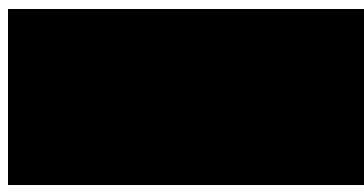




---

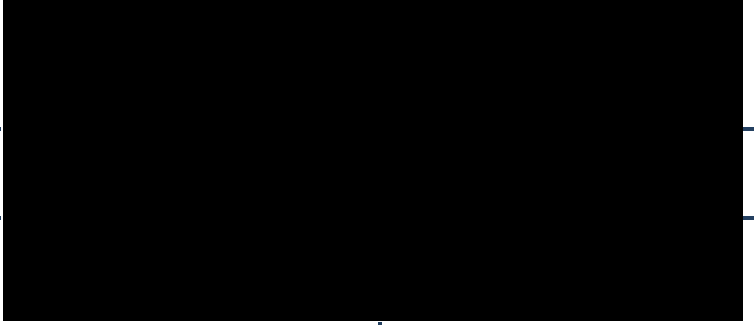
**Ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze  
środków publicznych stosowania produktu leczniczego  
Kineret® (anakinra) w leczeniu postaci układowej  
młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów i  
choroby Stilla u dorosłych**

**ANALIZA EKONOMICZNA**



Kraków, wrzesień 2021 roku

## LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY EKONOMICZNEJ

<b>Analizę ekonomiczną opracowało (nazwa firmy, dane kontaktowe)</b>	Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Spółka komandytowa Os. Mozarta 1/29, 31 - 232 Kraków e-mail: centrumhta@centrumhta.com telefon: 0 607 345 792	
<b>Autorzy analizy ekonomicznej</b>	<b>Imię i nazwisko</b>	<b>Wkład pracy</b>
		
<b>Analiza ekonomiczna została wykonana na zlecenie i sfinansowana przez (nazwa firmy, dane kontaktowe)</b>	Swedish Orphan Biovitrum Sp. z o.o. ul. Sienna 82 00-815 Warszawa	
<b>Konflikt interesów</b>	Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów innych niż wynikających z prowadzonej działalności Centrum HTA	

---

**SPIS TREŚCI**

INDEKS AKRONIMÓW I SKRÓTÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU.....	4
STRESZCZENIE.....	5
1. CEL ANALIZY EKONOMICZNEJ.....	10
2. PROBLEM DECYZYJNY .....	10
2.1. SPOSÓB FINANSOWANIA .....	11
2.2. WNIOSKOWANE WSKAZANIE I CHARAKTERYSTYKA POPULACJI DOCELOWEJ.....	12
2.3. PORÓWNYWANE INTERWENCJE .....	16
2.4. UWZGLĘDNIONE EFEKTY ZDROWOTNE I WYBÓR ŹRÓDEŁ DANYCH KLINICZNYCH .....	22
3. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY EKONOMICZNEJ .....	24
3.1. STRATEGIA ANALITYCZNA.....	24
3.2. PERSPEKTYWA EKONOMICZNA .....	25
3.3. HORYZONT CZASOWY.....	26
3.4. TECHNIKA ANALITYCZNA I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY EKONOMICZNEJ.....	28
3.5. MODELOWANIE I OCENA WYNIKÓW ZDROWOTNYCH .....	30
3.6. OCENA KOSZTÓW.....	41
3.7. DYSKONTOWANIE .....	47
3.8. METODY ANALIZY WRAŻLIWOŚCI.....	47
3.9. WYKAZ PARAMETRÓW ANALIZY EKONOMICZNEJ .....	52
4. WYNIKI ANALIZY EKONOMICZNEJ .....	57
4.1. WYNIKI ANALIZY PODSTAWOWEJ.....	57
4.2. WYNIKI ANALIZY WRAŻLIWOŚCI .....	59
5. OGRANICZENIA NINIEJSZEJ ANALIZY .....	65
6. WALIDACJA WYNIKÓW NINIEJSZEGO OPRACOWANIA .....	66
6.1. WALIDACJA WEWNĘTRZNA .....	66
6.2. ZGODNOŚĆ WYNIKÓW NINIEJSZEJ ANALIZY Z WYNIKAMI OPUBLIKOWANYCH ANALIZ.....	66
6.3. WALIDACJA ZEWNĘTRZNA .....	67
7. Dyskusja .....	67
8. PODSUMOWANIE I WNIOSKI KOŃCOWE.....	68
9. BIBLIOGRAFIA .....	69
10. SPIS TABEL .....	74
11. SPIS RYSUNKÓW .....	75
12. ANEKS.....	76
12.1. JAKOŚĆ ŻYCIA PACJENTA Z ANALIZOWANEJ POPULACJI – WAGI UŻYTECZNOŚCI.....	76
12.2. PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY OPUBLIKOWANYCH ANALIZ EKONOMICZNYCH.....	81
12.3. WYNIKI „DETERMINISTYCZNEJ” ANALIZY WRAŻLIWOŚCI.....	88
12.4. OCENA SPEŁNIENIA WYMOGÓW FORMALNYCH ANALIZY .....	96

## INDEKS AKRONIMÓW I SKRÓTÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU

Akronim / skrót	Interpretacja (pełna nazwa)
<b>AOSD</b>	ang. <i>Adult-Onset Still's Disease</i> ; Choroba Stilla u dorosłych
<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>BMT</b>	ang. <i>Bone Marrow Transplant</i> ; przeszczep szpiku kostnego
<b>BSC</b>	ang. <i>Best Supportive Care</i> ; Najlepsza opieka wspomagająca
<b>CEA</b>	ang. <i>Cost-Effectiveness Analysis</i> ; Analiza kosztów-efektywności
<b>CI</b>	ang. <i>Confidence Interval</i> ; Przedział ufności
<b>DSA</b>	ang. <i>Deterministic Sensitivity Analysis</i> ; Deterministyczna analiza wrażliwości (tu: jedno- i wielokierunkowa analiza wrażliwości i analiza scenariuszowa)
<b>ICUR</b>	ang. <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i> ; Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności
<b>LCI</b>	ang. <i>Lower Confidence Interval</i> ; Dolna granica przedziału ufności
<b>MAS</b>	ang. <i>Macrophage Activation Syndrome</i> ; zespół aktywacji makrofagów
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>OR</b>	ang. <i>Odds Ratio</i> ; Iloraz szans
<b>Perspektywa płatnika publicznego</b>	Perspektywa płatnika publicznego, tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń medycznych ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia)
<b>Perspektywa wspólna</b>	Perspektywa płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (perspektywa płatnika za świadczenia medyczne)
<b>pfs</b>	ang. <i>Prefilled Syringe</i> ; ampułkostrzykawka
<b>PICO</b>	ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome</i> ; Populacja, interwencja, porównanie, wynik
<b>PSA</b>	ang. <i>Probabilistic Sensitivity Analysis</i> ; probabilistyczna analiza wrażliwości
<b>QALY</b>	ang. <i>Quality-Adjusted Life Years</i> ; Lata życia skorygowane o jakość
<b>■</b>	■
<b>sIJA</b>	ang. <i>Systemic Idiopathic Juvenile Arthritis</i> ; Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów
<b>UCI</b>	ang. <i>Upper Confidence Interval</i> ; Górna granica przedziału ufności
<b>uMIZS</b>	Postać układowa młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów

## STRESZCZENIE

### CEL ANALIZY

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia; NFZ) i perspektywy wspólnej (NFZ i świadczeniobiorcy) finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Kineret® (anakinra) w leczeniu postaci układowej młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów i choroby Stilla u dorosłych, zgodnie z proponowanym programem lekowym.

### METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY

Zgodnie z wymogami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) sprecyzowano kontekst niniejszego etapu oceny technologii medycznych. Schemat PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, porównanie, wynik – osobno punkt końcowy badań klinicznych uwzględniony w opracowaniu i punkt końcowy analizy ekonomicznej) [1] niniejszej analizy przedstawia się następująco:

- populację stanowili postaci układowej młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (uMIZS; ang. *Systemic Idiopathic Juvenile Arthritis*; sIJA) i choroby Stilla u dorosłych (ang. *Adult-Onset Still's Disease*, AOSD), spełniający pozostałe kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego (P);
- wnioskowaną technologię stanowiło stosowanie produktu leczniczego Kineret® (anakinra) (I);
- wnioskowaną technologię porównano z aktualnym postępowaniem terapeutycznym w Polsce opierającym się na stosowaniu tocilizumabu (wśród chorych na sIJA w wieku 2 lat i starszych i chorych na AOSD, u których anakinra stosowana byłaby jako pierwszy lek w programie) oraz placebo (wśród chorych na sIJA w wieku od 8 miesiąca życia do 2 roku życia, u których anakinra stosowana byłaby jako pierwszy lek w programie oraz wśród chorych na sIJA lub AOSD, u których wyczerpano wszystkie możliwe opcje dostępne w programie B.33. [37]) [40] (C);
- w opracowaniu uwzględniono różnice między wnioskowaną technologią a placebo w zakresie prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie oraz prawdopodobieństwa wystąpienia remisji choroby (przeprowadzono analizę kosztów -użyteczności); w przypadku porównania z tocilizumabem przyjęto, że stosowanie wnioskowanej technologii jest co najmniej tak samo skuteczne jak stosowanie tocilizumabu [41] (przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów) (O);
- wyniki niniejszej analizy ekonomicznej zaprezentowano pod postacią: i) analiza kosztów-użyteczności: zdyskontowanych lat życia skorygowanych o jakość (ang. *Quality-Adjusted Life Years*; QALY), zdyskontowanego kosztu całkowitego, wyodrębnionych składowych kosztu całkowitego, inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności (ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*, ICUR) oraz cen zbytu netto ocenianego produktu, o których mowa w § 5 ust 2 pkt 4 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3]; ii) analiza minimalizacji kosztów: wyodrębnionych kategorii kosztu różniącego porównywane technologie, kosztu całkowitego oraz progowych cen zbytu netto ocenianego produktu leczniczego, o których mowa w §5 ust 4 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] (O). Ze względu na technikę analityczną dla porównania z opcjonalną technologią refundowaną (analiza minimalizacji kosztów) w opracowaniu nie przedstawiono bezpośrednio punktów końcowych opisanych w art. 13 ust 3. Ustawy o refundacji [30] – uzasadniono, że wnioski i wyniki określone na podstawie punktów końcowych opisanych w art. 13 ust 3. Ustawy o refundacji [30] są takie same jak wnioski i wyniki dla przeprowadzonej analizy minimalizacji kosztów (por. rozdział 3.4.).

Ustalono, że refundacja wnioskowanej technologii w ramach proponowanego programu lekowego w praktyce spowoduje włączenie anakinry do programu wielolekowego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06, M08)” [40] opisanego w załączniku B.33. do Obwieszczenia Ministra Zdrowia [37] (program zwany dalej programem B.33.).

Wśród pacjentów z analizowanej populacji zalecane jest przede wszystkim stosowanie leków anty-IL-1 i anty-IL-6 [40]. W chwili obecnej tylko część pacjentów z analizowanej populacji ma możliwość stosowania jednego leku z grupy anty-IL-6 w programie B.33. (tocilizumabu); żaden z leków anty-IL-1 nie jest refundowany w leczeniu pacjentów z analizowanej populacji w Polsce [37]. Co więcej niektórzy pacjenci z analizowanej populacji (chorzy na sIJA w wieku od 8 miesiąca życia do 2 roku życia oraz chorzy na sIJA lub AOSD, u których wyczerpano wszystkie możliwe opcje dostępne w programie B.33.) nie mają dostępu do żadnej skutecznej opcji terapeutycznej w Polsce.

Sugerowany kształt programu lekowego dla wnioskowanej technologii zakłada możliwość jej stosowania jako pierwszy lek w programie B.33. lub jako ostatni lek w tym programie (po wyczerpaniu pozostałych opcji terapeutycznych). Tym samym docelową populację chorych podzielono na grupy różniące się wiekiem chorych oraz dostępnością opcjonalnych technologii refundowanych w programie B.33. Rozważano następujące grupy chorych:

- sIJA w wieku od 8 miesiąca życia do 2 roku życia, u których wnioskowana technologia stosowana będzie jako pierwszy lek biologiczny w programie B.33. (wśród tej grupy pacjentów uwzględniono placebo jako komparator);
- sIJA w wieku 2 lat i starszych, u których wnioskowana technologia stosowana będzie jako pierwszy lek biologiczny w programie B.33. (wśród tej grupy pacjentów uwzględniono tocilizumab jako komparator);
- sIJA, u których wyczerpano inne opcje terapeutyczne w programie B.33. – wśród tych pacjentów anakinra stosowana będzie jako ostatni lek w programie B.33. w ramach scenariusza nowego (wśród tej grupy pacjentów uwzględniono placebo jako komparator);
- AOSD, u których wnioskowana technologia stosowana będzie jako pierwszy lek biologiczny w programie B.33. (wśród tej grupy pacjentów uwzględniono tocilizumab jako komparator);
- AOSD, u których wyczerpano inne opcje terapeutyczne w programie B.33. – wśród tych pacjentów anakinra stosowana będzie jako ostatni lek w programie B.33. w ramach scenariusza nowego (wśród tej grupy pacjentów uwzględniono placebo jako komparator).

Niemniej jednak z uwagi na ograniczoną dostępność danych klinicznych dotyczących analizowanej populacji chorych (analizowane wskazanie spełnia kryteria ultrazadkłej choroby [40], [104]) w ramach niniejszego opracowania przeprowadzono dwa porównania ekonomiczne: względem tocilizumabu oraz względem placebo wśród wszystkich pacjentów z analizowanej populacji, ogółem.

W przypadku porównania z placebo uwzględniono stosowanie porównywanych interwencji w ostatniej linii leczenia biologicznego, tj. wśród chorych po wyczerpaniu wszystkich dostępnych opcji leczenia w programie B.33. Przeprowadzone w analizie podstawowej porównanie pozornie pomija pacjentów w wieku poniżej 2 lat, u których w pierwszej linii leczenia biologicznego mogłaby być stosowana anakinra, a po jej niepowodzeniu – tocilizumab (w przypadku pacjentów z niepowodzeniem leczenia anakinrą przed ukończeniem 2 roku życia Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych z wysokim prawdopodobieństwem pozytywnie zaopiniowałby włączenie takich pacjentów do programu ze względu na wysoce niekorzystny stan kliniczny) – analiza podstawowa zakłada taką samą wartość wnioskowanej technologii wśród tych pacjentów jak wśród pacjentów stosujących anakinrę w ostatniej linii leczenia biologicznego. Niemniej jednak porównanie z placebo uwzględniające kolejne linie leczenia zostało uwzględnione wyłącznie w analizie wrażliwości. Zdecydowana większość pacjentów, którzy mogliby stosować anakinrę w programie B.33. zamiast placebo stosować ją będzie jako ostatni lek w programie, zgodnie z wynikami Analizy wpływu na budżet [104]. Uwzględnienie tocilizumabu jako kolejnej linii leczenia po leczeniu anakinrą lub placebo jest bardziej korzystne dla wnioskowanej technologii (wyższe oszczędności wynikające z redukcji kosztu kolejnej linii leczenia). Tym samym, konserwatywnie w analizie podstawowej opłacalność ocenianej technologii względem placebo określono na podstawie pacjentów stosujących anakinrę lub placebo w ostatniej linii leczenia biologicznego.

