorych w krótkim horyzoncie czasowym to w długim okresie nie zostanie osiągnięta dodatkowa poprawa. Ma to istotne znaczenie w kontekście natężenia wykonywania dużych i średnich zabiegów chirurgicznych. W publikacji

[9] W badaniu ERAS wszyscy chorzy stosowali syntetyczne DMARDs natomiast w badaniu ERAN niewielki odsetek chorych (od 2% po pierwszym do 8% po drugim roku obserwacji) otrzymał leki biologiczne z grupy inhibitorów TNF-α

Nikiphorou 2015 [81] przedstawiono także krzywe skumulowanej liczby dużych i średnich zabiegów chirurgii ortopedycznej w czasie 25 lat. Istotny statystycznie wzrost ryzyka dużych operacji w porównaniu do chorych w remisji stwierdzono w przypadku chorych z umiarkowaną lub wysoką aktywnością choroby (HR 2,16; 95% CI: 1,32-3,52) a nawet w przypadku chorych z niską lub umiarkowaną aktywnością choroby (HR 2,07; 95% CI: 1,28-3,33). Istotny statystycznie wzrost ryzyka średnich operacji stwierdzono w przypadku chorych z umiarkowaną lub wysoką aktywnością choroby w porównaniu do chorych w remisji (HR 1,8; 95% CI: 1,05-3,11). Powyższe dane pokazują, że podwyższone ryzyko operacji dotyczy nie tylko pacjentów z wysoką aktywnością choroby ale także z umiarkowaną aktywnością choroby. W związku z powyższym długookresowe stosowanie csDMARDs może być niewystarczające w przypadku chorych z umiarkowaną aktywnością choroby, ponieważ pacjenci nadal narażeni będą na wysokie ryzyko operacji.

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

16. Załączniki

16.1. Porównanie DAS 28-ESR i DAS 28-CRP

W celu porównania między sobą wskaźników zaawansowania choroby DAS 28-ESR oraz DAS 28-CRP odnaleziono cztery publikacje, które opisują wzajemne zależności wartości tych wskaźników.

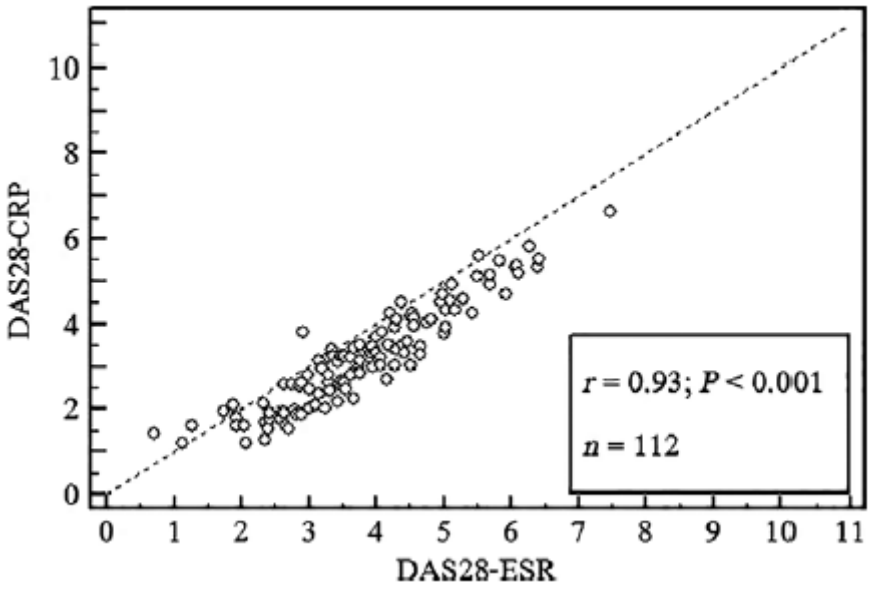
Wybrane publikacje wskazują na dość wysoki poziom współczynnika korelacji liniowej Pearsona pomiędzy wartościami DAS 28-ESR oraz DAS 28-CRP, natomiast pomiędzy wyodrębnionymi składnikami (ESR i CRP) korelacja liniowa jest słaba.

DAS 28-ESR wyliczany jest na podstawie badania laboratoryjnego, które polega na pomiarze drogi opadania krwinek czerwonych w niekrzepnącej krwi w ciągu 1 godziny (ang. ESR), natomiast DAS 28-CRP oblicza się na podstawie badania wysokości białka C-reaktywnego we krwi (CRP).

W badaniu *Sengul 2015* [98] opublikowano wartość współczynnika korelacji Pearsona dla DAS 28-ESR oraz DAS 28-CRP na poziomie 0,93, natomiast dla składników ESR i CRP korelacja liniowa Spearmana jest równa 0,44. W publikacji stwierdzono, że wartość DAS 28-CRP jest zazwyczaj niższa od wartości DAS 28-ESR o około 0,6 pkt.

Wyniki badań przedstawiono na poniższym rysunku.

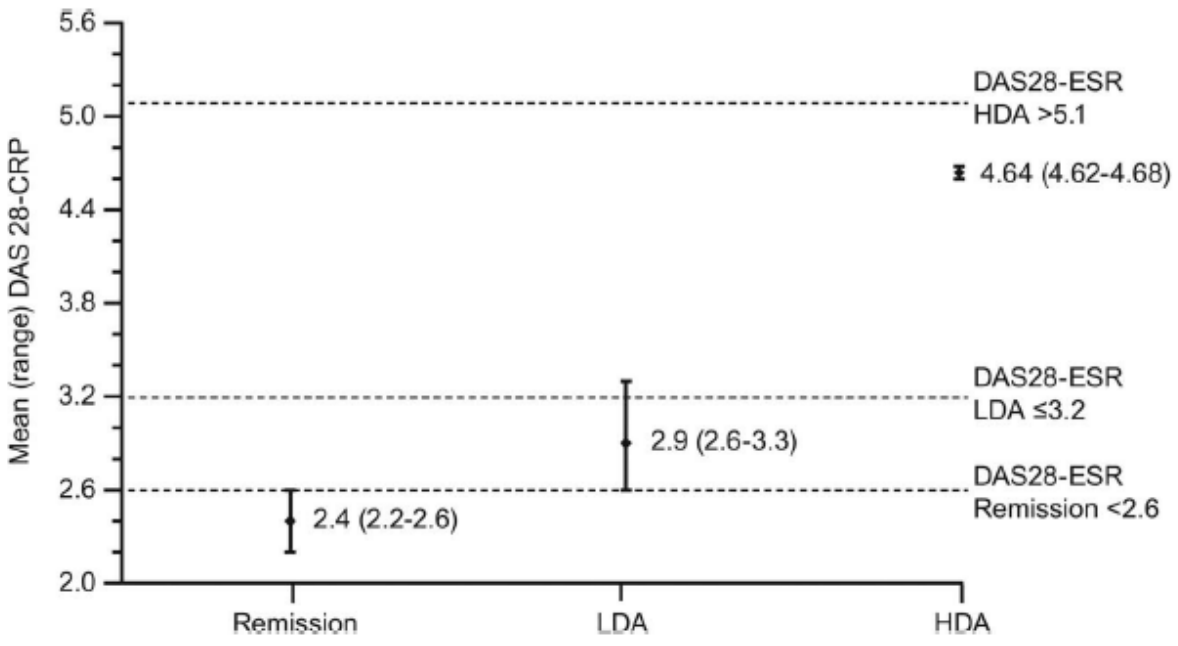
Rysunek 15.
Zależność DAS 28-ESR i DAS 28-CRP w badaniu *Sengul 2015*



W publikacji *Ben Slama 2017* [99] współczynnik korelacji pomiędzy wartościami DAS 28-ESR oraz DAS 28-CRP wynosi 0,93, natomiast korelacja elementów składowych ESR i CRP jest równa 0,588. W publikacji stwierdzono, że wartość DAS 28-CRP jest zazwyczaj niższa od wartości DAS 28-ESR o około 0,49 pkt.

Publikacja *Fleischmann 2017* [46] pokazuje, że różnica pomiędzy wartościami DAS 28-ESR oraz DAS 28-CRP wynosi średnio 0,4 pkt. Wyniki badania przedstawione są na poniższym rysunku.

Rysunek 16.
Zależność DAS 28-ESR i DAS 28-CRP w badaniu *Fleischmann 2017*



W badaniu *Inoue 2006* [59] wartość współczynnika korelacji liniowej dla DAS 28-ESR oraz DAS 28-CRP wyniosła 0,946, natomiast dla składników ESR i CRP korelacja jest równa 0,686. Zależności pomiędzy wartościami obu wskaźników DAS 28 w tej publikacji przedstawione są za pomocą następującej formuły: DAS 28-ESR = 1,01 x (DAS 28-CRP) + 0,59).

W poniższej tabeli przedstawione są wyniki badań opisanych powyżej:

Tabela 63.
Porównanie DAS 28-ESR oraz DAS 28-CRP

Publikacja	Współczynnik korelacji liniowej DAS 28-ESR vs. DAS 28-CRP	Współczynnik korelacji liniowej ESR vs. CRP	Różnica pomiędzy DAS 28-ESR i DAS 28-CRP
Sengul 2015	0,93	0,44	0,60 pkt.
Ben Slama 2017	0,93	0,59	0,49 pkt.
Fleischmann 2017	n.d.	n.d.	0,40 pkt.
Inoue 2006	0,96	0,68	0,59 pkt.*

*wielkość przybliżona

16.2. Efekty zdrowotne

Dla poszczególnych leków biologicznych (bDMARDs) uwzględnionych w niniejszej analizie na podstawie publikacji medycznych oszacowano oczekiwany efekt zdrowotny. W tym celu odnaleziono 13 badań, w których brali udział chorzy na RZS z umiarkowaną lub ciężką postacią choroby po niepowodzeniu leczenia co najmniej jednym inhibitorem TNF-alfa lub wcześniej nieleczeni lekami biologicznymi. Jednym z kryteriów oceny stanu zdrowia w odnalezionych publikacjach był wskaźnik DAS 28 *(ang. Disease Activity Score 28).* W poniższej tabeli przedstawiono dane zawarte w poszczególnych publikacjach.

Tabela 64.
Efekty zdrowotne w odnalezionych badaniach

Badanie	N	Populacja	Technologia medyczna	DAS 28 na początku terapii	Okres obserwacji (miesiąc)	Zmiana DAS 28 po 6 mies. (SD)
Kennedy 2014	84	wcześniej nieleczeni lekami biologicznymi	ADA + csDMARDs	6,84	3	-2,52 (1,43)
	43		csDMARDs	6,80	3	-1,54 (1,34)
Chatzidionysiou 2013	161	Po niepowodzeniu TNF	TNF	4,87	6	-0,67 (1,36)
	69	Po niepowodzeniu TNF	RTX	5,30	6	-1,7 (1,18)
	98	Po niepowodzeniu TNF	ETA	4,86	6	-1,4 (1,51)
Gomez-Reino 2012	221	Po niepowodzeniu TNF	RTX	b.d.	6	-1,61 (1,56)
	108	Po niepowodzeniu TNF	ETA	b.d.	6	-1,32 (1,41)
	143	Po niepowodzeniu TNF	ADA/INF	b.d.	6	-1,04 (1,33)
Kekow 2012	90	Po niepowodzeniu TNF	RTX	5,60	6	-1,64 (1,36)
	106	Po niepowodzeniu TNF	TNF	5,40	6	-1,19 (1,21)
Isozaki 2016	20	wcześniej nieleczeni lekami biologicznymi	TOC	4,81	6	-2,2 (0,20)

Badanie	N	Populacja	Technologia medyczna	DAS 28 na początku terapii	Okres obserwacji (miesiąc)	Zmiana DAS 28 po 6 mies. (SD)
	15	wcześniej nieleczeni lekami biologicznymi	ADA	4,79	6	-2,5 (0,40)
Jeffery 2017	11	brak danych	INF	6,00	3	-1,59 (1,12)
	11	brak danych	ETA	6,38	6	-1,8 (1,31)
Mourao 2017	109	wcześniej nieleczeni lekami biologicznymi	GOL	5,41	6	-2 (1,17)
Provan 2015	24	brak danych	RTX	4,70	3	-0,8 (0,90)
	7	brak danych	GOL	5,30	3	-2,8 (1,40)
Schiff 2014	27	Po niepowodzeniu TNF	CER	5,48	3	-1,6 (1,20)
Ogata 2017	43	Po niepowodzeniu TNF	TOC	5,90	3	-2,1 (1,50)
Torrente-Segarra 2015	54	Po niepowodzeniu TNF	RTX	5,45	6	-1,25 (2,10)
Finckh 2007	50	Po niepowodzeniu TNF	RTX	5,43	6	-1,61 (0,36)

16.3. Alternatywna wycena kosztu kwalifikacji do *Programu lekowego*

W celu kwalifikacji chorego do Programu lekowego B.33. niezbędne jest wykonanie następujących badań diagnostycznych:

- czynnik reumatoidalny w surowicy lub aCCP – kiedykolwiek w przeszłości;
- próba tuberkulinowa lub test Quantiferon,
- obecność antygenu HBs,

- przeciwciała anty-HCV, a w przypadku pozytywnego wyniku – oznaczenie PCR HCV metodą ilościową,
- antygen wirusa HIV (HIV Ag/Ab Combo),
- RTG klatki piersiowej z opisem (maksymalnie do 6 miesięcy przed kwalifikacją),
- EKG z opisem,
- morfologia krwi, a w przypadku pacjentów kwalifikowanych do leczenia tocilizumabem - morfologia krwi z rozmazem oraz oznaczeniem bezwzględnej liczby granulocytów obojętnochłonnych,
- płytki krwi (PLT) [82].

Koszty niezbędnych badań diagnostycznych w Programie lekowym wyceniono według *świadczenia specjalistycznego 2-go typu W12* oraz *świadczenia specjalistycznego 1-go typu W11*. Koszt tych świadczeń oszacowano na podstawie *Zarządzenia Nr 88/2019/DSOZ Prezesa NFZ* [123] i wynosi on odpowiednio 67,00 PLN oraz 34,00 PLN. W ramach jednego świadczenia W12 chory najprawdopodobniej będzie mógł skorzystać ze wszystkich badań biochemicznych, natomiast pozostałe badania diagnostyczne (przeciwciała anty-HCV, RTG klatki piersiowej oraz EKG) będą rozliczane osobno w ramach dwóch świadczeń W12 i jednego W11. Na tej podstawie obliczony został koszt kwalifikacji do Programu lekowego, który będzie wynosić 235,00 PLN.

16.4. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* [94], w modelu, oprócz przedstawienia wyników zdrowotnych z badań klinicznych, konieczne było również wykonanie przeglądu systematycznego, mającego na celu odnalezienie badań służących do oceny jakości życia chorych w analizowanym wskazaniu.