Mając na uwadze fakt, iż podstawową różnicą pomiędzy sIJA oraz AOSD jest wiek rozpoznania [40], a także ograniczoną dostępność danych klinicznych dla tych chorób (brak możliwości osobne sparametryzowania modelu dla sIJA oraz AOSD) w ramach niniejszej analizy poczyniono założenia dotyczące takich samych efektów klinicznych i podobnego naturalnego przebiegu

choroby wśród pacjentów z sIJA oraz pacjentów z AOSD. W ramach modelowania uwzględniono kohortę pacjentów składającą się zarówno z pacjentów z sIJA oraz pacjentów z AOSD różniących się wejściowymi charakterystykami.

W analizie zaadaptowano do warunków polskich model Swedish Orphan Biovitrum Sp. z o.o. przygotowany dla warunków brytyjskich [88]. Model został poddany optymalizacji pod względem technicznym i przystosowany do warunków polskich (stopy dyskontowe, wysokość progów, dane kosztowe, prawdopodobieństwo zgonu osób z populacji generalnej) i proponowanego wskazania (w analizie podstawowej uwzględniono anakinrę w ostatniej linii leczenia, dodano możliwość odrzucenia pacjentów nieodpowiadających na leczenie po pierwszych 3 miesiącach terapii, zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego dla wnioskowanej technologii [40]).

Kineret® można stosować w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwzapalnymi i lekami przeciwrheumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby [57]. W analizie uwzględniono stosowanie tych opcji terapeutycznych obok wnioskowanej technologii i komparatorów (u wszystkich pacjentów nieosiągających remisji choroby).

W opracowaniu założono refundację wnioskowanej technologii w ramach istniejącej grupy limitowej „1153.0, Anakinra”, w której wnioskowana technologia jest objęta refundacją przy stosowaniu w leczeniu wrodzonych zespołów autozapalnych (ICD-10 E85, R50.9, D89.8, D89.9) w ramach programu B.86. [37]. Na podstawie art. 14 ustawy o refundacji [30] określono, że wnioskowana technologia będzie wydawana pacjentowi bezpłatnie jako lek stosowany w programie lekowym.

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [3] niniejszą analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy: płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych) oraz płatnika za świadczenia medyczne (perspektywy rozszerzonej/wspólnej; perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz świadczeniobiorcy). Ustalono, że wyniki analizy z obydwu perspektyw są tożsame (aspekt testowany w analizie wrażliwości, w ramach której wykazano, że uwzględnienie kosztu z perspektywy pacjenta praktycznie nie wpływa na wyniki analizy, zmiana ICUR <1%).

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego [41]. Na podstawie jego wyników przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów względem tocilizumabu oraz analizę kosztów-użyteczności względem placebo. W ramach analizy kosztów-użyteczności zestawiono koszty i konsekwencje stosowania porównywanych technologii w dożywnym horyzoncie czasowym (na poziomie oczekiwanej długości życia Polaka w wieku standardowego pacjenta rozpoczynającego leczenie z wykorzystaniem porównywanych interwencji). Przeprowadzono analizę inkrementalną z kalkulacją inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności. Określone współczynniki porównano z progiem opłacalności wynoszącym 155 514 PLN za dodatkowy rok życia skorygowany o jakość (trzykrotność produktu krajowego brutto *per capita* w latach 2016 – 2018).

Ze względu na fakt, iż w analizie podstawowej zidentyfikowano parametry należące do grona parametrów niepewnych, zbadano ich wpływ na wnioskowanie z analizy. Przeprowadzono jednokierunkową, wielokierunkową oraz wartości skrajnych analizę wrażliwości. W ramach analizy wrażliwości testowano również alternatywne źródła informacji oraz założenia dotyczące podstawowych aspektów modelowania. Zakres zmienności parametrów niepewnych ustalono na poziomie 95% przedziału ufności (CI) lub zakresu: minimum – maksimum w sytuacji braku 95% CI lub braku danych umożliwiających określenie 95% CI. W przypadku parametrów kosztowych testowano również skrajne zakresy na poziomie  $\pm 100\%$  wartości uwzględnionej w analizie

Ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Kineret® (anakinra) w leczeniu postaci układowej młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów i choroby Stilla u dorosłych.



podstawowej w celu weryfikacji wpływu tych parametrów (często wtórnych bez informacji na temat zakresu zmienności) na wyniki niniejszej analizy.

Przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości umożliwiającą ocenę zakresu zmienności punktów końcowych analizy ekonomicznej z wykorzystaniem metod nieparametrycznych.

Przeprowadzona analiza ekonomiczna zgodna jest z Wytycznymi AOTMIT dla przeprowadzenia ocen technologii lekowych [1] oraz spełnia minimalne wymagania Ministra Zdrowia przedstawione w Rozporządzeniu [3].

## WYNIKI I WNIOSKI

### Analiza minimalizacji kosztów vs tocilizumab

Ustalono, że w koszcie leczenia tocilizumabem 10 pacjentów z analizowanej populacji możliwe jest przeprowadzenie leczenia anakinrą u dodatkowych około 3 pacjentów (łącznie 13 pacjentów).

W ramach analizy wrażliwości zaobserwowano, że wnioskowana technologia jest tańsza od tocilizumabu niezależnie od wartości większości parametrów niepewnych czy założeń analizy. Z 45 scenariuszy analizy wrażliwości zmianę wniosku względem analizy podstawowej zaobserwowano tylko w ramach 5 scenariuszy uwzględniających skrajne i mało prawdopodobne założenia analizy. Zmianę wniosków zaobserwowano w przypadku uwzględnienia:

- wyłącznie postaci tocilizumabu podawanego podskórnym (scenariusz zakładał stosowanie tej postaci również wśród chorych na sIJA, ale postać ta nie jest refundowana w leczeniu sIJA [37]),

- podawania dożylnego tocilizumabu co 28 dni (jak w niektórych badaniach dotyczących AOSD [41], ale nie wśród chorych na sIJA; scenariusz zakładał taką częstotliwość u wszystkich pacjentów),
- wyłącznie pacjentów w wieku 2 lub 3 lat (pacjenci o najniższej masie ciała i w związku z tym najniższym zużyciu tocilizumabu dożylnego; pacjenci ci stanowią do 8% wszystkich pacjentów w wieku 2 lat i starszych).

Największy wpływ na wysokość różnicy w kosztach związanych ze stosowaniem anakinry w miejsce tocilizumabu miały założenia dotyczące: długości horyzontu czasowego, odsetka wykorzystania postaci tocilizumabu do podawania podskórnego, źródła na temat kosztu jednostkowego tocilizumabu, pominięcia kosztu niewykorzystanej części ampułkostrzykawki anakinry oraz masy ciała pacjenta (bezpośrednio lub poprzez zmianę wieku chorych).

### Analiza kosztów-użyteczności vs placebo

W ramach analizy ekonomicznej ustalono, że stosowanie produktu leczniczego Kineret® w leczeniu postaci układowej młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów i choroby Stilla u dorosłych w horyzoncie trwania życia chorego jest (wartości zdyskontowane):



Wykazano, że stosowanie produktu leczniczego Kineret® jest związane z inkrementalnym współczynnikiem kosztów-użyteczności poniżej progu opłacalności niezależnie od realizacji proponowanego porozumienia podziału ryzyka.

Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała zadowalającą stabilność wniosków z analizy podstawowej. Łącznie przeprowadzono 89 scenariuszy deterministycznej analizy wrażliwości.

Analiza wrażliwości wykazała, że wśród pacjentów z sIJA w wieku poniżej 2 lat stosowanie wnioskowanej technologii zamiast placebo wiąże się

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości wykazano, że prawdopodobieństwo kosztowej-użyteczności wnioskowanej technologii względem placebo wyniosło . Prawdopodobieństwo zdarzenia, że wnioskowana technologia jest bardziej skuteczna od placebo (tj. związana z wyższą liczbą QALY) wyniosło .

#### Podsumowanie i wnioski

Dostępne dowody naukowe wskazują, że produkt leczniczy Kineret® cechuje się wysoką skutecznością i akceptowalnym profilem bezpieczeństwa [41]. Refundacja wnioskowanej technologii ułatwi dostęp do tej terapii zarówno w przypadku populacji pediatrycznej jak i dorosłych pacjentów z chorobą Stilla. Pozwoli ona także odpowiedzieć na niezaspokojone potrzeby pacjentów z analizowanej populacji (będzie pierwszym refundowanym lekiem z grupy anty-IL-1, który jest zalecany w leczeniu chorych z analizowanej populacji), szczególnie wśród chorych którzy w chwili obecnej nie mają skutecznej alternatywy terapeutycznej (chorzy na sIJA w wieku poniżej 2 lat, oraz chorych na sIJA lub AOSD, u których wyczerpano dostępne opcje terapeutyczne w programie B.33.) [40].

W niniejszej analizie wykazano, że stosowanie anakinry: i) wiąże się z niższym kosztem z perspektywy płatnika publicznego niż stosowanie podstawowego komparatora – tocilizumabu refundowanego w ramach programu B.33.; ii) jest kosztowo-użyteczne względem placebo oraz wiąże się z wymierną korzyścią kliniczną dla pacjentów (m.in. 2,6-krotnym wydłużeniem okresu życia z chorobą w remisji względem placebo).

## 1. CEL ANALIZY EKONOMICZNEJ

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia; NFZ) i perspektywy wspólnej (NFZ i świadczeniobiorcy) finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Kineret® (anakinra) w leczeniu postaci układowej młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów i choroby Stilla u dorosłych, zgodnie z proponowanym programem lekowym.

## 2. PROBLEM DECYZYJNY

Zgodnie z wymogami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) sprecyzowano kontekst niniejszego etapu oceny technologii medycznych.

Schemat PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, porównanie, wynik – osobno punkt końcowy badań klinicznych uwzględniony w opracowaniu i punkt końcowy analizy ekonomicznej) [1] niniejszej analizy przedstawia się następująco:

- populację stanowili postaci układowej młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (uMIZS; ang. *Systemic Idiopathic Juvenile Arthritis*, sIJA) i choroby Stilla u dorosłych (ang. *Adult-Onset Still's Disease*, AOSD), spełniający pozostałe kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego (P);
- wnioskowaną technologię stanowiło stosowanie produktu leczniczego Kineret® (anakinra) (I);
- wnioskowaną technologię porównano z aktualnym postępowaniem terapeutycznym w Polsce opierającym się na stosowaniu tocilizumabu (wśród chorych na sIJA w wieku 2 lat i starszych i chorych na AOSD, u których anakinra stosowana byłaby jako pierwszy lek w programie) oraz placebo (wśród chorych na sIJA w wieku od 8 miesiąca życia do 2 roku życia, u których anakinra stosowana byłaby jako pierwszy lek w programie oraz wśród chorych na sIJA lub AOSD, u których wyczerpano wszystkie możliwe opcje dostępne w programie B.33. [37]) [40] (C);
- w opracowaniu uwzględniono różnice między wnioskowaną technologią a placebo w zakresie prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie oraz prawdopodobieństwa wystąpienia remisji choroby (przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności); w przypadku porównania z tocilizumabem przyjęto, że stosowanie wnioskowanej technologii jest co najmniej tak samo skuteczne jak stosowanie tocilizumabu [41] (przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów) (O);
- wyniki niniejszej analizy ekonomicznej zaprezentowano pod postacią: i) analiza kosztów -użyteczności: zdyskontowanych lat życia skorygowanych o jakość (ang. *Quality-Adjusted Life Years*, QALY), zdyskontowanego kosztu całkowitego, wyodrębnionych składowych kosztu

całkowitego, inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności (ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*, ICUR) oraz cen zbytu netto ocenianego produktu, o których mowa w § 5 ust 2 pkt 4 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3]; ii) analiza minimalizacji kosztów: wyodrębnionych kategorii kosztu różniącego porównywane technologie, kosztu całkowitego oraz progowych cen zbytu netto ocenianego produktu leczniczego, o których mowa w §5 ust 4 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] (O). Ze względu na technikę analityczną dla porównania z opcjonalną technologią refundowaną (analiza minimalizacji kosztów) w opracowaniu nie przedstawiono bezpośrednio punktów końcowych opisanych w art. 13 ust 3. Ustawy o refundacji [30] – uzasadniono, że wnioski i wyniki określone na podstawie punktów końcowych opisanych w art. 13 ust 3. Ustawy o refundacji [30] są takie same jak wnioski i wyniki dla przeprowadzonej analizy minimalizacji kosztów (por. rozdział 3.4.).

## **2.1. SPOSÓB FINANSOWANIA**

Firma Swedish Orphan Biovitrum Sp. z o.o. wnioskuję o rozszerzenie wskazań objętych refundacją produktu leczniczego Kineret® w ramach części B Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych („Leki dostępne w ramach programu lekowego”) umożliwiające stosowanie wnioskowanej technologii w leczeniu postaci układowej młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów i choroby Still’a u dorosłych w ramach programu lekowego.

Refundacja wnioskowanej technologii w ramach proponowanego programu lekowego w praktyce spowoduje włączenie anakinry do programu wielolekowego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06, M08)” [40] opisanego w załączniku B.33. do Obwieszczenia Ministra Zdrowia [37] (program zwany dalej programem B.33.).

Wnioskowana technologia jest obecnie finansowana ze środków publicznych w Polsce w innym wskazaniu (w leczeniu wrodzonych zespołów autozapalnych (ICD-10 E85, R50.9, D89.8, D89.9) w programie B.86.) [37].

W opracowaniu uwzględniono refundację wnioskowanej technologii w ramach istniejącej grupy limitowej „1153.0, Anakinra”, gdyż rozważana decyzja sprowadza się do rozszerzenia zakresu wskazań do stosowania wnioskowanej technologii objętych refundacją. Na tej podstawie refundacja w istniejącej grupie zgodna jest z zapisami art. 15 ust. 2 i 3 ustawy o refundacji [30].

Zgodnie z art. 14 ustawy o refundacji [30] założono, że wnioskowana technologia będzie wydawana pacjentowi bezpłatnie.

Uwzględniono sugerowaną cenę zbytu netto (bez VAT i marży hurtowej) wnioskowanej technologii na poziomie [REDACTED] opakowanie 7 ampułkostrzykawk (aktualna cena Kineret® z Obwieszczenia [37]).

Podsumowanie przedstawionych powyżej aspektów refundacyjnych zamieszczono w Analizie wpływu na system ochrony zdrowia [104].

## **2.2. WNIOSKOWANE WSKAZANIE I CHARAKTERYSTYKA POPULACJI DOCELOWEJ**

Zarejestrowane wskazania do stosowania ocenianego produktu leczniczego Kineret® obejmują:

- 1) stosowanie u dorosłych w terapii skojarzonej z metotreksatem w leczeniu objawów przedmiotowych i podmiotowych reumatoidalnego zapalenia stawów w przypadku niewystarczającej odpowiedzi na monoterapię metotreksatem;
- 2) stosowanie w leczeniu autozapalnych zespołów gorączek okresowych (okresowych zespołów zależnych od kriopiryny, rodzinnej gorączki śródziemnomorskiej) u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg;
- 3) stosowanie u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg w leczeniu choroby Stilla, w tym postaci układowej młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów i choroby Stilla u dorosłych, z czynnymi objawami układowymi wskazującymi na umiarkowaną lub znaczną aktywność choroby lub u pacjentów z utrzymującą się aktywnością choroby po leczeniu niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) lub glikokortykosteroidami [57].

W chwili obecnej wnioskowana technologia finansowana jest ze środków publicznych w leczeniu pacjentów kwalifikujących się do leczenia anakinrą w obrębie 2. wskazania [37].

Pacjenci kwalifikujący się do leczenia anakinrą w obrębie 1. i 3. wskazania stanowią znaczną grupę chorych włączanych w chwili obecnej do programu lekowego B.33.