16.4.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych

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

Kryteria włączenia badań:

- **populacja**: chorzy na reumatoidalne zapalenie stawów (o dowolnej aktywności choroby),
- **metodyka**: badania pierwotne lub wtórne, w których dokonano oceny jakości życia chorych, pod kątem zależności pomiędzy wartością DAS 28 a EQ-5D.

Kryteria wykluczenia badań:

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

16.4.2. Strategia wyszukiwania

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

Tabela 65.
Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych

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

Data ostatniego wyszukiwania: 20.11.2018

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

16.4.3. Selekcja badań

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

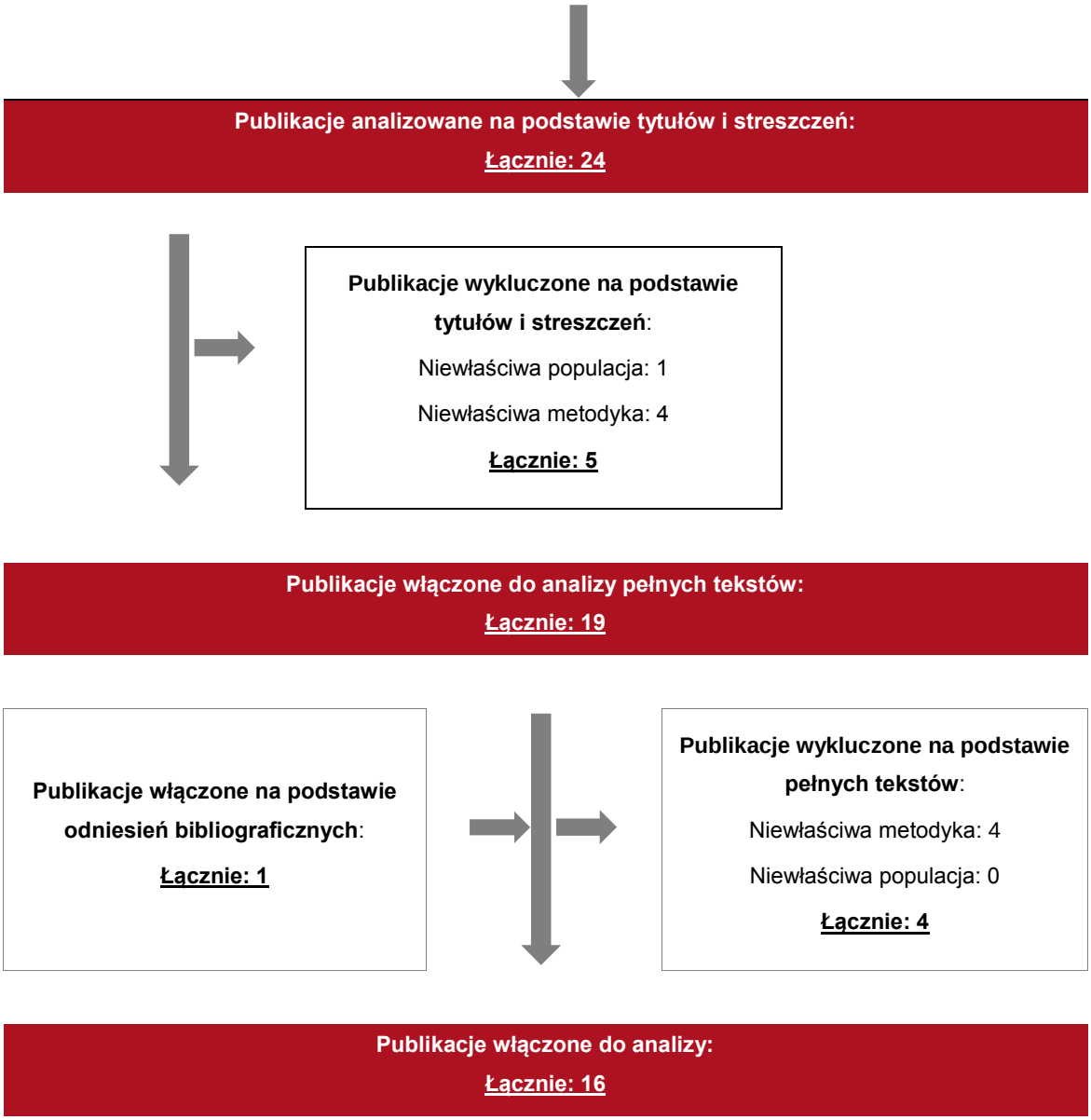
Proces selekcji badań do oceny jakości życia zobrazowano na diagramie PRISMA [15], przedstawionym poniżej.

Rysunek 17.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych

Publikacje z głównych baz medycznych:

Medline: 24

Łącznie: 24



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

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej Medline odnaleziono łącznie 24 publikacje w formie tytułów i abstraktów.

Po usunięciu duplikatów i przeprowadzeniu selekcji abstraktów do analizy pełnych tekstów włączono 19 publikacji. Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 16 publikacji do oceny jakości życia chorych w tym 1 na podstawie

odniesień bibliograficznych. Co więcej w przeglądzie dodatkowo do analizy włączono publikację odnalezioną w przeglądarce Google, która nie została odnaleziona w ramach przeglądu, ale spełnia kryteria włączenia. Zatem ostatecznie włączono 17 publikacji.

16.4.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych

Ostatecznie, w przeglądzie systematycznym odnaleziono 17 publikacji do oceny jakości życia chorych: *Ariza-Ariza 2006* [4], *Gaujoux-Viala 2011* [50], *Salaffi 2011* [95], *Standfield 2010* [101], *Kim 2016* [66], *Inotai 2011* [58], *Hoshi 2015* [57], *Adams 2010* [1], *Linde 2013* [72], *Kontodimopoulos 2013* [70] – publikacja włączona na podstawie odniesienia bibliograficznego, *Linde 2010* [71], *Nair 2016* [77] – publikacja spełniająca kryteria włączenia odnaleziona w przeglądarce Google, *Alemao 2016* [3], *Bae 2016* [6], *Hattori 2018* [48], *Fukuda 2013* [56], *Bechman 2018* [9].

Ariza-Ariza 2006

W publikacji *Ariza-Ariza 2006* opisano wyniki rocznego badania obserwacyjnego, prospektywnego i wieloośrodkowego. W badaniu wzięło udział 300 dorosłych chorych z Hiszpanii cierpiących na reumatoidalne zapalenie stawów. Chorzy byli losowo wybierani z administracyjnych baz danych wybranych ośrodków. Wśród raportowanych wyników znalazła się hiszpańska wersja kwestionariusza HAQ, która była określana podczas każdej wizyty, a następnie na podstawie HAQ obliczono wskaźnik DAS 28. W badaniu wykorzystano kwestionariusze EQ-5D i TTO. Wynik kwestionariusza EQ-5D wyniósł 0,53 ± 0,35. Do oceny korelacji między instrumentami użyteczności, a innymi zmiennymi (głównie zmiennymi związanymi z chorobą) został wykorzystany współczynnik korelacji liniowej Pearsona. Modele regresji zostały skonstruowane z wartościami użytecznymi jako zmiennymi zależnymi i zmiennymi związanymi z chorobą (HAQ i DAS 28) jako zmienne niezależne.

Tabela 66.
Relacja między EQ-5D i DAS 28 u pacjentów po reumatoidalnym zapaleniu stawów po 1 roku obserwacji

Oceniane parametry	Współczynnik korelacji	R^2	P-wartość
Zmiana EQ-5D i zmiana DAS 28	-0,47	0,22	<0,0001

Oceniane parametry	Współczynnik korelacji	R^2	P-wartość
Średnia wartość EQ-5D i DAS 28	-0.26	0.07	<0.0001

Gaujoux-Viala 2011

W badaniu *Gaujoux-Viala 2011* wzięło udział 813 pacjentów cierpiących na reumatoidalne zapalenie stawów. Celem badania było porównanie kwestionariusza EQ-5D i SF-6D oraz zbadanie ich relacji ze zmiennymi klinicznymi. Wynik kwestionariusza EQ-5D wyniósł średnio 0,52±0,31. W poniższych tabelach przedstawiono szacowane wartości EQ-5D w poszczególnych stanach aktywności choroby według DAS 28 oraz współczynnik korelacji dla tych przedziałów.

Tabela 67.
Zależność między jakością życia, a stopniem zaawansowania choroby w badaniu Gaujoux-Viala 2011

DAS 28	EQ-5D
0-3,2	0,646
3,2-5,1	0,611
>5,1	0,400

Tabela 68.
Wartość współczynnika korelacji Spearmana w badaniu Gaujoux-Viala 2011

Czas	Współczynnik korelacji EQ-5D / DAS 28
Początek badania (baseline)	-0,42
6 miesięcy	-0,43
12 miesięcy	-0,50
18 miesięcy	-0,50
24 miesiące	-0,48

Salaffi 2011

W badaniu *Salaffi 2011* wzięło udział 583 pacjentów (435 kobiet i 148 mężczyzn) cierpiących na reumatoidalne zapalenie stawów. Cel badania był identyczny do publikacji *Gaujoux-Viala*

2011. Średni wynik kwestionariusza EQ-5D wyniósł 0,4734. Szczegółowe wyniki przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 69.
Jakość życia w zależności od stopnia aktywności choroby.

Wartości	EQ-5D	DAS 28
Wartość najniższa	0,1305	2,1500
Wartość najwyższa	0,8584	8,1800
Średnia	0,4734	4,6476

W wyniku badań obliczono współczynnik korelacji Spearmana który został przedstawiony w poniższej tabeli.

Tabela 70.
Współczynnik korelacji Spearmana dla EQ-5D względem DAS 28.

Wskaźnik	Współczynnik korelacji Spearmana	Wartość P
EQ-5D / DAS 28	-0,478	<0,001

Standfield 2010

W badaniu *Standfield 2010* wzięło udział 170 pacjentów powyżej 18 roku życia z 4 ośrodków w Australii cierpiących na reumatoidalne zapalenie stawów, którzy uczestniczyli w spotkaniach klinicznych. Pacjenci wykonali kwestionariusze: HAQ, HUI3 i EQ-5D. Korelacja Spearmana, prosta analiza liniowa, wielokrotna i analiza regresyjna zostały użyte do zbadania relacji między HUI3, a EQ-5D. Obliczono współczynnik korelacji dla DAS 28 i EQ-5D. Przedstawiono także wartość wskaźnika R^2 dla regresji liniowej jednakże nie przedstawiono oszacowań parametrów. Średni wynik EQ-5D w badaniu wyniósł 0,64 (dla kobiet 0,63; a dla mężczyzn 0,67). Średni wynik DAS 28 był na poziomie 3,4 (dla kobiet wyniósł 3,5; a dla mężczyzn 3,3). Dane te zostały przedstawione również w tabelach poniżej.

Tabela 71.
Stopień zaawansowania choroby i wyniki użyteczności u australijskich pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów.

Miara	Mężczyźni	Kobiety	Całość
DAS 28	3,3	3,5	3,4
EQ-5D	0,67	0,63	0,64

Tabela 72.
Wyniki korelacji Spearmana i analizy regresji liniowej dla kosztów logarytmicznych u australijskich pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów.

Miara	Liczba pacjentów	Korelacja Spearmana	
		ρ	*P*
DAS 28	166	0,103	0,187
EQ-5D	169	-0,476	<0,001

Tabela 73.
Wyniki korelacji Spearmana i analizy regresji liniowej dla EQ-5D oraz DAS 28 u australijskich pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów.

Miara	Liczba pacjentów	Korelacja Spearmana	
		ρ	*P*
EQ-5D / DAS 28	165	-0,235	0,002

Kim 2016

W badaniu *Kim 2016* wzięło udział 3557 chorych na reumatoidalne zapalenie stawów, z czego 85,7% to kobiety. Badanie przeprowadzono w populacji chorych na reumatoidalne zapalenie stawów w Korei. Celem badania było opracowanie modelu który by pozwolił ocenić wpływ HAQ-DI, VAS oraz DAS 28 na wartość kwestionariusza EQ-5D. Średni wynik EQ-5D w tej publikacji wynosi 0,62. W poniższych tabelach przedstawiono wyniki modeli regresji.

Tabela 74.
Wyniki modeli regresji z zestawu danych modelowych (model OLS)

Model	Wersja 1	Wersja 2	Wersja 3	Wersja 4
Stała	0,87	0,96	0,93	0,95
HAQ-DI	-0,28	-0,24	-0,22	-0,21
DAS 28-CRP	n.d.	-0,04	n.d.	-0,01
Pain VAS/100	n.d.	n.d.	-0,26	-0,24

Tabela 75.
Wyniki modeli regresji z zestawu danych modelowych (model Tobit)

Model	Wersja 1	Wersja 2	Wersja 3	Wersja 4
Stała	0,92	1,04	0,98	1,02
HAQ-DI	-0,31	-0,26	-0,24	-0,23
DAS 28-CRP	n.d.	-0,05	n.d.	-0,02
Pain VAS/100	n.d.	n.d.	-0,32	-0,28

Tabela 76.
Wyniki modeli regresji z zestawu danych modelowych (model TPM)

Model	Wersja 1	Wersja 2	Wersja 3	Wersja 4
Stała	0,80	0,87	0,85	0,87
HAQ-DI	-0,23	-0,21	-0,19	-0,19
DAS 28-CRP	n.d.	-0,03	n.d.	-0,01
Pain VAS/100	n.d.	n.d.	-0,20	-0,19

Inotai 2011

Badanie *Inotai 2011* zostało przeprowadzone w jednostce reumatologicznej w Budapeszcie od kwietnia do lipca w 2009. roku. Wzięło w nim udział 253 pacjentów, byli oni podzieleni na dwie grupy. Celem badania było porównanie użyteczności oraz jakości życia chorych w dwóch grupach: leczonych lekami biologicznymi oraz nieleczonych biologicznie. Między innymi w badaniu został przedstawiony współczynnik korelacji Pearsona dla EQ-5D i DAS 28. Umiarkowaną korelację (współczynnik korelacji w przedziale od 0,2 do 0,7) we wszystkich przypadkach obserwowano na poziomie istotności 0,01. Wyniki z badania zostały porównane z wynikami innych badań. Wartości współczynnika korelacji Pearsona zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 77.
Wartości korelacji Pearsona r między ogólnymi miarami jakości życia związanymi z chorobą a aktywnością choroby

Miara	Inotai 2011 (badanie)	Pentek 2008 (wartość z badania przedstawiona w publikacji Inotai 2011)
EQ-5D / DAS 28	-0,523	-0,494

Hoshi 2015

Badanie *Hoshi 2015* odbyło się w październiku 2007 roku, wzięło w nim udział 5043 osób z Japonii cierpiących na reumatoidalne zapalenie stawów (84% to były kobiety), średni wiek pacjentów wyniósł 60 lat. Średni wynik DAS 28 był na poziomie 3,3, a wynik kwestionariusza EQ-5D wyniósł 0,76 ± 0,18. Celem badania było wyznaczenie zależności pomiędzy EQ-5D oraz DAS 28. W poniższej tabeli przedstawiono wyniki badania dotyczące zależności pomiędzy EQ-5D i DAS 28 w poszczególnych stanach aktywności choroby.