Niniejszy problem decyzyjny dotyczy pacjentów należących do populacji zgodnej z 3. zarejestrowanym wskazaniem.

Ustalono, że analizowany stan kliniczny spełnia kryteria choroby ultrazadkowej w Polsce [40], [104].

Zgodnie z obliczeniami przedstawionymi w Analizie wpływu na system ochrony zdrowia [104], analizowany stan kliniczny dotyczy kilkudziesięciu pacjentów rocznie i liczebność populacji

analizowanych pacjentów w kolejnych latach powinna maleć w miarę wzrostu wykorzystania leczenia anakinry w I linii leczenia biologicznego pacjentów z analizowanej populacji (w pierwszym roku pacjentów może być więcej ze względu na większą liczbę pacjentów niestosujących wcześniej anakinry, którzy wyczerpali inne opcje terapeutyczne z programu B.33.).

Szczegóły dotyczące liczebności analizowanej populacji w Polsce przedstawiono w Analizie wpływu na system ochrony zdrowia [104].

Wśród pacjentów z analizowanej populacji zalecane jest przede wszystkim stosowanie leków anti-IL-1 i anti-IL-6 [40]. W chwili obecnej tylko część pacjentów z analizowanej populacji ma możliwość stosowania jedyne leku z grupy anti-IL-6 w programie B.33. (tocilizumabu); żaden z leków anti-IL-1 nie jest refundowany w leczeniu pacjentów z analizowanej populacji w Polsce [37]. Co więcej niektórzy pacjenci z analizowanej populacji (chorzy na sIJA w wieku od 8 miesiąca życia do 2 roku życia oraz chorzy na sIJA lub AOSD, u których wyczerpano wszystkie możliwe opcje dostępne w programie B.33.) nie mają dostępu do żadnej skutecznej opcji terapeutycznej w Polsce.

Sugerowany kształt programu lekowego dla wnioskowanej technologii zakłada możliwość jej stosowania jako pierwszy lek w programie B.33. lub jako ostatni lek w tym programie (po wyczerpaniu pozostałych opcji terapeutycznych). Tym samym docelową populację chorych podzielono na grupy różniące się wiekiem chorych oraz dostępnością opcjonalnych technologii refundowanych w programie B.33. Rozważano następujące grupy chorych:

- sIJA w wieku od 8 miesiąca życia do 2 roku życia, u których wnioskowana technologia stosowana będzie jako pierwszy lek biologiczny w programie B.33. (wśród tej grupy pacjentów uwzględniono placebo jako komparator);
- sIJA w wieku 2 lat i starszych, u których wnioskowana technologia stosowana będzie jako pierwszy lek biologiczny w programie B.33. (wśród tej grupy pacjentów uwzględniono tocilizumab jako komparator);
- sIJA, u których wyczerpano inne opcje terapeutyczne w programie B.33. – wśród tych pacjentów anakinra stosowana będzie jako ostatni lek w programie B.33. w ramach scenariusza nowego (wśród tej grupy pacjentów uwzględniono placebo jako komparator);
- AOSD, u których wnioskowana technologia stosowana będzie jako pierwszy lek biologiczny w programie B.33. (wśród tej grupy pacjentów uwzględniono tocilizumab jako komparator);
- AOSD, u których wyczerpano inne opcje terapeutyczne w programie B.33. – wśród tych pacjentów anakinra stosowana będzie jako ostatni lek w programie B.33. w ramach scenariusza nowego (wśród tej grupy pacjentów uwzględniono placebo jako komparator).

Niemniej jednak z uwagi na ograniczoną dostępność danych klinicznych dotyczących analizowanej populacji chorych (analizowane wskazanie spełnia kryteria ultrazadkowej choroby [40], [104]) w ramach niniejszego opracowania przeprowadzono dwa porównania ekonomiczne: względem tocilizumabu oraz względem placebo wśród wszystkich pacjentów z analizowanej populacji, ogółem.

W przypadku porównania z placebo uwzględniono stosowanie porównywanych interwencji w ostatniej linii leczenia biologicznego, tj. wśród chorych po wyczerpaniu wszystkich dostępnych opcji leczenia w programie B.33. Przeprowadzone w analizie podstawowej porównanie pozornie pomija pacjentów w wieku poniżej 2 lat, u których w pierwszej linii leczenia biologicznego mogłaby być stosowana anakinra, a po jej niepowodzeniu – tocilizumab (w przypadku pacjentów z niepowodzeniem leczenia anakinrą przed ukończeniem 2 roku życia Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych z wysokim prawdopodobieństwem pozytywnie zaopiniowałby włączenie takich pacjentów do programu ze względu na wysoce niekorzystny stan kliniczny) – analiza podstawowa zakłada taką samą wartość wnioskowanej technologii wśród tych pacjentów jak wśród pacjentów stosujących anakinrę w ostatniej linii leczenia biologicznego. Porównanie z placebo wśród pacjentów z sIJA w wieku poniżej 2 lat, uwzględniające kolejne linie leczenia zostało przeprowadzone w analizie wrażliwości. Zdecydowana większość pacjentów, którzy mogliby stosować anakinrę w programie B.33. zamiast placebo stosować ją będzie jako ostatni lek w programie, zgodnie z wynikami Analizy wpływu na budżet [104]. Uwzględnienie tocilizumabu jako kolejnej linii leczenia po leczeniu anakinrą lub placebo jest bardziej korzystne dla wnioskowanej technologii (wyższe oszczędności wynikające z redukcji kosztu kolejnej linii leczenia). Tym samym, konserwatywnie w analizie podstawowej opłacalność ocenianej technologii względem placebo określono na podstawie pacjentów stosujących anakinrę lub placebo w ostatniej linii leczenia biologicznego.

Mając na uwadze fakt, iż podstawową różnicą pomiędzy sIJA oraz AOSD jest wiek rozpoznania [40], a także ograniczoną dostępność danych klinicznych dla tych chorób (brak możliwości osobne sparametryzowania modelu dla sIJA oraz AOSD; por. rozdział 2.4.) w ramach niniejszej analizy poczyniono założenia dotyczące takich samych efektów klinicznych i podobnego naturalnego przebiegu choroby wśród pacjentów z sIJA oraz pacjentów z AOSD. W ramach modelowania uwzględniono kohortę pacjentów składającą się zarówno z pacjentów z sIJA oraz pacjentów z AOSD, różniących się wejściowymi charakterystykami.

Analizę przeprowadzono przy uwzględnieniu danych z badań klinicznych oceniających skuteczność stosowania anakinry (por. rozdział 2.4.), których wyniki zostały przystosowane do proponowanego zakresu wskazań do stosowania wnioskowanej technologii.

Wejściowe charakterystyki pacjentów określono na podstawie danych z badań klinicznych [46], [47] oraz wyników Analizy wpływu na budżet [104] (w zakresie odsetka sIJA wśród wszystkich pacjentów z sIJA lub AOSD, którzy będą mogli stosować anakinrę w przypadku jej refundacji).

**Tabela 1. Charakterystyki pacjentów z analizowanej populacji.**

	sIJA	AOSD
<b>Średni wiek w momencie rozpoczęcia leczenia anakinrą [46], [47]</b>	8,5 lat	39,0 lat
<b>Miara rozrzutu (SD) wieku [46], [47]</b>	4,54	10,91
<b>% kobiet w kohorcie [46], [47]</b>	62,5%	50,0%
<b>Udział w docelowej populacji [104]</b>	85,4%	14,6%

Ustalono, że wypadkowy wiek pacjenta w momencie rozpoczęcia leczenia anakinrą wyniesie około 13 lat (60,7% kobiet).

Nie są dostępne informacje na temat masy ciała pacjentów z analizowanej populacji z Polski. Jednym z objawów choroby Still'a może być niedowaga lub utrata masy ciała [40], skutkiem czego nie ma możliwości uwzględnienia masy ciała osób z populacji generalnej Polski.

W analizie zależną od wieku masę ciała pacjentów z analizowanej populacji określono na podstawie założeń modelu oryginalnego i analizy dla tocilizumabu dla warunków brytyjskich [55] (tabela 64 analizy wnioskodawcy). Uwzględniono zależną od wieku masę ciała pacjenta z sIJA przedstawioną poniżej.

Ponieważ niektóre leki dawkowane są w oparciu o powierzchnię ciała, na podstawie masy ciała obliczono również powierzchnię ciała metodą Boyd'a (tj. wg algorytmu:  $4,688 * (masa * 1000)^{(0,8168 - 0,0154 * \text{Log}(masa * 1000))} / 10000$ , gdzie: *masa* to masa ciała wyrażona w kg).

Uwzględnione dane przedstawiono poniżej.

**Tabela 2. Zależna od wieku masa i powierzchnia ciała pacjenta z analizowanej populacji**

	Średnia masa ciała	Powierzchnia ciała
<b>1 rok</b>	11,5 kg	0,54 m <sup>2</sup>
<b>2 lata</b>	13,3 kg	0,60 m <sup>2</sup>
<b>3 lata</b>	15,0 kg	0,65 m <sup>2</sup>
<b>4 lata</b>	16,8 kg	0,70 m <sup>2</sup>
<b>5 lat</b>	18,5 kg	0,75 m <sup>2</sup>
<b>6 lat</b>	20,3 kg	0,80 m <sup>2</sup>
<b>7 lat</b>	22,8 kg	0,87 m <sup>2</sup>
<b>8 lat</b>	25,0 kg	0,92 m <sup>2</sup>
<b>9 lat</b>	27,5 kg	0,99 m <sup>2</sup>
<b>10 lat</b>	31,0 kg	1,07 m <sup>2</sup>
<b>11 lat</b>	34,8 kg	1,15 m <sup>2</sup>
<b>12 lat</b>	39,3 kg	1,25 m <sup>2</sup>
<b>13 lat</b>	44,5 kg	1,36 m <sup>2</sup>

	Średnia masa ciała	Powierzchnia ciała
<b>14 lat</b>	49,0 kg	1,46 m <sup>2</sup>
<b>15 lat</b>	52,0 kg	1,52 m <sup>2</sup>
<b>16 lat</b>	55,8 kg	1,59 m <sup>2</sup>
<b>17 lat</b>	59,5 kg	1,66 m <sup>2</sup>
<b>18 lat</b>	62,5 kg	1,71 m <sup>2</sup>
<b>19 lat</b>	65,5 kg	1,77 m <sup>2</sup>
<b>20 lat</b>	68,5 kg	1,82 m <sup>2</sup>
<b>21 lat</b>	71,5 kg	1,88 m <sup>2</sup>
<b>22 lata</b>	74,5 kg	1,93 m <sup>2</sup>
<b>23+ lata</b>	75,0 kg	1,94 m <sup>2</sup>

Wykorzystując informacje dotyczące średniego wieku pacjenta oraz odchylenia standardowego (SD) określono odsetek pacjentów znajdujących się w poszczególnych grupach wieku w punkcie początkowym analizy oraz każdym kolejnym cyklu modelu. Wykorzystano w tym celu skumulowaną funkcję rozkładu normalnego (dystrybuantę) sparametryzowaną na podstawie średniego wieku w analizowanej kohorcie i miary jego rozrzutu (SD).

W przypadku porównania wnioskowanej technologii z tocilizumabem uwzględniono wyłącznie pacjentów w wieku 2 lat i starszych – określony powyżej odsetek pacjentów w każdej grupie wieku określony na podstawie ww. algorytmu został zaktualizowany po odrzuceniu pacjentów młodszych niż 2 lata (szczegóły w arkuszu „EEcalc” modelu dołączonego do opracowania).

Również odsetek pacjentów dorosłych w populacji docelowej (np. przy ocenie kosztów podawania tocilizumabu dożylnego) został określony na podstawie dystrybuanty rozkładu normalnego, zgodnie z algorytmem przedstawionym powyżej.

### **2.3. PORÓWNYWANE INTERWENCJE**

Wnioskowaną technologię stanowiło stosowanie anakinry w leczeniu postaci układowej młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów i choroby Stilla u dorosłych.

Jak wspomniano w poprzednim rozdziale, wnioskowaną technologię porównano ze stosowaniem tocilizumabu lub placebo. Wybór komparatorów uzasadniono wytycznymi klinicznymi oraz aktualnym postępowaniem terapeutycznym w Polsce wśród pacjentów z analizowanej populacji [40].

Zgodnie z zalecanym schematem dawkowania [57] oraz dawkowaniem wnioskowanej technologii w badaniach klinicznych zidentyfikowanych na etapie Analizy klinicznej [41], w analizie uwzględniono stosowanie anakinry w dawce 1-2 mg (2 mg w analizie podstawowej) na kg masy ciała, na dobę wśród



chorych o masie ciała nieprzekraczającej 50 kg oraz 1 ampułkostrzykawkę na dobę wśród chorych o masie ciała wyższej niż 50 kg. W analizie podstawowej uwzględniono koszt niewykorzystanej części ampułkostrzykawki Kineret®. Oznacza to, że w przypadku wszystkich grup różniących się masą ciała uwzględniono zużycie wnioskowanej technologii na poziomie 1 ampułkostrzykawki na dobę.

Uwzględnione dawkowanie przedstawiono poniżej.

**Tabela 3. Uwzględnione dawkowanie anakinry.**

Wiek, lata	Masa ciała, kg [55]	Podana dawka anakinry (mg na dobę)	Liczba wykorzystanych ampułkostrzykawek
1	11,5	23	1
2	13,25	26,5	1
3	15	30	1
4	16,75	33,5	1
5	18,5	37	1
6	20,25	40,5	1
7	22,75	45,5	1
8	25	50	1
9	27,5	55	1
10	31	62	1
11	34,75	69,5	1
12	39,25	78,5	1
13	44,5	89	1
14	49	98	1
15	52	100	1
16	55,75	100	1
17	59,5	100	1
18	62,5	100	1
19	65,5	100	1
20	68,5	100	1
21	71,5	100	1
22	74,5	100	1
23 i starsi	75	100	1

W opracowaniu uwzględniono stosowanie anakinry do momentu niepowodzenia leczenia lub zgonu. Zgodnie z proponowanym kształtem programu lekowego [40] w analizie przyjęto brak stosowania anakinry wśród chorych, u których po 3 miesiącach leczenia nie wystąpiła odpowiedź, a także dyskontynuację leczenia w późniejszym okresie jego trwania z przyczyn utraty odpowiedzi.

W analizie podstawowej uwzględniono definicję odpowiedzi na podstawie danych raportowanych w badaniu [46] (zmodyfikowana ACRpedi 30). Pozostałe definicje odpowiedzi raportowane w badaniu [46] uwzględniono w analizie wrażliwości. W przypadku pacjentów z AOSD nie zidentyfikowano badań

raportujących odpowiedzi na leczenie. Tym samym założono, że odsetek odpowiedzi będzie taki sam jak w przypadku pacjentów z sIJA włączonych do badania [46].

W przypadku części pacjentów z remisją choroby uwzględniono również zaprzestanie leczenia anakinrą z powodu sukcesu terapeutycznego. W analizie podstawowej uwzględniono prawdopodobieństwo tego zdarzenia na podstawie danych z badania [48].

W badaniu [48] 14 pacjentów z remisją choroby po zastosowaniu anakinry obserwowano przez okres 2,8 lat (mediana; zakres 1,6–7,3 lat). U 9 z 14 pacjentów z remisją (64,3%) podjęto decyzje o zakończeniu dalszego stosowania anakinry. Ze względu na brak danych na temat momentu zaprzestania leczenia wśród tych pacjentów, w analizie przyjęto, że moment zaprzestania leczenia wystąpił w połowie okresu obserwacji tych pacjentów.