Tabela 78.
Punkty charakterystyki bazowej i korelacji pomiędzy EQ-5D i DAS 28.

DAS 28	EQ-5D
0 - 2,6	0,87 ± 0,15
2,7-3,2	0,79 ±0,16
3,3-5,1	0,69 ± 0,15
5,1<	0,57 ±0,12

Adams 2010

W badaniu Adams 2010 wzięło udział 504 pacjentów cierpiących na reumatoidalne zapalenie stawów i łuszczycowe zapalenie stawów, wśród których 345 chorych na RZS. Celem badania była między innym ocena zależności pomiędzy kwestionariuszem EQ-5D oraz wskaźnikiem aktywności choroby DAS 28. Średni wynik EQ-5D oraz DAS 28 dla pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów w publikacji wynosi odpowiednio 0,43 oraz 5,39. W poniższej tabeli przedstawiono dane pacjentów na początku badania.

Tabela 79.
Dane pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów (RA) na początku terapii.

Charakterystyka	Wartość (SD)
Liczba kobiet	245
Wiek	54 (12,9)
DAS 28	5,39 (1,18)
EQ-5D	0,43 (0,32)

W badaniu obliczono równanie regresji dla wskaźnika aktywności choroby DAS. Wyniki są przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 80.
Równania regresji dla wskaźnika aktywności choroby (DAS) w reumatoidalnym zapaleniu stawów (RA).

Wskaźnik	EQ5D index
Stała	0,887
DAS 28	-0,084

Linde 2013

W badaniu Linde 2013 wzięło udział 315 pacjentów cierpiących na reumatoidalne zapalenie stawów wśród których 77% to kobiety, średni wiek których wynosił 55 lat, a średni czas trwania choroby 10 lat. W publikacji obserwowano zmiany EQ-5D oraz DAS 28 po 3, 6 oraz 12 miesiącach. Średni wynik DAS 28 wynosił 4,9, a EQ-5D był na poziomie 0,60. W poniższej tabeli przedstawiono wyniki obserwacji.

Tabela 81.
Wartości EQ-5D i DAS 28 dla populacji badania na początku badania, 3 miesiące, 6 miesięcy i 1 rok.

Wskaźniki	Początek	3 miesiące	6 miesięcy	12 miesięcy
EQ-5D	0,60	0, 71	0,72	0,73
DAS 28	4,9	3,2	3,1	3,1

Tabela 82.
Wartości EQ-5D i DAS 28 na początku badania, 3 miesiące, 6 miesięcy i 1 rok dla wszystkich pacjentów wchodzących do badania z wymianą brakujących danych na dane z ostatniej obserwacji (APPENDIX)

Wskaźniki	Początek	3 miesiące	6 miesięcy	12 miesięcy
EQ-5D	0,59	0,67	0,68	0,70
DAS 28	5	3,9	3,7	3,5

Kontodimopoulos 2012

W badaniu Kontodimopoulos 2012 wzięło udział 120 pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów wśród których 60% były kobiety, średni wiek wyniósł 59 lat. Celem badania była ocena zależności pomiędzy EQ-5D i DAS 28 za pomocą równoległej obserwacji zmian tych wartości w czasie. Został przeprowadzony kwestionariusz oceny stanu zdrowia (MHAQ) i EQ-5D na początku badania oraz po 3, 6 i 12 miesiącach po zabiegu. Wyniki badania przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 83.
Wartości EQ-5D i DAS 28 na początku badania, 3 miesiące, 6 miesięcy i 1 rok.

Okres obserwacji	DAS 28			EQ-5D		
	Średnia	95%CI	Mediana	Średnia	95%CI	Mediana
Początek	4,096	3,873–4,320	3,450	0,455	0,404–0,506	0,516
3 miesiąc	3,702	3,494–3,910	3,200	0,573	0,531–0,615	0,620
6 miesiąc	3,255	3,057–3,453	2,800	0,662	0,628–0,697	0,689
12 miesiąc	2,777	2,598–2,956	2,500	0,717	0,690–0,744	0,725

Linde 2010

W badaniu Linde 2010 porównano dane EQ-5D 3156 pacjentów cierpiących na reumatoidalne zapalenie stawów z 11 ośrodków klinicznych w Danii. Celem badania było porównanie zależności pomiędzy EQ-5D oraz DAS 28. W badaniu określono odpowiednią wartość EQ-5D w zależności od stanu chorego (remisja, niska, umiarkowana lub wysoka aktywność) według wskaźnika DAS 28. Wyniki przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 84.
Wyniki EQ-5D dla pacjentów z RZS pogrupowane według aktywności choroby przy użyciu DAS 28 dla kobiet.

DAS 28	Remisja	Niska aktywność choroby	Umiarkowana aktywność choroby	Wysoka aktywność choroby
EQ-5D	0,80	0,72	0,66	0,47

Tabela 85.
Wyniki EQ-5D dla pacjentów z RZS pogrupowane według aktywności choroby przy użyciu DAS 28 dla mężczyzn.

DAS 28	Remisja	Niska aktywność choroby	Umiarkowana aktywność choroby	Wysoka aktywność choroby
EQ-5D	0,82	0,74	0,68	0,60

Nair 2016

W badaniu Nair 2016 wzięło udział 274 pacjentów cierpiących na reumatoidalne zapalenie stawów, którzy zaczęli leczenie lekami biologicznymi. Celem badania było między innymi obliczenie równania regresji dla EQ-5D oraz DAS 28 na podstawie pomiarów obu wartości w tym samym czasie. Charakterystyka pacjentów przedstawiona w poniższej tabeli.

Tabela 86.
Charakterystyka pacjentów w dwóch podgrupach na początku badania.

Pomiar	Test kohortowy	Kohorta walidacyjna	Wartość P
EQ-5D	0,72	0,74	0,67
DAS 28	4,4	4,1	0,20

Obliczone parametry modelu regresji przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 87.
Parametry równania regresji dla szacowania wartości EQ-5D.

Pomiar	Test kohortowy	Wartość P	95% CI
Stała	0,875	0,000	0,819, 0,929
DAS 28	-0,041	0,000	-0,055, -0,026

Alemao 2016

W badaniu Alemao 2016 wzięli udział 1297 pacjentów (82,3% kobiet) cierpiących na reumatoidalne zapalenie stawów. Badanie jest identyczne do wyżej opisanej publikacji *Linde 2010,* jego celem było określenie wartości EQ-5D dla poszczególnych stanów aktywności choroby według DAS 28. Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 88.
Wyniki EQ-5D według aktywności choroby przy użyciu DAS 28

Stopień aktywności choroby	1 rok	2 rok	3 rok	4 rok	5 rok
Remisja	0,85	0,84	0,85	0,84	0,86
Niski wskaźnik aktywności choroby	0,82	0,83	0,80	0,80	0,80
Umiarkowany wskaźnik aktywności choroby	0,78	0,76	0,76	0,76	0,79
Wysoki wskaźnik aktywności choroby	0,73	0,72	0,68	0,69	0,71

Bae 2016

W publikacji *Bae 2016* wykorzystane zostały jednowymiarowe i wielowymiarowe analizy regresji liniowej w celu określenia związków pomiędzy charakterystyką pacjentów a ich wynikami. Należały do nich między innymi wyniki kwestionariusza EQ-5D w zależności od wartości wskaźnika DAS 28 z podziałem na DAS 28-CRP (białko C-reaktywne) oraz DAS 28-ESR (wskaźnik sedymentacji erytrocytów). Średni wynik kwestionariusza EQ-5D wyniósł 0,60±0,28. Dokładne zestawienie zebrano w postaci tabel.

Tabela 89.
Zależność między jakością życia, a stopniem zaawansowania choroby – białko C-reaktywne

DAS 28-CRP	EQ-5D
0-3,2	0,70±0,25
3,2-5,1	0,40±0,32
>5,1	0,30±0,35

Tabela 90.
Zależność między jakością życia, a stopniem zaawansowania choroby – wskaźnik sedymentacji erytrocytów

DAS 28-ESR	EQ-5D
0-3,2	0,70±0,22
3,2-5,1	0,50±0,28
>5,1	0,40±0,35

Zestawiono również wyniki jednowymiarowej i wielowymiarowej analizy regresji dla zmiennej DAS 28-ESR (wskaźnik sedymentacji erytrocytów) w sytuacji gdy zmienną objaśnianą jest jakość życia wyznaczona na podstawie kwestionariusza EQ-5D.

Tabela 91.
Jednowymiarowa i wielowymiarowa analiza wskaźnika aktywności choroby z jakością życia

DAS 28-ESR	Jednowymiarowa		Wielowymiarowa	
	β (95% CI)	Wartość P	*β* (95% CI)	Wartość P
0-3,2	Ref.		Ref.	
3,2-5,1	-0,20 (-0.22, -0,17)	< 0,0001	-0,17 (-0,20, -0,15)	< 0,0001
>5,1	-0,36 (-0,41, -0,30)	< 0,0001	-0,31 (-0,36, -0,25)	< 0,0001

Na podstawie wyników stwierdzono, iż wzrastająca wartość DAS była jednym z głównych czynników przyczyniających się do obniżenia wartości wynikowych nie tylko kwestionariusza EQ-5D ale również pozostałych zmiennych charakteryzujących pacjentów.

Hattori 2018

Wyniki badania *Hattori 2018* zostały opracowane na podstawie danych dotyczących 1005 japońskich pacjentów chorych na reumatoidalne zapalenie stawów. Przeprowadzono wielokrotną analizę regresji liniowej w celu określenia wpływu zmiennych na wynik kwestionariusza EQ-5D oraz punkty na Skali Depresji i Lęku. W tym celu obliczono również współczynniki korelacji Pearsona. Średnia wartość EQ-5D wyniosła 0,74±0,20. Współczynnik korelacji Pearsona dla zmiennych DAS 28-CRP (białko C-reaktywne) oraz jakość życia wyznaczona na podstawie kwestionariusza EQ-5D u pacjentów chorych na reumatoidalne zapalenie stawów wyniósł -0,576. Na podstawie tej wartości określono, że wynik kwestionariusza EQ-5D jest umiarkowanie skorelowany ze zmienną DAS 28-CRP. W tabeli

zaprezentowano natomiast wynik wielokrotnej analizy regresji liniowej, gdzie zmienną endogeniczną jest EQ-5D.

Tabela 92.
Wynik wielokrotnej analizy regresji liniowej dla zmiennych powiązanych z EQ-5D

Zmienna zależna	*β standaryzowane*	95% CI	P-wartość
HAQ-DI	-0,533	-0,137, -0,113	<0,0001
Pain-VAS	-0,128	-0,017, -0,006	<0,0001
HADS-T	-0,142	-0,006, -0,003	<0,0001
DAS 28-CRP	-0,187	-0,046, -0,021	<0,0001
Stosowanie prednizolonu	-0,056	-0,042, -0,005	<0,05

Na podstawie wyniku wielokrotnej analizy regresji liniowej stwierdzono, iż zmienna DAS 28-CRP należy do grupy zmiennych, które niezależnie wpływają na wynik kwestionariusza EQ-5D.

Fukuda 2013

Badanie *Fukuda 2013* obejmowało 385 chorych na reumatoidalne zapalenie stawów. Dotyczyło głównie weryfikacji hipotezy czy niski wskaźnik masy ciała pogarsza jakość życia chorych na RZS. Parametry, które były brane pod uwagę to wartość EQ-5D, japońska wersja kwestionariusza HAQ, wskaźnik masy ciała, obszar mięśni ramion oraz wskaźniki kliniczne. W tabeli przedstawiono wartości dla zmiennej DAS 28 oraz wynik kwestionariusza EQ-5D w zależności od wskaźnika masy ciała.

Tabela 93.
Wynik EQ-5D i DAS 28 w zależności od wskaźnika masy ciała

Zmienna	Niski wskaźnik masy ciała	Prawidłowy wskaźnik masy ciała	Wysoki wskaźnik masy ciała
DAS 28	3,66	3,42	3,61

Zmienna	Niski wskaźnik masy ciała	Prawidłowy wskaźnik masy ciała	Wysoki wskaźnik masy ciała
EQ-5D	0,67	0,73	0,71

Wyniki wskazują, iż jakość życia chorych obliczona na podstawie kwestionariusza EQ-5D w grupie pacjentów o niskim wskaźniku masy ciała była statystycznie istotnie niższa niż u chorych na RZS posiadających prawidłowy wskaźnik masy ciała.

Wykorzystano również wielokrotną analizę regresji dla zmiennych japońska wersja kwestionariusza HAQ (JHAQ) oraz wynik kwestionariusza EQ-5D ze wskaźnikami żywieniowymi i klinicznymi jako zmiennymi niezależnymi. Wyniki wielokrotnej analizy regresji dla zmiennej objaśnianej EQ-5D zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 94.
Wynik wielokrotnej analizy regresji dla zmiennej objaśnianej ln (2 - EQ-5D)

Zmienna niezależna	Oszacowanie	*β*	P-wartość
DAS 28	0,0795	0,5601	<0,0001
RA duration	0,0028	0,1510	0,0005
%AMA	-0,1332	-0,1383	0,0016
CRP	-0,0012	-0,1145	0,0170
%TSF	-0,269	-0,0767	0,0664

Jedną ze zmiennych tworzących model regresji gdzie zmienną objaśnianą była wartość ln (2 - EQ-5D) była zmienna DAS 28. Jej wartość prawdopodobieństwa testowego wyniosła mniej niż 0,0001. W wyniku skonstruowanego modelu określono, iż istnieje związek miedzy zmienną DAS 28 a wynikiem kwestionariusza EQ-5D.

Bechman 2018

W publikacji *Bechman 2018* oceniano wpływ wzrostu aktywności choroby rozumiany jako wzrost wskaźnika DAS 28 o więcej niż 1,2 w przypadku chorych na reumatoidalne zapalenie

stawów z niską aktywnością choroby oraz o więcej niż 0,6 w przypadku chorych z umiarkowaną bądź wysoką aktywnością choroby na wyniki kliniczne, w tym wartość wskaźnika EQ-5D. Na podstawie skonstruowanego modelu określono, iż między wskaźnikami DAS 28 oraz EQ-5D występuje zależność. Ponadto dokonano porównania wyników klinicznych u chorych, u których po roku leczenia nastąpiła zmiana stopnia aktywności choroby z tymi, u których do takiej zmiany nie doszło. Stwierdzono, iż zwiększenie stopnia aktywności choroby wiąże się ze zmniejszeniem wartości wskaźnika EQ-5D.