W analizie założono stopniowe, zaprzestanie leczenia u części pacjentów z remisją choroby (16,8% każdego cyklu, 95% CI: 8,3% do 29,7%) do momentu osiągnięcia odsetka pacjentów kontynuujących stosowanie anakinry na takim samym poziomie jak w badaniu [48] (tj. 35,7%; 95% CI: 13,9% do 61,4%) – w ramach tego wariantu uwzględniono stałą funkcję hazardu dla zaprzestania leczenia w remisji choroby (model wykładniczy kontynuacji leczenia w stanie „Remisja”).

W analizie wrażliwości testowano opcjonalny wariant oceny odsetka pacjentów kontynuujących leczenie anakinrą w przypadku choroby w remisji – uwzględniono stały, niezależny od czasu jaki upłynął od rozpoczęcia leczenia odsetek pacjentów z remisją choroby kontynuujących leczenie anakinrą na umownym poziomie równym 50% [88].

W przypadku stosowania wnioskowanej technologii często stosowane są różne sposoby zapobiegania dyskomfortu pacjenta przy podawaniu wnioskowanego leku, w tym:

- zalecany sposób obejmujący zmianę miejsca kolejnych zastrzyków oraz
- sugerowane sposoby: schłodzenie miejsca iniekcji, ogrzanie płynu do wstrzykiwań do temperatury pokojowej, zastosowanie zimnych kompresów (przed i po wstrzyknięciu), podawanie lokalne glikokortykosteroidów i leków przeciwhistaminowych.

Nie są dostępne informacje określające zakres wykorzystania ww. interwencji wśród pacjentów leczonych anakinrą. W ramach analizy ekonomicznej dla stosowania wnioskowanej technologii w innym wskazaniu przedkładanym Agencji (AWA nr OT.4350.16.2016 [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2016/169/AWA/169\\_AWA\\_OT.4350.16\\_2016\\_Kineret\\_CAPS\\_16.09.16.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/169/AWA/169_AWA_OT.4350.16_2016_Kineret_CAPS_16.09.16.pdf)) pominięto koszt tych zabiegów ze względu na brak istotnego wpływu na wyniki. Co więcej, ze względu na charakter analizowanej choroby wskazane przez Agencję leki z dużym prawdopodobieństwem stanowią standardowe wyposażenie apteczek pacjentów z analizowanej populacji lub ich opiekunów, tj. mogą być wykupowane i stosowane zarówno w trakcie leczenia anakinrą jak i przy braku tego leczenia. Dodatkowo pacjent wraz z wnioskowaną technologią mógłby otrzymywać

te leki w szpitalu i tym samym ich koszt (który w szpitalach nie jest przypisany do poszczególnych świadczeń rozliczanych z NFZ) nie stanowiłby kosztu różniącego zarówno z perspektywy NFZ jak i perspektywy pacjenta. Tym samym w ramach analizy podstawowej pominięto koszt zapobiegania dyskomfortu. W ramach analizy wrażliwości uwzględniono maksymalny koszt tych zabiegów na poziomie kosztu stosowania maści ze sterydami (4 opakowania na miesiąc) i preparaty desloratadyny (1 opakowanie na miesiąc) u wszystkich pacjentów stosujących wnioskowaną technologię (aspekt uwzględniono tylko przy porównaniu z placebo).

Przyjęto dawkowanie tocilizumabu zgodne z zalecanym schematem dawkowania [58] oraz dawkowaniem w badaniach klinicznych zidentyfikowanych na etapie Analizy klinicznej [41].

W przypadku tocilizumabu podawanego podskórnym uwzględniono dawkowanie na poziomie: 1 ampułkostrzykawki co 14 dni (do masy ciała 30 kg) lub co 7 dni (masa ciała >30 kg).

W opracowaniu uwzględniono stosowanie pełnych ampułkostrzykawek przy każdym podawaniu podskórnym tocilizumabu.

**Tabela 4. Uwzględnione dawkowanie tocilizumabu podawanego podskórnym.**

Wiek, lata	Masa ciała, kg [55]	Średnia liczba wykorzystanych ampułkostrzykawek na dobę
1	11,5	0,0714 (tj. 1/14)
2	13,25	0,0714 (tj. 1/14)
3	15	0,0714 (tj. 1/14)
4	16,75	0,0714 (tj. 1/14)
5	18,5	0,0714 (tj. 1/14)
6	20,25	0,0714 (tj. 1/14)
7	22,75	0,0714 (tj. 1/14)
8	25	0,0714 (tj. 1/14)
9	27,5	0,0714 (tj. 1/14)
10	31	0,1429 (tj. 1/7)
11	34,75	0,1429 (tj. 1/7)
12	39,25	0,1429 (tj. 1/7)
13	44,5	0,1429 (tj. 1/7)
14	49	0,1429 (tj. 1/7)
15	52	0,1429 (tj. 1/7)
16	55,75	0,1429 (tj. 1/7)
17	59,5	0,1429 (tj. 1/7)
18	62,5	0,1429 (tj. 1/7)
19	65,5	0,1429 (tj. 1/7)
20	68,5	0,1429 (tj. 1/7)
21	71,5	0,1429 (tj. 1/7)
22	74,5	0,1429 (tj. 1/7)
23 i starsi	75	0,1429 (tj. 1/7)

W przypadku tocilizumabu podawanego dożylnie uwzględniono dawkowanie na poziomie: 12 mg/kg masy ciała co 14 dni (do masy ciała 30 kg) lub 8 mg/kg masy ciała co 14 dni (masa ciała >30 kg).

W analizie wrażliwości rozpatrywano również podawanie tocilizumabu dożylnego co 28 dni, zgodnie z wynikami niektórych badań klinicznych dotyczących chorych na AOSD [41].

Tocilizumab podawany dożylnie dostępny jest pod postacią fiolek różniących się zawartością substancji czynnej (80 mg, 200 mg i 400 mg). W analizie uwzględniono zużycie pełnych fiolek tocilizumabu podawanego dożylnie (uwzględniono koszt niewykorzystanej części fiołki). Zużycie tych preparatów tocilizumabu podawanego dożylnie określono w taki sposób, aby zapewnić jak najmniejszą liczbę niewykorzystanych mg tocilizumabu, przy uwzględnieniu zużycia najmniejszej liczby fiolek (np. 1 fiołka 400 mg w miejsce 2 fiołek 200 mg).

Określono przedziały masy ciała zapewniające ww. warunki (tabela poniżej).

**Tabela 5. Zależne od masy ciała zużycie pełnych fiolek tocilizumabu podawanego dożylnie.**

Dawka (mg/kg m.c.)	Masa ciała, kg		Liczba fiolek na podanie (mg w fiołce)		
	od	do	400	200	80
12	0,00	6,67	0	0	1
12	6,68	13,33	0	0	2
12	13,34	16,67	0	1	0
12	16,68	23,33	0	1	1
12	23,34	29,99	0	1	2
8	30,00	30,00	0	1	1
8	30,01	35,00	0	1	1
8	35,01	40,00	0	1	2
8	40,01	45,00	1	0	0
8	45,01	50,00	1	0	0
8	50,01	55,00	1	0	1
8	55,01	60,00	1	0	1
8	60,01	65,00	1	0	2
8	65,01	70,00	1	1	0
8	70,01	75,00	1	1	0
8	75,01	80,00	1	1	1
8	80,01	85,00	1	1	1
8	85,01	90,00	1	1	2
8	90,01	95,00	1	1	2
8	95,01	100,00	2	0	0
8	100,01	105,00	2	0	1
8	105,01	110,00	2	0	1
8	110,01	115,00	2	0	2
8	115,01	120,00	2	0	2
8	120,01	125,00	2	1	0
8	125,01	130,00	2	1	1
8	130,01	135,00	2	1	1

Dawka (mg/kg m.c.)	Masa ciała, kg		Liczba fiolek na podanie (mg w fiołce)		
	od	do	400	200	80
8	135,01	140,00	2	1	2
8	140,01	145,00	2	1	2
8	145,01	150,00	2	2	0

Na podstawie ww. danych określono średnie zużycie tocilizumabu dożylnego.