Ze względu na fakt, iż w publikacji *Bechman 2018* przedstawiono jedynie wartość EQ-5D w początkowej charakterystyce chorych (niska aktywność choroby), która wyniosła 0,76 oraz ze względu na odnalezienie innych badań lepiej pasujących do modelu, informacje zawarte w *Bechman 2018* nie zostały wzięte pod uwagę podczas modelowania.

16.5. Dodatkowe obliczenia na podstawie badań do oceny jakości życia

W niektórych grupach badań zostały dokonane dodatkowe obliczenia w celu opracowania modelu regresyjnego. Kolejne dwa rozdziały zawierają szczegółowy opis wykonanych czynności.

Badania, w których przedstawiono współczynniki korelacji pomiędzy EQ-5D i DAS 28

W badaniach przedstawiających wartości współczynnika korelacji pomiędzy EQ-5D i DAS 28, w celu obliczenia optymalnej wartości współczynnika kierunkowego prostej *b* (nachylenie) korzystając ze wzoru dokonano następujących obliczeń:

$$b = corr_{EQ5D,DAS28} \frac{\sigma_{EQ5D}}{\sigma_{DAS28}}$$

Gdzie:

$corr_{EQ5D,DAS28}$ – współczynnik korelacji,
σ_{EQ5D} – odchylenie standardowe EQ-5D,
σ_{DAS28} – odchylenie standardowe DAS 28.

Wyniki obliczeń dla poszczególnych badań zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 95.
Szacowanie wpływu DAS 28 na EQ-5D na podstawie współczynnika korelacji

Publikacja	SD EQ-5D	SD DAS 28	Współczynnik korelacji	Estymowana zmiana EQ-5D pod wpływem DAS 28
Ariza-Ariza 2006	0,350	1,500	-0,470	-0,110
Intoai 2011	0,330	1,400	-0,494	-0,116
Intoai 2011	0,350	1,600	-0,523	-0,114
Gaujouxviala 2011	0,306	1,310	-0,420	-0,098
Stanfield 2010	0,270	1,500	-0,235	-0,042
Salaffi 2011	0,128	1,045	-0,478	-0,059
Hattori 2018*	0,200	1,100	-0,576	-0,105
Średnia	n.d.	n.d.	n.d.	-0,092

* w przypadku publikacji Hattori 2018 zmienną korelowaną z EQ-5D była zmienna DAS 28-CRP

Należy podkreślić, że korzystając z tej metody można uzyskać jedynie niekompletny model regresji liniowej EQ-5D w zależności jednej zmiennej objaśniającej. Nie jest możliwe oszacowanie wartości stałej, tzn. wartości EQ-5D w przypadku gdy DAS 28 wynosi 0, jak również oceny dopasowania modelu za pomocą R^2.

Badania, w których dokonano równoległych w czasie pomiarów EQ-5D oraz DAS 28

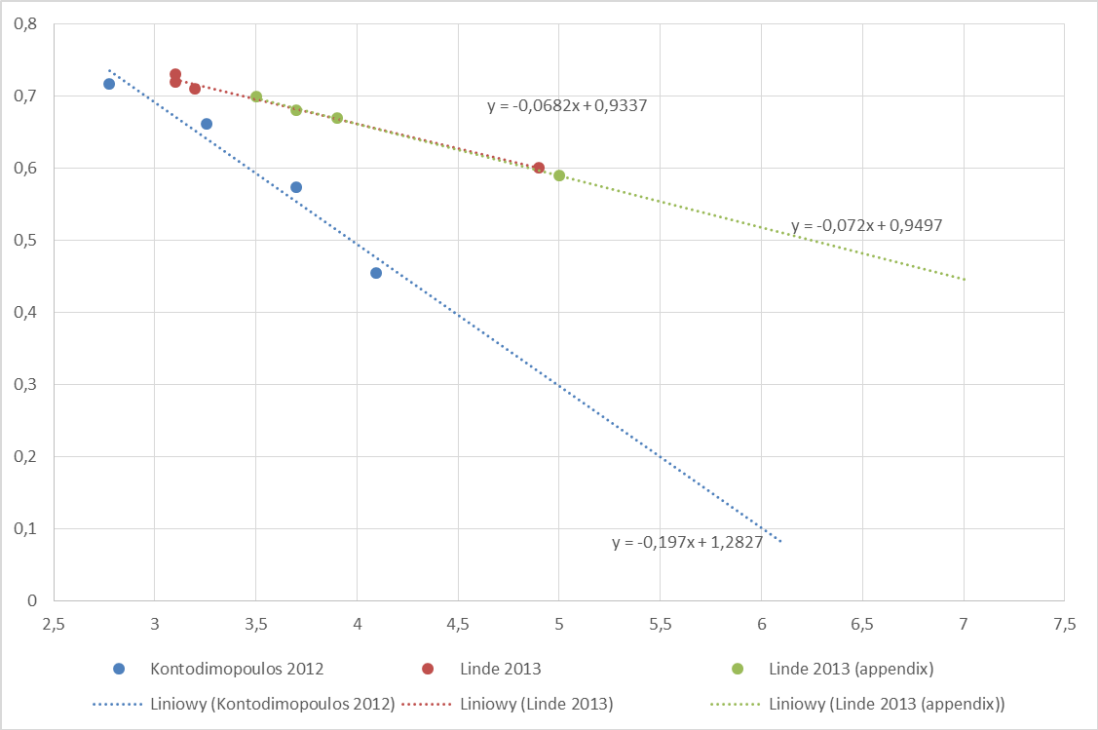
W badaniach, w których dokonano równoległych pomiarów jakości życia według EQ-5D oraz stopnia aktywności choroby według DAS 28, dokonano dopasowania linii prostej do danych empirycznych. Wybór danej metody jest uzasadniony tym, że w większości badań oceniających zależność między EQ-5D oraz DAS 28 stwierdzono istnienie korelacji liniowej pomiędzy tymi dwoma zmiennymi (patrz Tabela 95), a więc można uznać, że dopasowanie krzywej prostej będzie optymalnym wyborem.

Dla poszczególnych badań wybrano następujące równania krzywej prostej:

$$y = -0,0682x + 0,9337$$
$$y = -0,072x + 0,9497$$
$$y = -0,197x + 1,2827$$

Na poniższym rysunku przedstawiono graficznie dopasowanie linii prostej do danych z badań.

Rysunek 18.
Jakość życia na podstawie równoległych pomiarów



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

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

16.6.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych

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

Kryteria włączenia badań:

- **populacja**: chorzy na reumatoidalne zapalenie stawów o umiarkowanej lub ciężkiej aktywności po niepowodzeniu co najmniej dwóch leków modyfikujących przebieg choroby;
- **interwencja**: tocilizumab;
- **komparatory**: csDMARD (ang. conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs – konwencjonalne, syntetyczne leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby) tj. metotreksat, sulfasalazyna, leflunomid i chlorochina (stosowane w monoterapii lub w terapii skojarzonej z innymi csDMARD); adalimumab (ADA);
- **metodyka**: analizy ekonomiczne (analizy kosztów-efektywności, analizy kosztów-użyteczności, analizy minimalizacji kosztów, analizy wpływu na budżet).

Kryteria wykluczenia badań:

- **populacja**: niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia;
- **interwencja**: inna niż wyżej wymieniona;
- **komparatory**: inne niż wyżej wymienione;
- **metodyka**: niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, opracowania poglądowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski.

16.6.2. Strategia wyszukiwania

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

Tabela 96.
Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych

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

Data ostatniego wyszukiwania: 20.11.2018

Dodatkowo, w analizie przeszukano bazy *Cochrane Library*. Do odnalezienia innych analiz ekonomicznych, zastosowano identyczną strategię wyszukiwania.

Tabela 97.
Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Cochrane wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych

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

Data ostatniego wyszukiwania: 21.11.2018

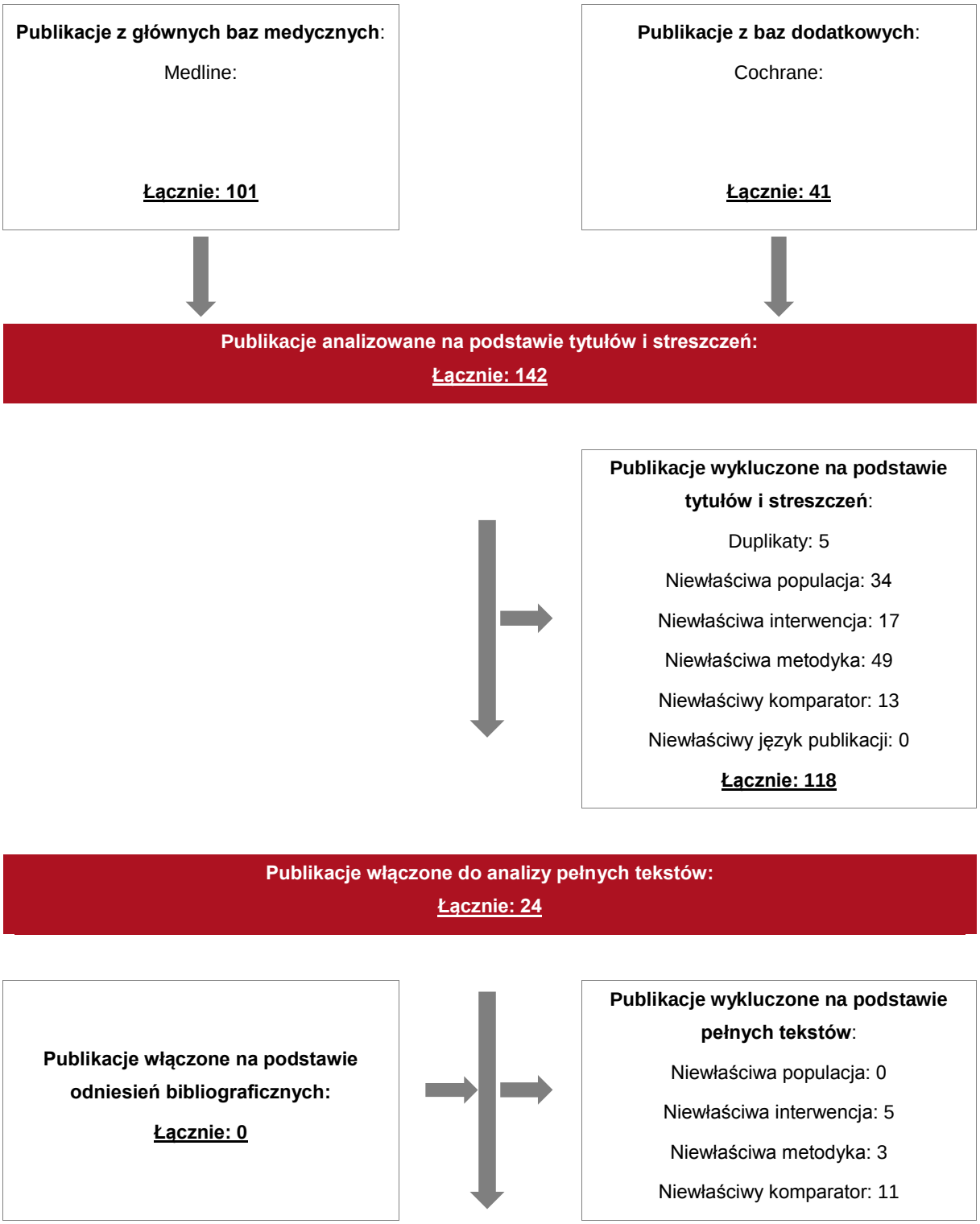
Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych, wykonanych w kraju lub za granicą, dotyczących wskazanego problemu zdrowotnego oraz opłacalności stosowania ocenianej interwencji względem zdefiniowanego komparatora.

16.6.3. Selekcja badań

Odnalezione publikacje zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków (KM, ML). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka (DŁ) na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 16.6.1.

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

Rysunek 19.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą



	Duplikaty: 0 **Łącznie: 19**

Włączone analizy ekonomiczne wykonane w Polsce lub za granicą: 5 **Łącznie: 5**

16.6.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 142 publikacje w formie tytułów i abstraktów, w tym:

- w bazie Medline odnaleziono 101 publikacji;
- w bazie Cochrane odnaleziono 41 publikacji.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 5 publikacji, prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych w omawianym problemie zdrowotnym.

16.6.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych

Ostatecznie, w pracy odnaleziono 5 innych analiz ekonomicznych, w których pokazane byłyby wyniki opłacalności stosowania tocilizumabu w omawianym wskazaniu.

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT, wyniki włączonych analiz ekonomicznych: *Stevenson 2016* [102], *Athanasakis 2015* [5], *Diamantopoulos 2012* [41], *Boyadzieva 2018* [11], *Wailoo 2014* [119] przedstawiono poniżej.

Dokument *Stevenson 2016* to systematyczny przegląd publikacji oceniających kosztową i kliniczną efektywność 7 biologicznych leków modyfikujących przebieg choroby (bDMARDs) w tym tocilizumabu w leczeniu chorych na RZS po niepowodzeniu leczenia standardowymi

lekami modyfikującymi przebieg choroby. W przeglądzie *Stevenson 2016* odnaleziono 1 publikację, która spełniała kryteria włączenia do przeglądu innych analiz ekonomicznych, jednocześnie została ona odnaleziona osobno w tym też przeglądzie. Publikacją tą jest *Diamantopoulos 2012* i została ona opisana odrębnie.

Celem analizy *Athanasakis 2015* była ocena efektywności kosztowej tocilizumabu jako pierwszej linii leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów. W analizie porównywano standardową ścieżkę leczenia tj. ADA+ETA → Palliative care z podobną ścieżką z tą różnicą, że leczenie w niej rozpoczynano od tocilizumabu. Sekwencja leczenia rozpoczynająca się od tocilizumabu osiągnęła o 0,98 wyższe QALY niż standardowe leczenie (9,08 vs 8,10) przy dodatkowym koszcie wynoszącym 27 442,51 EUR (132 733,78 EUR vs 105 291,27 EUR). Inkrementalny współczynnik efektywności kosztów wyniósł 27 974,28 EUR za 1 jednostkę QALY. Kwota ta jest niższa od progu opłacalności. Na podstawie wyników określono, iż tocilizumab można uznać za kosztowo efektywną alternatywę w leczeniu RZS. Publikacja ta została opisana w oparciu o abstrakt, gdyż nie odnaleziono pełnego tekstu. Na poziomie abstraktu wystąpił brak możliwości szczegółowej oceny populacji. Niemniej jednak postanowiono, iż analiza *Athanasakis 2015* zostanie włączona.

W publikacji *Diamantopoulos 2012* została przedstawiona analiza kosztów efektywności stosowania tocilizumabu z perspektywy płatnika publicznego we Włoszech. W modelu uwzględniono 5 sekwencji leczenia: 2 podstawowe i 3 alternatywne.

Sekwencje podstawowe:

- TOC+MTX → ADA+MTX → RIT+MTX → ABA+MTX → Palliative care;
- ETA+MTX → ADA+MTX → RIT+MTX → ABA+MTX → Palliative care;

Sekwencje alternatywne:

- ADA+MTX → ETA+MTX → RIT+MTX → ABA+MTX → Palliative care;
- INF+MTX → ETA+MTX → RIT+MTX → ABA+MTX → Palliative care;
- TOC+MTX → ETA+MTX → ADA+MTX → RIT+MTX → ABA+MTX → Palliative care;

Koszt sekwencji leczenia tocilizumabem wyniósł 141 100 EUR i był niższy od kosztu standardowego leczenia (ETA+MTX → ADA+MTX → RIT+MTX → ABA+MTX → Palliative care), który wyniósł 143 500 EUR. Chorzy na RZS stosujący tocilizumab uzyskali wyższe

QALY w porównaniu do chorych stosujących sekwencję leczenia ETA+MTX → ADA+MTX → RIT+MTX → ABA+MTX → Palliative care (9,8881 vs 9,3502). Tocilizumab w głównym porównaniu okazał się być technologią dominującą. Zamianę określonego biologicznego leku modyfikującego przebieg choroby na tocilizumab lub dodanie go do standardowej sekwencji leczenia uznano za kosztowo efektywną strategię w leczeniu chorych na RZS, u których wystąpiła niewłaściwa odpowiedź na leczenie tradycyjnymi lekami modyfikującymi przebieg choroby.

Celem analizy *Boyadzieva 2018* przeprowadzonej w Bułgarii była ocena efektywności kosztowej stosowania leków biologicznych w tym tocilizumabu w leczeniu chorych na reumatoidalne zapalenie stawów, którzy wcześniej byli leczeni metotreksatem i niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi lub metotreksatem i inną terapią modyfikującą przebieg choroby. W analizie wyznaczono koszt stosowania oraz efektywność m. in.: adalimumabu oraz tocilizumabu. Koszt stosowania TOC oraz jego efektywność wyniosły odpowiednio 25 878,50 EUR i 0,63. W przypadku ADA koszt oraz efektywność przyjęły odpowiednio wartości 24 119,20 EUR i 0,57. Wyniki dla TOC i ADA zostały zaczerpnięte z modelu drzewa decyzyjnego przedstawionego w publikacji *Boyadzieva 2018* na rycinie nr 1. Stosowanie TOC wiąże się z nieznacznie większymi kosztami, które są jednak rekompensowane uzyskaniem wyższej efektywności niż w przypadku ADA. Wyników publikacji *Boyadzieva 2018* nie odniesiono do wyników niniejszej analizy ze względu na brak przedstawienia dokładnej metodyki badania.

W publikacji *Wailoo 2014* oceniano kosztową efektywność stosowania leków biologicznych w tym tocilizumabu w leczeniu chorych z ciężką bądź z umiarkowaną do ciężkiej postacią reumatoidalnego zapalenia stawów po niepowodzeniu leczenia konwencjonalnymi lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby z perspektywy płatnika publicznego w Wielkiej Brytanii. Chorzy po niepowodzeniu terapii dwoma konwencjonalnymi lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby mieli do wyboru dwie ścieżki leczenia. Pierwsza z nich zakładała leczenie rytuksymabem i tocilizumabem bądź od razu tocilizumabem. Druga natomiast opierała się na kontynuacji leczenia za pomocą konwencjonalnych leków przeciwreumatycznych modyfikujących przebieg choroby. Na podstawie wyników analizy określono, iż inkrementalny koszt za 1 jednostkę QALY dla leków biologicznych był wyższy o 50 000 GBP w porównaniu ze strategią leczenia za pomocą cDMARDs niezależnie od nasilenia aktywności choroby. Leczenie za pomocą bDMARDs

uznano za strategię nieefektywną pod względem kosztów ze względu na fakt, iż koszty z nią związane przekraczają próg opłacalności w Anglii i Walii. Publikacja ta została opisana w oparciu o abstrakt, gdyż nie odnaleziono pełnego tekstu. Na poziomie abstraktu wystąpił brak możliwości indywidualnej oceny inkrementalnego kosztu za 1 jednostkę QALY dla poszczególnych leków biologicznych w związku z czym wyników z publikacji *Wailoo 2014* nie porównywano z niniejszą analizą. Niemniej jednak postanowiono, iż analiza ta zostanie włączona.

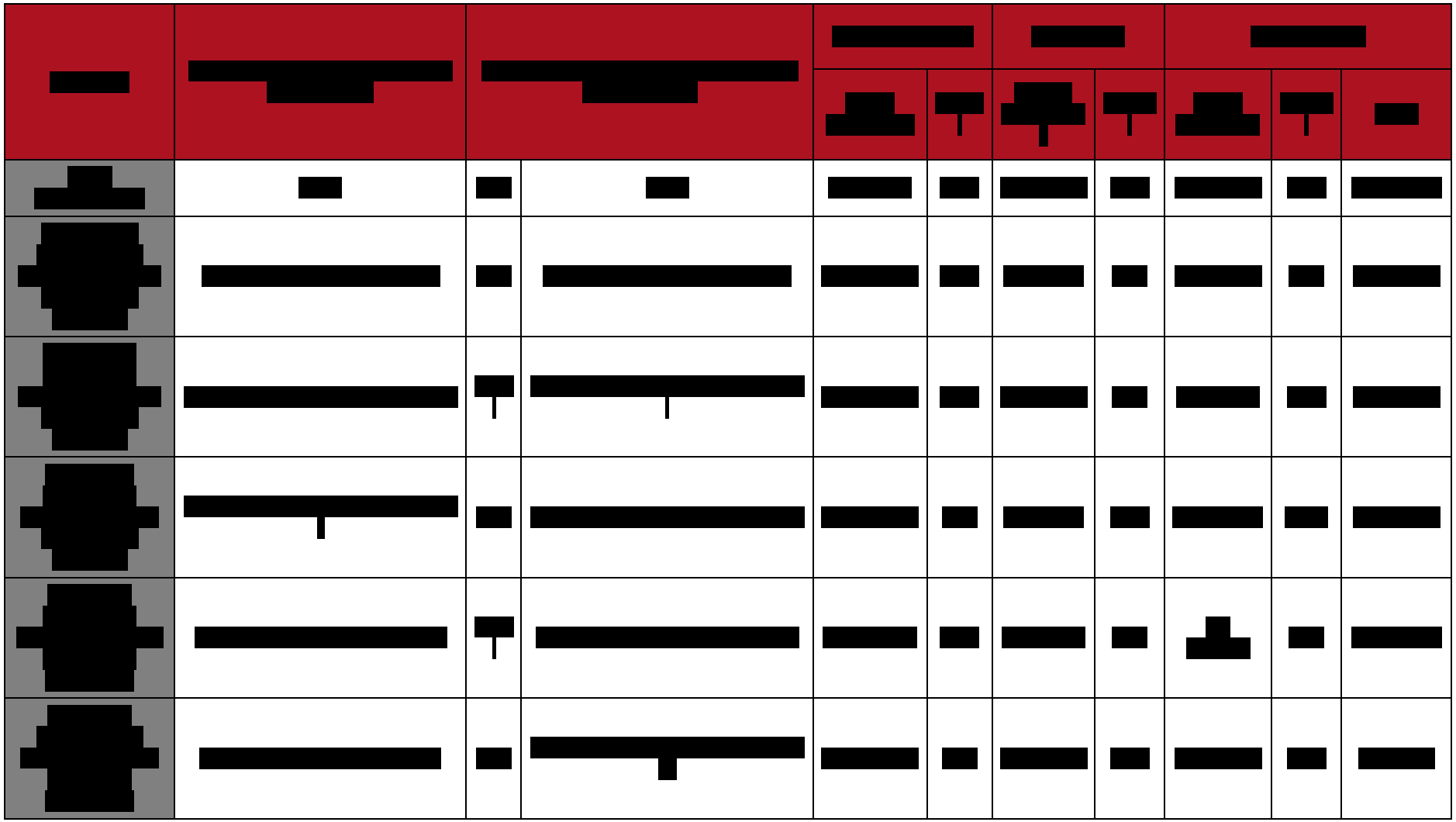
16.7. Uzasadnienie finansowania wnioskowanej technologii w ramach istniejącej grupy limitowej

Na podstawie art. 15 *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* należy stwierdzić, że lek *RoActemra®* jest obecnie refundowany w grupie limitowej *1106.0, Tocilizumab* [116]. Podstawą limitu w tej grupie jest lek *RoActemra®*, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol.po 10 ml.

16.8. Wyniki analiz wrażliwości i analiz progowych

[redacted]

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



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

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

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

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

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

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

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

[redacted]

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

[redacted]

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

[redacted]

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

[redacted]

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

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

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

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

[redacted]

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

[redacted]

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

[redacted]

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

[redacted]

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

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

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

[redacted]

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

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

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

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

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

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

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

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

[redacted]

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

[redacted]

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

[redacted]

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

[redacted]

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

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

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

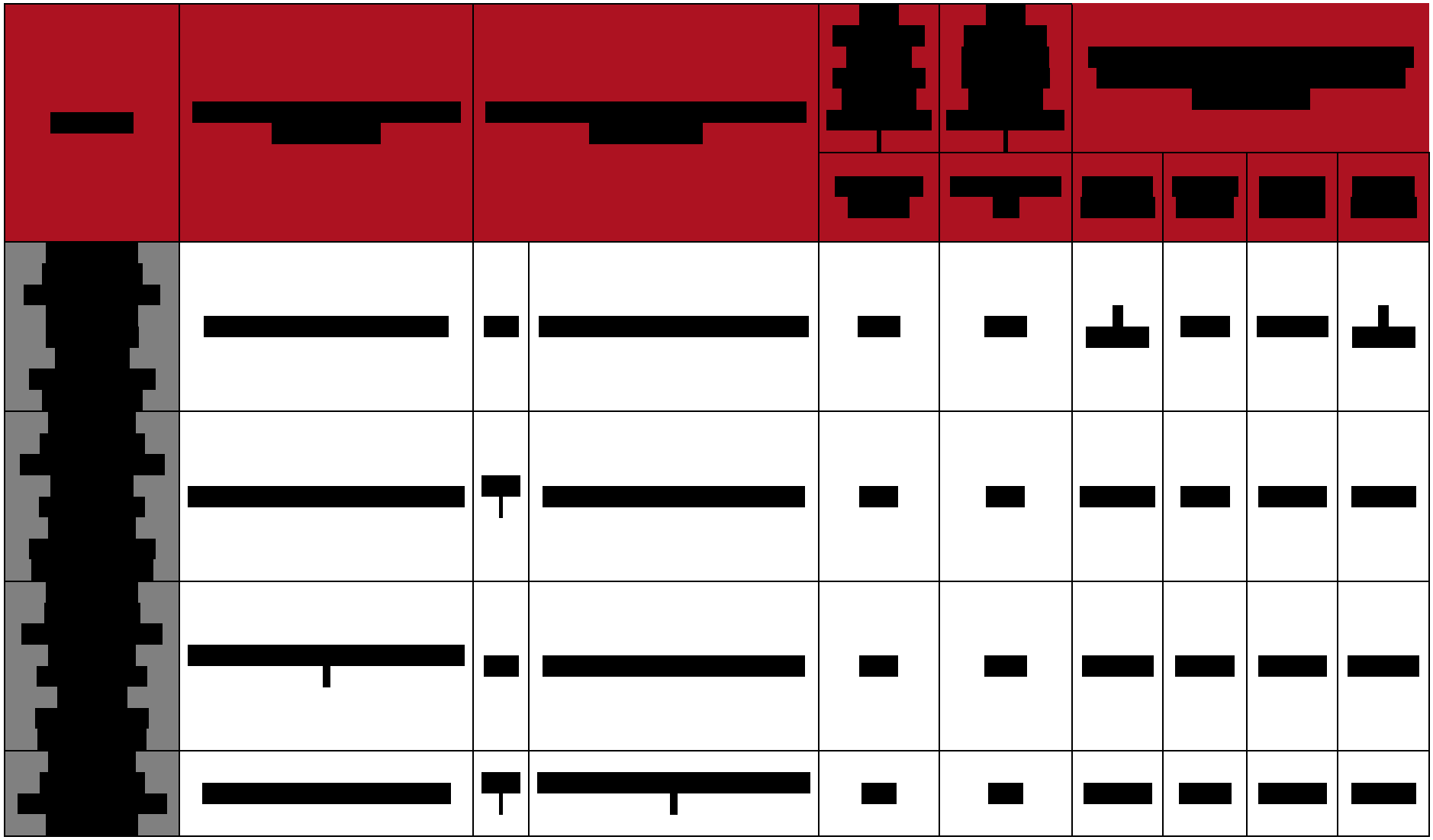
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]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

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

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

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

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



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

[redacted]

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

[redacted]

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

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

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

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

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

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

[redacted]

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

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

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

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

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

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

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

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

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

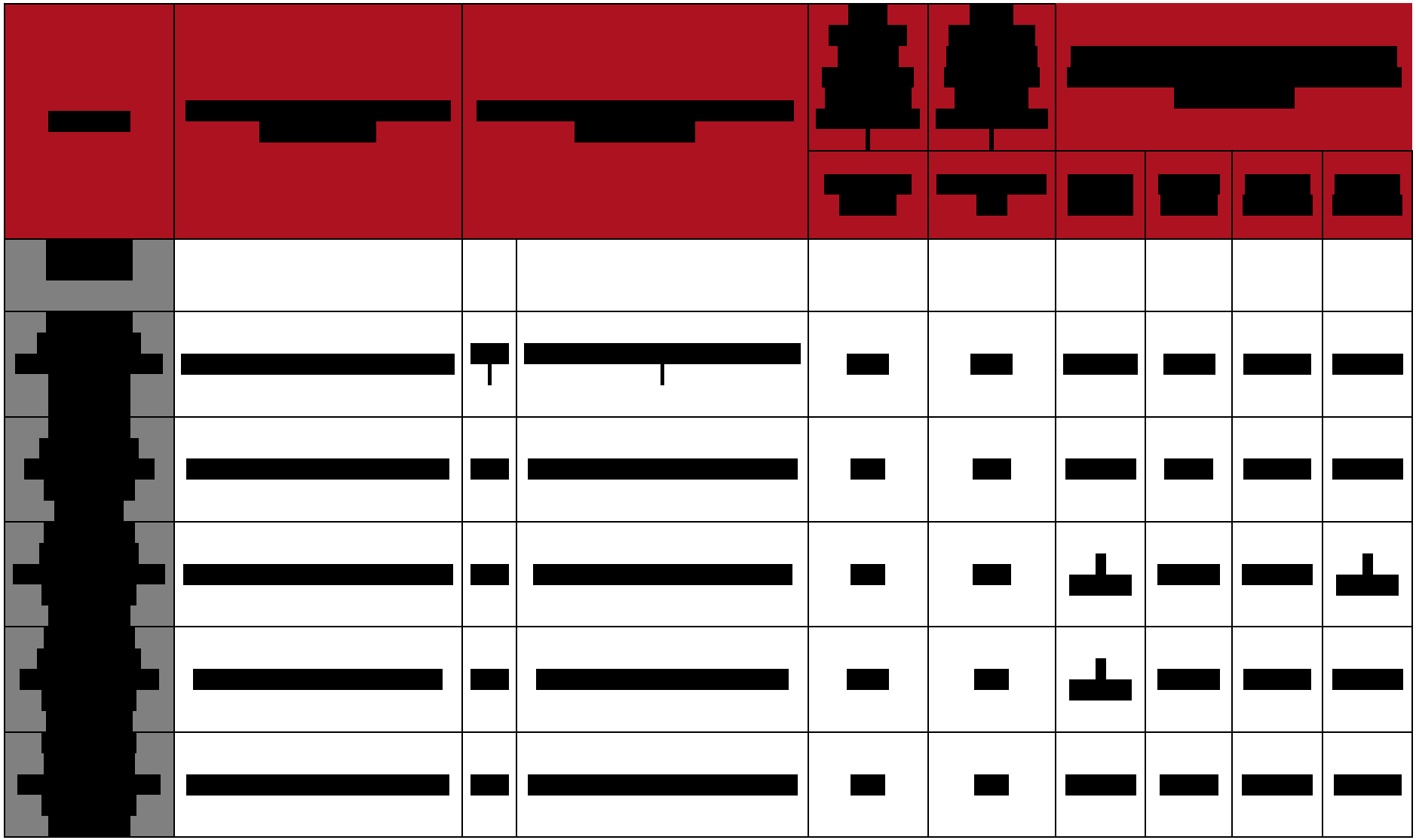
[redacted]	[redacted]	[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]			
[redacted]									
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]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

[redacted]

[redacted]

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

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



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

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

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

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

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

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

[redacted]

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

Tabela 114.
Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań*

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
1.	Analiza podstawowa analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 1. – rozdział 8.
2.	Analizę wrażliwości analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 10
3.	Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej:	TAK
3.1.	w populacji wskazanej we wniosku	TAK, rozdział 16.6
3.2.	w populacji szerszej niż wskazana we wniosku (dotyczy, jeżeli analizy ekonomiczne dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane)	n/d
4.	Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem: • oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii • oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii	TAK, rozdział 7, rozdział 6
5.	Oszacowanie kosztu uzyskania	n/d
5.1.	dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	TAK, rozdział 9.1
5.2.	dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	n/d

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
	(w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość)	
6.	Oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (lub koszt uzyskania dodatkowego roku życia) jest równy wysokości progu opłacalności	TAK, rozdział 12, rozdział 16.8
7.	Przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną)	n/d
7.1.	Przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero	n/d
8.	Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 *Ustawy o refundacji*, analiza ekonomiczna zawiera:	n/d
8.1.	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia	n/d
8.2.	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;	n/d
8.3.	kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.	n/d
9.	Zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-6. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 8

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
10.	Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-6. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 13
11.	Dokument elektroniczny umożliwiający:	n/d
11.1.	powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 4.-6. i 8.	TAK
11.2.	przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii	TAK
12.	Oszacowania użyteczności stanów zdrowia określono w oparciu o przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia, właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby	TAK, rozdział 16.4.
13.	Analiza wrażliwości zawiera:	n/d
13.1.	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w pkt 4.-6. i 8.	TAK, rozdział 10
13.2.	uzasadnienie wskazanych zakresów zmienności	TAK, rozdział 10
13.3.	oszacowania, o których mowa w pkt 4.-6., uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	TAK, rozdział 16.8, rozdział 11.
14.	Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	n/d
14.1.	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	TAK
14.2.	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	TAK
15.	Wszystkie oszacowania i kalkulacje przedstawiono w wariantach: - z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka),	TAK

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
	® bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	
16.	Oszacowania analizy ekonomicznej dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla tej analizy	TAK
17.	Oszacowania analizy przeprowadzono z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych (jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej przekracza rok)	TAK
18.	Przeglądy w analizie ekonomicznej wykonano z zastosowaniem przepisów wskazanych w § 4 ust. 3 pkt 3 i 4 *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań*	TAK

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

17. Spis tabel

Tabela 1. Parametry demograficzne 18

Tabela 2. Liczba pacjentów objętych programem lekowym B.33. *Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym* 23

Tabela 3. Szacunkowa liczba pacjentów z RZS objętych programem lekowym B.33 24

Tabela 4. Ścieżki leczenia uwzględnione w analizie ekonomicznej w ramieniu interwencji oraz w kolejnych liniach po BSC (wysoka aktywność) 26

Tabela 5. Ścieżki leczenia uwzględnione w analizie ekonomicznej w ramieniu dodatkowego komparatora 26

Tabela 6. Początkowa wartość DAS 28 w poszczególnych stanach w modelu 29

Tabela 7. Początkowa wartość DAS 28 w poszczególnych stanach w modelu (dodatkowy komparator) 29

Tabela 8. Łączna liczba pacjentów w badaniach 32

Tabela 9. Przeciętny efekt zdrowotny 33

Tabela 10. Obliczenia czasu stosowania TOC+csDMARDs w *Programie lekowym* 35

Tabela 11. Rozkład aktywności choroby po 3 miesiącach stosowania csDMARDs 36

Tabela 12. Prawdopodobieństwo zmiany stopnia aktywności choroby u chorych stosujących csDMARDs 37

Tabela 13. Parametry modelu wykorzystanego do modelowania aktywności choroby w ramieniu csDMARDs w długim okresie 38

Tabela 14. Parametryczne rozkłady prawdopodobieństwa 39

Tabela 15. Ocena prognozy ex-post. 40

Tabela 16. Wpływ DAS 28 na EQ-5D 44

Tabela 17. Wartość HAQ do oceny jakości życia 47

Tabela 18. Sposób oceny DAS 28 w poszczególnych badaniach do oceny jakości życia 49

Tabela 19. Użyteczności w stanach uwzględnionych w analizie podstawowej w ramieniu csDMARDs w przeliczeniu na cykl 51

Tabela 20. Użyteczności w stanach uwzględnionych w analizie podstawowej w ramieniu TOC+csDMARDs w przeliczeniu na cykl 51

Tabela 21. Użyteczności w stanach uwzględnionych w analizie podstawowej w ramieniu ADA+csDMARDs w przeliczeniu na cykl 52

Tabela 22. Wyniki walidacji wewnętrznej 54

Tabela 23. Charakterystyka kosztowa preparatu RoActemra® (PLN) 61

Tabela 24. Średni koszt tocilizumabu za mg i cykl leczenia (PLN) 62

Tabela 25. Charakterystyka kosztowa adalimumabu (PLN) 62

Tabela 26. Średni koszt adalimumabu za mg i cykl leczenia (PLN) 64

Tabela 27. Ceny csDMARDs w przeliczeniu na miligram (PLN) 64

Tabela 28. Ceny bDMARDs w przeliczeniu na miligram (PLN) 65

Tabela 29. Dawkowanie leków uwzględnione w analizie 66

Tabela 30. Koszt terapii csDMARDs w przeliczeniu na cykl 67

Tabela 31. Koszt terapii bDMARDs w przeliczeniu na cykl 68

Tabela 32. Koszt kwalifikacji do *Programu lekowego* 69

Tabela 33. Koszt monitorowania 71

Tabela 34. Koszt podania leków biologicznych 71

Tabela 35. Częstość występowania działań niepożądanych 72

Tabela 36. Średni koszt flukonazolu w leczeniu zakażeń w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej 74

Tabela 37. Koszt wankomycyny w leczeniu zakażeń w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej 75

Tabela 38. Koszt metronidazolu w leczeniu zakażeń w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej 76

Tabela 39. Średni koszt leczenia zakażeń w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej 76

Tabela 40. Średni koszt leczenia amoksycyliną 77

Tabela 41. Średni koszt leczenia acyklowirem 77

Tabela 42. Koszt leczenia loperamidem 79

Tabela 43. Koszt leczenia metoklopramidem 79

Tabela 44. Średni koszt leczenia prednizonem 80

Tabela 45. Koszt leczenia vitaglutamem 81

Tabela 46. Koszt leczenia paracetamolem 82

Tabela 47. Koszt leczenia salicylanem choliny 82

Tabela 48. Średni koszt leczenia omeprazolem 83

Tabela 49. Średni koszt leczenia pantoprazolem 84

Tabela 50. Koszt leczenia ranitydyną 84

Tabela 51. Średni koszt leczenia zapalenia błony śluzowej żołądka w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej 84

Tabela 52. Parametry modelu 86

Tabela 53. Lata życia skorygowane o jakość oraz koszty leczenia chorych w analizowanym wskazaniu 88

Tabela 54. Inkrementalne wartości QALY, kosztów oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności, w przyjętym horyzoncie czasowym 89

Tabela 55. Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania TOC+csDMARDs z csDMARDs 91

Tabela 56. Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania TOC+csDMARDs z ADA+csDMARDs 91

Tabela 57. Parametry użyte w analizie wrażliwości wraz z zakresem zmienności i źródłem danych 93

Tabela 58. Parametry rozkładów dla zmiennych uwzględnianych w wielokierunkowej analizie wrażliwości dla porównania TOC+csDMARDs vs csDMARDs 103

Tabela 59. Parametry rozkładów dla zmiennych uwzględnianych w wielokierunkowej analizie wrażliwości dla porównania TOC+csDMARDs vs ADA+csDMARDs 103

Tabela 60. Prawdopodobieństwo wylosowania ścieżek leczenia w *Programie lekowym* 105

Tabela 61. Porównanie wyników AWW oraz wyników analizy podstawowej dla porównania TOC+csDMARDs vs csDMARDs 105

Tabela 62. Porównanie wyników AWW oraz wyników analizy podstawowej dla porównania TOC+csDMARDs vs ADA+csDMARDs 105

Tabela 63. Porównanie DAS 28-ESR oraz DAS 28-CRP 117

Tabela 64. Efekty zdrowotne w odnalezionych badaniach 118

Tabela 65. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych 122

Tabela 66. Relacja między EQ-5D i DAS 28 u pacjentów po reumatoidalnym zapaleniu stawów po 1 roku obserwacji 125

Tabela 67. Zależność między jakością życia, a stopniem zaawansowania choroby w badaniu Gaujoux-Viala 2011.....125

Tabela 68. Wartość współczynnika korelacji Spearmana w badaniu Gaujoux-Viala 2011 ..125

Tabela 69. Jakość życia w zależności od stopnia aktywności choroby. 126

Tabela 70. Współczynnik korelacji Spearmana dla EQ-5D względem DAS 28. 126

Tabela 71. Stopień zaawansowania choroby i wyniki użyteczności u australijskich pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów.....127

Tabela 72. Wyniki korelacji Spearmana i analizy regresji liniowej dla kosztów logarytmicznych u australijskich pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów. 127

Tabela 73. Wyniki korelacji Spearmana i analizy regresji liniowej dla EQ-5D oraz DAS 28 u australijskich pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów.....127

Tabela 74. Wyniki modeli regresji z zestawu danych modelowych (model OLS) 127

Tabela 75. Wyniki modeli regresji z zestawu danych modelowych (model Tobit).....128

Tabela 76. Wyniki modeli regresji z zestawu danych modelowych (model TPM) 128

Tabela 77. Wartości korelacji Pearsona r między ogólnymi miarami jakości życia związanymi z chorobą a aktywnością choroby.....129

Tabela 78. Punkty charakterystyki bazowej i korelacji pomiędzy EQ-5D i DAS 28.....129

Tabela 79. Dane pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów (RA) na początku terapii.....130

Tabela 80. Równania regresji dla wskaźnika aktywności choroby (DAS) w reumatoidalnym zapaleniu stawów (RA). 130

Tabela 81. Wartości EQ-5D i DAS 28 dla populacji badania na początku badania, 3 miesiące, 6 miesięcy i 1 rok. 130

Tabela 82. Wartości EQ-5D i DAS 28 na początku badania, 3 miesiące, 6 miesięcy i 1 rok dla wszystkich pacjentów wchodzących do badania z wymianą brakujących danych na dane z ostatniej obserwacji (APPENDIX) 131

Tabela 83. Wartości EQ-5D i DAS 28 na początku badania, 3 miesiące, 6 miesięcy i 1 rok. 131

Tabela 84. Wyniki EQ-5D dla pacjentów z RZS pogrupowane według aktywności choroby przy użyciu DAS 28 dla kobiet. 132

Tabela 85. Wyniki EQ-5D dla pacjentów z RZS pogrupowane według aktywności choroby przy użyciu DAS 28 dla mężczyzn. 132

Tabela 86. Charakterystyka pacjentów w dwóch podgrupach na początku badania. 132

Tabela 87. Parametry równania regresji dla szacowania wartości EQ-5D. 132

Tabela 88. Wyniki EQ-5D według aktywności choroby przy użyciu DAS 28 133

Tabela 89. Zależność między jakością życia, a stopniem zaawansowania choroby – białko C-reaktywne 133

Tabela 90. Zależność między jakością życia, a stopniem zaawansowania choroby – wskaźnik sedymentacji erytrocytów 134

Tabela 91. Jednowymiarowa i wielowymiarowa analiza wskaźnika aktywności choroby z jakością życia 134

Tabela 92. Wynik wielokrotnej analizy regresji liniowej dla zmiennych powiązanych z EQ-5D.....135

Tabela 93. Wynik EQ-5D i DAS 28 w zależności od wskaźnika masy ciała 135

Tabela 94. Wynik wielokrotnej analizy regresji dla zmiennej objaśnianej ln (2 - EQ-5D).....136

Tabela 95. Szacowanie wpływu DAS 28 na EQ-5D na podstawie współczynnika korelacji 139

Tabela 96. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych 142

Tabela 97. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Cochrane wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych 142

Tabela 98. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania TOC+csDMARDs vs csDMARDs w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy - wersja z RSS w perspektywie płatnika publicznego 150

Tabela 99. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania TOC+csDMARDs vs csDMARDs w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy - wersja bez RSS w perspektywie płatnika publicznego 157

Tabela 100. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania TOC+csDMARDs vs csDMARDs w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy - wersja z RSS w perspektywie wspólnej 165

Tabela 101. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania TOC+csDMARDs vs csDMARDs w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy - wersja bez RSS w perspektywie wspólnej 173

Tabela 102. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania TOC+csDMARDs vs ADA+csDMARDs w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy - wersja z RSS w perspektywie płatnika publicznego ..182

Tabela 103. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania TOC+csDMARDs vs ADA+csDMARDs w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy - wersja bez RSS w perspektywie płatnika publicznego 192

Tabela 104. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania TOC+csDMARDs vs ADA+csDMARDs w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy - wersja z RSS w perspektywie wspólnej 203

Tabela 105. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania TOC+csDMARDs vs ADA+csDMARDs w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy - wersja bez RSS w perspektywie wspólnej.....214

Tabela 106. Wyniki analizy progowej dla porównania technologii wnioskowanej z komparatorem csDMARDs - wersja z RSS w perspektywie płatnika publicznego 226

Tabela 107. Wyniki analizy progowej dla porównania technologii wnioskowanej z komparatorem csDMARDs - wersja bez RSS w perspektywie płatnika publicznego 235

Tabela 108. Wyniki analizy progowej dla porównania technologii wnioskowanej z komparatorem csDMARDs - wersja z RSS w perspektywie wspólnej 244

Tabela 109. Wyniki analizy progowej dla porównania technologii wnioskowanej z komparatorem csDMARDs - wersja bez RSS w perspektywie wspólnej 253

Tabela 110. Wyniki analizy progowej dla porównania technologii wnioskowanej z komparatorem ADA+csDMARDs - wersja z RSS w perspektywie płatnika publicznego 262

Tabela 111. Wyniki analizy progowej dla porównania technologii wnioskowanej z komparatorem ADA+csDMARDs - wersja bez RSS w perspektywie płatnika publicznego 273

Tabela 112. Wyniki analizy progowej dla porównania technologii wnioskowanej z komparatorem ADA+csDMARDs - wersja z RSS w perspektywie wspólnej.284

Tabela 113. Wyniki analizy progowej dla porównania technologii wnioskowanej z komparatorem ADA+csDMARDs - wersja bez RSS w perspektywie wspólnej 295

Tabela 114. Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań*.....306

18. Spis rysunków

Rysunek 1. Struktura ramienia csDMARDs 19

Rysunek 2. Struktura ramienia TOC+csDMARDs 20

Rysunek 3. Struktura ramienia ADA+csDMARDs 21

Rysunek 4. Zmiana wyniku DAS w horyzoncie 12 miesięcy w badaniu Kleinert 2012 34

Rysunek 5. Struktura modelu wykorzystanego do modelowania aktywności choroby w ramieniu csDMARDs w długim okresie 38

Rysunek 6. Czas do nawrotu choroby 41

Rysunek 7. Przeżycie całkowite chorych z RZS oraz osób z populacji generalnej w tym samym wieku 42

Rysunek 8. EQ-5D w zależności od DAS 28 – zestawienie metod estymacji.....46

Rysunek 9. Krzywa przeżycia chorych na RZS.....57

Rysunek 10. Porównania modelowanych efektów zdrowotnych z danymi empirycznymi.....58

Rysunek 11. Wyniki AWW w formie graficznej dla porównania TOC+csDMARDs vs csDMARDs 107

Rysunek 12. Wyniki AWW w formie graficznej dla porównania TOC+csDMARDs vs ADA+csDMARDs.....107

Rysunek 13. Prawdopodobieństwo opłacalności wnioskowanej technologii medycznej dla porównania TOC+csDMARDs vs csDMARDs 108

Rysunek 14. Prawdopodobieństwo opłacalności wnioskowanej technologii medycznej dla porównania TOC+csDMARDs vs ADA+csDMARDs 108

Rysunek 15. Zależność DAS 28-ESR i DAS 28-CRP w badaniu *Sengul 2015* 116

Rysunek 16. Zależność DAS 28-ESR i DAS 28-CRP w badaniu *Fleischmann 2017* 117

Rysunek 17. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych 122

Rysunek 18. Jakość życia na podstawie równoległych pomiarów 140

Rysunek 19. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą 144

19. Bibliografia

1. Adams R., Walsh C., Veale D., i in., *Understanding the Relationship between the EQ-5D, SF-6D, HAQ and Disease Activity in Inflammatory Arthritis*, Pharmacoeconomics 2010; 28(6): pp. 477-487
2. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment)*, Warszawa 2016
3. Alemao E., Joo S., Kawabata H., i in., *Effects of achieving target measures in rheumatoid arthritis on functional status, quality of life, and resource utilization: analysis of clinical practice data*, Arthritis Care & Research 2016; 68(3): pp. 308-317
4. Ariza-Ariza R., Hernandez-Cruz B., Carmona L., i in., *Assessing Utility Values in Rheumatoid Arthritis: A Comparison Between Time Trade-Off and the EuroQol*, Arthritis & Rheumatism 2006; 55(5): pp. 751-756
5. Athanasakis K., Tarantilis F., Skroumpelos A. i in., *Cost-effectiveness Analysis of Tocilizumab Subcutaneous As First Line Biologic Monotherapy for Rheumatoid Arthritis Management in Greece,* Value in Health: the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research, 2015; 18(7):A671
6. Bae SC., Cho SK., Won S. i in., *Factors associated with quality of life and functional disability among rheumatoid arthritis patients treated with disease-modifying anti-rheumatic drugs for at least 6 months,* International Journal of Rheumatic Diseases, 2018; 21(5):1001-1009
7. Batko B., Stajszczyk M., Swierkot J., i in., *Prevalence and Clinical Characteristics of Rheumatoid Arthritis in Poland: First Nationwide Study,* 2015 ACR/ARHP Annual Meeting
8. Baza Leków – Medycyna Praktyczna https://bazalekow.mp.pl/leki/doctor_subst.html?id=713
9. Bechman K., Tweehuysen L., Garrood T. i in., *Flares in Rheumatoid Arthritis Patients with Low Disease Activity: Predictability and Association with Worse Clinical Outcomes,* The Journal of rheumatology, 2018, 45(11):1515-1521
10. [redacted], *RoActemra® (tocilizumab) w leczeniu dorosłych chorych na reumatoidalne zapalenie stawów o umiarkowanej aktywności, u których nastąpiło niepowodzenie terapii co najmniej dwoma lekami modyfikującymi*

przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi (w tym po niepowodzeniu terapii metotreksatem w postaci doustnej lub podskórnej) – analiza wpływu na budżet

11. Boyadzieva V.V., Stoilov N., Stoilov R.M. i in., *Quality of Life and Cost Study of Rheumatoid Arthritis Therapy With Biological Medicines,* Frontiers in pharmacology, 2018, 18;9:794
12. Brocq O., Millasseau E., Albert C., i in., *Effect of discontinuing TNFa antagonist therapy in patients with remission of rheumatoid arthritis*, Joint Bone Spine 76 (2009) 350-355
13. Charakterystyka produktu leczniczego Amotaks® http://leki.urpl.gov.pl/files/25_Amotaks_gran_do_spo_zaw_doust.pdf
14. Charakterystyka Produktu Leczniczego Arava® 100 mg, http://leki.urpl.gov.pl/files/Arava_100_tabletki_powlekane.pdf
15. Charakterystyka Produktu Leczniczego Arechin® 250 mg, http://leki.urpl.gov.pl/files/20_Arechin.pdf
16. Charakterystyka Produktu Leczniczego Cimiza® 200 mg, https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170428137807/anx_137807_pl.pdf
17. Charakterystyka Produktu Leczniczego Ebetrexat® 20 mg/ml, http://leki.urpl.gov.pl/files/22_Ebetrexat_20mgml.pdf
18. Charakterystyka Produktu Leczniczego Enbrel® 25 mg, http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000262/WC500027361.pdf
19. Charakterystyka produktu leczniczego Encorton® http://leki.urpl.gov.pl/files/24_Encorton.pdf
20. Charakterystyka produktu leczniczego Flucofast® http://leki.urpl.gov.pl/files/Flucofast_kaps_2dawki.pdf
21. Charakterystyka produktu leczniczego Fluconazole Polfarmex® http://leki.urpl.gov.pl/files/21_Fluconazole_Polfarmex.pdf
22. Charakterystyka produktu leczniczego Heviran® http://leki.urpl.gov.pl/files/25_Heviran_tabl_powl_200_400_800.pdf
23. Charakterystyka Produktu Leczniczego Humira® zatwierdzona przez Ministerstwo Zdrowia Departament Polityki Lekowej i Farmacji

http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000481/WC500050870.pdf

24. Charakterystyka produktu leczniczego Loperamid WZF® http://leki.urpl.gov.pl/files/25n_LoperamidWZF_tabl_2mg.pdf
25. Charakterystyka Produktu Leczniczego MabThera® 100 mg, http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000165/WC500025821.pdf
26. Charakterystyka produktu leczniczego Metoclopramidum® https://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:S5sB5JxZ1lQJ:https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx%3Ftype%3D4344-c+&cd=1&hl=pl&ct=clnk&gl=pl&client=opera
27. Charakterystyka produktu leczniczego Omeprazole Genoptim® http://leki.urpl.gov.pl/files/09_Omeprazole_Genoptim.pdf
28. Charakterystyka produktu leczniczego Pantoprazole Mercapharm® http://leki.urpl.gov.pl/files/30_PantoprazoleMercapharm_40.pdf
29. Charakterystyka produktu leczniczego Ranigast® http://leki.urpl.gov.pl/files/Ranigast_tabletki.pdf
30. Charakterystyka Produktu Leczniczego Remicade® 100 mg, http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000240/WC500050888.pdf
31. Charakterystyka Produktu Leczniczego RoActemra® 20 mg/ml, https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160729135481/anx_135481_pl.pdf
32. Charakterystyka produktu leczniczego Sachol® https://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:ucNPu6OgXysJ:https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx%3Ftype%3D5927-c+&cd=2&hl=pl&ct=clnk&gl=pl&client=opera
33. Charakterystyka Produktu Leczniczego Salazopyrin® 500 mg, http://leki.urpl.gov.pl/files/Salazopyrin_EN_500.pdf

34. Charakterystyka Produktu Leczniczego Simponi® 50 mg, http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170911138861/anx_138861_pl.pdf

35. Charakterystyka Produktu Leczniczego Trexan® 10 mg, http://leki.urpl.gov.pl/files/25_Trexan_tab_10.pdf

36. Charakterystyka produktu leczniczego Yervoy® http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180118139835/anx_139835_pl.pdf

37. Chatzidionysiou K., Vollenhoven RF., *Rituximab versus anti-TNF in patients who previously failed one TNF inhibitor in an observational cohort*, Scand J Rheumatol 2013;42:190–195

38. Dawkowanie preparatu Metronidazol Polpharma® http://www.bartoszmowi.pl/phx_preparat/3088

39. Dawkowanie preparatu Vancomycin-MIP® http://www.bartoszmowi.pl/phx_preparat/10928

40. Detert J., Bastian H., Listing J., i in., *Induction therapy with adalimumab plus methotrexate for 24 weeks followed by methotrexate monotherapy up to week 48 versus methotrexate therapy alone for DMARD-naïve patients with early rheumatoid arthritis: HIT HARD, an investigator-initiated study,* Ann Rheum Dis 2013;72:844–850

41. Diamantopoulos A., Benucci M., Capri S., i in., *Economic evaluation of tocilizumab combination in the treatment of moderate-to-severe rheumatoid arthritis in Italy,* Journal of Medical Economics, 2012; 15(3):576-85

42. Dixon G.W., Hyrich L.K., Watson D.K., i in., *Infl uence of anti-TNF therapy on mortality in patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register,* Ann Rheum Dis 2010;69:1086–1091

43. [redacted], *RoActemra® (tocilizumab) w leczeniu chorych na reumatoidalne zapalenie stawów o umiarkowanej aktywności, u których nastąpiło niepowodzenie terapii co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi (w tym po niepowodzeniu terapii metotreksatem)*, - analiza kliniczna, 2019

44. [redacted], *RoActemra® (tocilizumab) w leczeniu chorych na reumatoidalne zapalenie stawów o umiarkowanej aktywności, u*

których nastąpiło niepowodzenie terapii co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi (w tym po niepowodzeniu terapii metotreksatem)- analiza problemu decyzyjnego, 2019

45. Finckh A., Ciurea A., Brulhart L., i in., *B Cell Depletion May Be More Effective Than Switching to an Alternative Anti–Tumor Necrosis Factor Agent in Rheumatoid Arthritis Patients With Inadequate Response to Anti–Tumor Necrosis Factor Agents*, American College of Rheumatology 2007 DOI 10.1002/art.22520
46. Fleischmann M.R., Heijde D., Gardiner V.P., i in., *DAS 28-CRP and DAS 28-ESR cut-offs for high disease activity in rheumatoid arthritis are not interchangeable,* RMD Open 2017;3:e000382
47. *Flukonazol – opis profesjonalny*; Portal Medycyna Praktyczna – baza leków; http://indeks.mp.pl/leki/desc.html?id=307 (data dostępu: 2.08.2018 r.)
48. Fukuda W., Omoto A., Ohta T. i in., *Low body mass index is associated with impaired quality of life in patients with rheumatoid arthritis,* International Journal of Rheumatic Diseases, 2013; 16(3):297-302
49. Gabay C., Emery P., van Vollenhoven R. i in., *Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): a randomised, double-blind, controlled phase 4 trial*, Lancet. 2013, 381: 1541-1550
50. Gaujoux-Viala C., Rat A., Guillemin F., i in., *Comparison of the EQ-5D and the SF-6D Utility Measures in 813 Patients with Early Arthritis: Results from the ESPOIR Cohort*, The Journal of Rheumatology 2011; 38(8): pp.1576-1584
51. Genovese M.C., McKay J.D., Nasonov E.L. i in., *Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug therapy study*, Arthritis Rheum. 2008, 58(10): 2968-80
52. Główny Urząd Statystyczny, *Baza Demografia: Trwanie życia GUS https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2017-r-,2,12.html (*data dostępu 29.08.2018 r.)
53. Głuszko P., Filipowicz-Sosnowska A., Tłustochowicz W., *Reumatoidalne zapalenie stawów*, Reumatologia 2012; 50/2
54. Golicki D., Niewada M., *EQ-5D-5L Polish population norms*, Arch Med Sci 2017; 13, 1: 191–200

55. Gomez-Reino J.J., Maneiro R.J., Ruiz J., i in., *Comparative effectiveness of switching to alternative tumour necrosis factor (TNF) antagonists versus switching to rituximab in patients with rheumatoid arthritis who failed previous TNF antagonists: the MIRAR Study,* Ann Rheum Dis 2012;71:1861–1864
56. Hattori Y., Katayama M., Kida D. i in., *Hospital Anxiety and Depression Scale Scores Is an Independent Factor Associated With the EuroQol 5-Dimensional Descriptive System in Patients With Rheumatoid Arthritis,* Journal of Clinical Rheumatology, 2018
57. Hoshi D., Tanaka E., Igarashi A., i in., *Profiles of EQ-5D utility scores in the daily practice of Japanese patients with rheumatoid arthritis*; Analysis of the IORRA database, Modern Rheumatology 2015; 26(1): pp. 40-45
58. Inotai A., Rojkovich B., Fulop A., i in., Kim H., Kim D., Jin Jang E., i in., *Health-related quality of life and utility in patients receiving biological and non-biological treatments in rheumatoid arthritis*, Rheumatology International 2011; 32(4): pp. 963-969
59. Inoue E., Yamanaka H., Hara M., i in., *Comparison of Disease Activity Score (DAS)28-erythrocyte sedimentation rate and DAS 28- C-reactive protein threshold values*, Ann Rheum Dis 2007;66:407–409
60. Isozaki T., Nishimi S., Nishimi A., i in., *A disintegrin and metalloproteinase (ADAM)-10 as a predictive factor for tocilizumab effectiveness in rheumatoid arthritis,* Modern Rheumatology, DOI: 10.1080/14397595.2016.1256025
61. Jeffery L., Fisk L.H., Cadler C.P., i in., *Plasma Levels of Eicosapentaenoic Acid Are Associated with Anti-TNF Responsiveness in Rheumatoid Arthritis and Inhibit the Etanercept-driven Rise in Th17 Cell Differentiation in Vitro,* The Journal of Rheumatology 2017; 44:5
62. Jura-Półtorak A., Olczyk K., *Diagnostyka i ocena aktywności reumatoidalnego zapalenia stawów*, Journal of Laboratory Diagnostics 2011, 47(4), 431-438
63. Kekow J., Muller-Ladner U., Schulze-Koops H., *Rituximab is more effective than second anti-TNF therapy in rheumatoid arthritis patients and previous TNFα blocker failure*, Biologics: Targets and Therapy 2012:6 191–199
64. Kennedy W.P., Simon A.J., Offutt C., i in., *Efficacy and safety of pateclizumab (anti-lymphotoxin-α) compared to adalimumab in rheumatoid arthritis: a head-to-head phase 2 randomized controlled study (The ALTARA Study),* Arthritis Research & Therapy 2014, 16:467

65. Kiely P., Walsh D., Williams R., *Outcome in rheumatoid arthritis patients with continued conventional therapy for moderate disease activity—the early RA network (ERAN),* Rheumatology 2011;50:926-931
66. Kim H.L, Kim D., Jang E.J., Lee M.Y., i in., *Mapping health assessment questionnaire disability index (HAQ-DI) score, pain visual analog scale (VAS), and disease activity score in 28 joints (DAS 28) onto the EuroQol-5D (EQ-5D) utility score with the KORean Observational study Network for Arthritis (KORONA) registry data*, Rheumatol Int (2016) 36:505–513
67. Kleinert S., Tony H.P., Krause A., i in., *Impact of patient and disease characteristics on therapeutic success during adalimumab treatment of patients with rheumatoid arthritis: data from a German noninterventional observational study*, Rheumatol Int 2012 32:2759–2767
68. Koduri G., Norton S., Young A., i in., *Interstitial lung disease has a poor prognosis in rheumatoid arthritis: results from an inception cohort,* Rheumatology 2010;49:1483–1489
69. Komunikaty DGL w sprawie wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za okres styczeń 2018 – marzec 2019. (data dostępu: 16.07.2019)
70. Kontodimopoulos N., Bozios P., Yfantopoulos J., i in., Longitudinal predictive ability of mapping models: examining post-intervention EQ-5D utilities derived from baseline MHAQ data in rheumatoid arthritis patients, The European Journal of Health Economics 2013; 14(2): pp. 307-314
71. Linde L., Sorensen J., Ostergaard M., i in., *Does clinical remission lead to normalization of EQ-5D in patients with rheumatoid arthritis and is selecion of remission criteria important*?, The Journal of Rheumatology 2010; 37(2): pp. 285-290
72. Linde L., Sorensen J., Ostergaard M., i in., *Gain in quality-adjusted life-years in patients with rheumatoid arthritis during 1 year of biological trerapy*: a prospective study in clinical practice, The Journal of Rheumatology 2013; 40(9): pp. 1479-1486
73. McInnes I.B., Thompson L., Giles J.T. i in, *Effect of interleukin-6 receptor blockade on surrogates of vascular risk in rheumatoid arthritis: MEASURE, a randomised, placebo-controlled study*, Ann Rheum Dis. 2015 Apr, 74(4): 694-702
74. Medycyna Praktyczna https://bazalekow.mp.pl/leki/doctor_subst.html?id=701

75. *Metronidazol – opis profesjonalny*, Portal Medycyna Praktyczna – Baza leków; http://bazalekow.mp.pl/leki/item.html?item_id=38128&id=25868 (data dostępu: 16.07.2019 r.)

76. Mourao A.F., Ribeiro C., Borges J., i in.*, Real-life effectiveness of Golimumab in biologic-naïve patients with rheumatoid arthritis – data from the Rheumatic Diseases Portuguese Register,* ACTA Reumatol Port. 2017;42:141-149

77. Nair S., Welsing P., Marijnissen A., i in., Does disease activity add to functional disability in estimation of utility for rheumatoid arthritis patients on biologic treatment?, Rheumatology 2016; 55(1): pp. 94-102

78. Narodowy Fundusz Zdrowia, Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do kwietnia 2019 r., http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7394.html

79. National Institute for Health and Clinical Excellence, *Guide to the Methods of Technology Appraisals*. 2008

80. Niezależna porównywarka suplementów https://supple.pl/r/najpopularniejsze-srodki-zawierajace-paracetamol

81. Nikiphorou E., Norton S., Young A., i in., *Association between rheumatoid arthritis disease activity, progression of functional limitation and long-term risk of orthopaedic surgery: combined analysis of two prospective cohorts supports EULAR treat to target DAS thresholds*, Ann Rheum Dis 2016 0:1-7

82. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z 27 czerwca 2019 w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-27-czerwca-2019-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-lipca-2019-r (data dostępu: 02.07.2019)

83. Obwieszczeniem Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2018 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2014 – 2016

84. Ogata A., Tanaka Y., Ishii T., i in., *A randomized, double-blind, parallel-group, phase III study of shortening the dosing interval of subcutaneous tocilizumab monotherapy in*

patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to subcutaneous tocilizumab every other week: Results of the 12-week doubleblind period, Modern Rheumatology, 2017. http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14397595.2017.1332507.

85. Ogólnopolski program profilaktyki pierwotnej i wczesnego wykrywania reumatoidalnego zapalenia stawów https://www.funduszeeuropejskie.gov.pl/media/30938/Zalacznik_18_Program_profilaktyczny.pdf (dostęp online 6.12.2017)
86. Niewada M., Jakubczyk M. na podstawie przygotowanych przez firmę HumanGraph Sp. z o.o. wyników opracowania statystycznego, Opracowanie wyników ankiety przeprowadzonej w ośrodkach uczestniczących w „Ewidencji pacjentów w terapii biologicznej reumatoidalnego zapalenia stawów" w Polsce, Raport podstawowy, http://www.nursing.com.pl/plk/raport_ewidencja_pacjentow.pdf; Waraszawa 2009
87. Burmester G.R., Andrea Rubbert-Roth, Alain Cantagrel i in., Efficacy and safty of subcutaneous tocilizumab versus intravenous tocilizumab in combination with traditional DMARDs in patient with RA at week 97 (SUMMACTA), Ann Rheum Dis 2016; 75:68-74
88. Pincus T., Amara I, Segurado O., i in., *Relative efficiencies of physician/assessor global estimates and patient questionnaire measures are similar to or greater than joint counts to distinguish adalimumab from control treatments in rheumatoid arthritis clinical trials*, The Journal of Rheumatology 2008, 35(2): pp. 201-205
89. Portal poświęcony tematyce zdrowotnej https://wylecz.to/pl/choroby/uklad-pokarmowy/zapalenie-zoladka.html#close
90. Potemski P, Krzakowski M. (red.), *Leczenie wspomagające*, Polska Unia Onkologii: Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych
91. Program profilaktyki zdrowotnej: *Ogólnopolski program profilaktyki pierwotnej i wczesnego wykrywania reumatoidalnego zapalenia stawów http://zdrowie.gov.pl/zamowienia/download/dok_id/115/zal/836/type/zal/dir/pub.html* (data dostępu: 21.11.2017r.)
92. Protokoły z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych http://www.nfz.gov.pl/dla-swiadczeniodawcy/zespoly-koordynujace/leczenie-biologiczne-w-chorobach-reumatycznych-protokoly-z-posiedzen,9.html (data dostępu: 18.07.2019)
93. Provan A.S., Berg J.I., Hammer B.H., i in., *The Impact of Newer Biological Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs on Cardiovascular Risk Factors: A 12-Month Longitudinal*

Study in Rheumatoid Arthritis Patients Treated with Rituximab, Abatacept and Tociliziumab, PLoS ONE 10(6): e0130709. doi:10.1371/journal.pone.0130709

94. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. *w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu, http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=q491&ms=383&ml=pl&mi=383&mx=0&mt=&my=767&ma=019625* (data dostępu: 15.12.2015 r.)
95. Salaffi F., Carotti M., Ciapetti A., i in., *A comparison of utility measurements using EQ-5D and SF-6D preference-based generic instruments in patients with rheumatoid arthritis*, Clinical and Experimental Rheumatology 2011; 29(4): pp. 661-671
96. Santos-Moreno P.I., Hoz-Valle J., Villarreal L., I in., *Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate alone and in combination with other conventional DMARDs using the T2T strategy. A cohort study,* Clin Rheumatol DOI 10.1007/s10067-014-2794-9
97. Schiff H., Kempis. J., Goldblum R., i in., *Rheumatoid arthritis secondary non-responders to TNF can attain an efficacious and safe response by switching to certolizumab pegol: a phase IV, randomised, multicentre, double-blind, 12-weekstudy, followed by a 12-week open-label phase*, Ann Rheum Dis 2014;73:2174–2177
98. Sengul I., Akcay-Yalbuzdag S., Ince B., i in., *Comparison of the DAS 28-CRP and DAS 28-ESR in patients with rheumatoid arthritis,* International Journal of Rheumatic Diseases 2015; 18: 640–645
99. Slama I.B., Allali F., El kabbaj S., i in., *Comparison of Activity Score DAS 28-ESR and DAS 28-CRP in Moroccan Patients with Rheumatoid Arthritis,* Ann Orthop Rheumatol 2017 5(1): 1078
100. Solomon J.J., Ryu H.J., Tazelaar D.H., i in., *Fibrosing interstitial pneumonia predicts survival in patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease (RA-ILD),* Respiratory Medicine (2013) 107, 1247e1252
101. Standfield L., Norris S., Harvey C., i in., *Relationship Between Rheumatoid Arthritis Disease Severity, Health-Related Utility, and Resource Use in Australian Patients*: A Cross-Sectional, Multicenter Study, Clinical Therapeutics 2010; 32(7): pp. 1329-1342
102. Stevenson M., Archer R., Tosh J. i in., *Adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab pegol, golimumab, tocilizumab and abatacept for the treatment of*

rheumatoid arthritis not previously treated with disease-modifying antirheumatic drugs and after the failure of conventional disease-modifying antirheumatic drugs only: systematic review and economic evaluation, Health Technology Assessment, 2016; 20(35):1-610

103. Strona internetowa Centrum Flebologii https://www.centrumflebologii.pl/pl/a/roza-zapalenie-tkanki-lacznej-cellulitis (data dostępu: 1.08.2018 r.)

104. Strona internetowa https://mediroi.ru/pl/sputum-drips-down-the-back-wall-inflammation-of-the-nasopharynx-how-and-what-to-treat.html

105. Strona internetowa Narodowego Banku Polskiego – kursy walut http://www.nbp.pl/home.aspx?navid=archa&c=/ascx/tabarch.ascx&n=a148z180801

106. Strona internetowa o tematyce zdrowotnej http://www.medonet.pl/choroby-od-a-do-z/choroby-zebow-i-jamy-ustnej,zapalenia-blony-sluzowej-jamy-ustnej,artykul,1578421.html (data dostępu: 1.08.2018 r.)

107. Strona internetowa opisująca produkt Ingavirin® - http://medsidepl.netlify.com/przeciwwirusowe73/ingavirin4213

108. Strona internetowa WHO – dawkowanie prednizonu https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=H02AB07

109. Strona internetowa WHO – dawkowanie salicylanu choliny https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=N02BA03

110. Strona internetowa WHO dotycząca dawkowania - https://www.whocc.no/atc_ddd_index/

111. Torrente-Segarra V., Pereira A., Morla R., i in., *VARIAR Study: Assessment of Short-term Efficacy and Safety of Rituximab Compared to an Tumor Necrosis Factor Alpha Antagonists as Second-line Drug Therapy in Patients With Rheumatoid Arthritis Refractory to a First Tumor Necrosis Factor Alpha Antagonist*, Reumatol Clin. 2015. http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2015.11.019

112. Uchwała nr 18/2017/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 14 września 2017 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2017 r. http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-182017iii,6424.html

113. Uchwała nr 2/2018/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 marca 2018 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu

Zdrowia za IV kwartał 2017 r. http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-22018iii,6438.html

114. Uchwała nr 21/2018/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 13 września 2018 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2018 r., http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-212018iii,6465.html

115. Uchwała nr 3/2019/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 15 marca 2019 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2018 r., http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-32019iii,6478.html

116. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2011 Nr 122, poz. 696 z poz. zm.)

117. Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, Dz. U. Nr 114, poz. 1188

118. Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz. U. Nr. 210, poz. 2135

119. Wailoo A.J., Stevenson M., Tosh J. i in., *The cost-effectiveness of biologic DMARDS in patients with severe or mild-to-severe rheumatoid arthritis after conventional DMARDS,* Value in Health: the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research, 2014; 17(7):A380

120. *Wankomycyna – opis profesjonalny*; Portal Medycyna Praktyczna – Baza leków; http://bazalekow.mp.pl/leki/doctor_subst.html?id=831 (dostęp: 1 sierpnia 2018 r.)

121. World Health Organization, *Cancer pain relief*, WHO 1986

122. Wyszukiwarka leków - http://www.bartoszmowi.pl/drugs

123. Zarządzenie Nr 88/2019/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 czerwca 2019 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna

124. Zarządzenie Nr 30/2019/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 14 marca 2019 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i

realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe, z późniejszymi zmianami