**Tabela 6. Uwzględnione dawkowanie tocilizumabu podawanego dożylnie.**

Wiek, lata	Masa ciała, kg [55]	Fiolka 400 mg / dobę*	Fiolka 200 mg / dobę*	Fiolka 80 mg / dobę*	Zużyta dawka, mg	Podana dawka, mg
1	11,5	0,00	0,00	0,14	160	138
2	13,25	0,00	0,00	0,14	160	159
3	15	0,00	0,07	0,00	200	180
4	16,75	0,00	0,07	0,07	280	201
5	18,5	0,00	0,07	0,07	280	222
6	20,25	0,00	0,07	0,07	280	243
7	22,75	0,00	0,07	0,07	280	273
8	25	0,00	0,07	0,14	360	300
9	27,5	0,00	0,07	0,14	360	330
10	31	0,00	0,07	0,07	280	248
11	34,75	0,00	0,07	0,07	280	278
12	39,25	0,00	0,07	0,14	360	314
13	44,5	0,07	0,00	0,00	400	356
14	49	0,07	0,00	0,00	400	392
15	52	0,07	0,00	0,07	480	416
16	55,75	0,07	0,00	0,07	480	446
17	59,5	0,07	0,00	0,07	480	476
18	62,5	0,07	0,00	0,14	560	500
19	65,5	0,07	0,07	0,00	600	524
20	68,5	0,07	0,07	0,00	600	548
21	71,5	0,07	0,07	0,00	600	572
22	74,5	0,07	0,07	0,00	600	596
23 i starsi	75	0,07	0,07	0,00	600	600

\* średnia liczba fiolek przypadająca na dobę leczenia (fiolka(i) podawane co 14 dni w analizie podstawowej)

Zgodnie z zapisami programu lekowego B.33. [37] wśród pacjentów z sIJA uwzględniono tylko postaci dożylną leku tocilizumabu. W przypadku pacjentów z AOSD uwzględniono obydwie postaci leków tocilizumabu (podawana podskórnie i podawana dożylnie) z prawdopodobieństwem ich wykorzystania jak wśród wszystkich pacjentów leczonych w programie B.33. w 2020 roku (62,5%; zdecydowana większość pacjentów w programie B.33. są to pacjenci z reumatoidalnym zapaleniem stawów) [56]. Wypadkowy odsetek wykorzystania postaci tocilizumabu do podawania podskórnego (łącznie wśród pacjentów z sIJA oraz AOSD) wyniósł 9,1%.

Kineret® można stosować w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwzapalnymi i przeciwreumatycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby [57]. W analizie uwzględniono stosowanie tych opcji terapeutycznych obok wnioskowanej technologii i komparatorów (są to jedyne leki uwzględnione wśród pacjentów z grupy placebo).

Mając na uwadze fakt, że stosowanie leków przeciwreumatycznych modyfikujących przebieg choroby (np. metatrekstatu) oraz glikokortykosteroidów (np. prednisolonu) zależy od efektów leczenia biologicznego (np. wszyscy pacjenci z remisją choroby po zastosowaniu anakinry w badaniu [60] zaprzestali stosowania innych leków – kontynuowali leczenie anakinrą w monoterapii; efektem klinicznym anakinry wykazanym w Analizie klinicznej [41] była dyskontynuacja stosowania glikokortykosteroidów) w analizie przyjęto, że leki te stosowane są u wszystkich pacjentów nieosiągających remisji choroby [88].

Uwzględniono standardowe dawkowanie metatrekstatu i prednisolonu (leki najczęściej stosowane w analizowanym wskazaniu) [40], zdefiniowane również w opisie programu B.33. [37], tj.:

- metatrekstat w dawce 15 mg na tydzień [47] wśród chorych na AOSD;
- metatrekstat w dawce 15 mg na m<sup>2</sup> powierzchni ciała, na tydzień [48] wśród chorych na sIJA;
- prednisolon w dawce 1 mg na kg masy ciała, na dobę [88].

Szczegóły dotyczące wnioskowanej technologii i wyboru komparatorów przedstawiono w Analizie problemu decyzyjnego [40].

#### **2.4. UWZGLĘDNIONE EFEKTY ZDROWOTNE I WYBÓR ŹRÓDEŁ DANYCH KLINICZNYCH**

Na podstawie wyników przeprowadzonego przez Centrum HTA Sp. z o. o. OTM Sp. komandytowa przeglądu systematycznego badań klinicznych i opracowań wtórnych [41] ustalono, że stosowanie anakinry w leczeniu postaci układowej młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów i choroby Stilla u dorosłych związane jest z dodatkowymi efektami klinicznymi względem placebo. W analizie [41] nie zidentyfikowano dowodów naukowych potwierdzających przewagę wnioskowanej technologii nad tocilizumabem.

Zidentyfikowano 2 podstawowe źródła informacji na temat skuteczności klinicznej wnioskowanej technologii względem placebo: badanie Quartier (2011) [46] i badanie Nordstrom (2012) [47] (we wszystkich ramionach tych badań możliwe było stosowanie glikokortykosteroidów i przeciwreumatycznych leków modyfikujących przebieg choroby).

Ze względu na krótki okres obserwacji dostępnych danych dotyczących porównania z placebo, w niniejszej analizie wykorzystano dodatkowo informacje z innych badań klinicznych cechujących się

dłuższymi okresami obserwacji i/lub raportowaniem danych niezbędnych do parametryzacji modelu analizy ekonomicznej, tj. przede wszystkim Pardeo (2015) [48], Yamada [84], Grom (2016) [85], Kumakura (2014) [87], Silva (2018) [89], czy wyniki analizy *post hoc* danych pacjentów z innych badań klinicznych raportowane w opracowaniach przedkładanych brytyjskiej agencji HTA [55].

Przedstawione powyżej źródła informacji klinicznych dotyczą populacji pacjentów szerszej od rozpatrywanej populacji chorych (np. badania [46], [47] uwzględniają także pacjentów niepoddawanych wcześniej leczeniu biologicznemu, podczas gdy w analizie podstawowej wynik dotyczący wszystkich pacjentów z tych badań został przypisany pacjentom po niepowodzeniu leczenia biologicznemu – szczególnie w Analizie klinicznej [41]). Niemniej jednak z uwagi na charakter analizowanego wskazania dotyczącego choroby ultraradkiej [40], [104] konieczne były przyjęcie założenia, że efekt kliniczny anakinry oraz naturalny przebieg choroby wśród pacjentów z analizowanej populacji nie różni się istotnie od danych dla pacjentów włączonych do badań klinicznych uwzględnionych w analizie. Poprawność przyjętego założenia potwierdza również fakt, że nie zidentyfikowano żadnych dowodów świadczących na niższy efekt kliniczny anakinry wśród poszczególnych grup pacjentów (np. leczonych biologicznie przed anakinrą vs nieleczonych) [41].

Również z uwagi na ograniczoną dostępność danych klinicznych dotyczących analizowanej populacji chorych (analizowane wskazanie spełnia kryteria ultraradkiej choroby [40], [104]) w niniejszej analizie uwzględniono pacjentów z analizowanej populacji, ogółem – założono, że efekt kliniczny i modelowany przebieg choroby nie różni się istotnie między pacjentami z sIJA a pacjentami z AOSD (uwzględniona w opracowaniu różnica dotyczyła wejściowych charakterystyk pacjentów). Takie podejście do rozważanego problemu decyzyjnego pozwoliło sparametryzować model ekonomiczny [88], tj. możliwe było uwzględnienie wszystkich newralgicznych stanów klinicznych i zdarzeń związanych z przebiegiem choroby Stilla. Przykładowo uwzględniono możliwość wystąpienia zespołu aktywacji makrofagów (ang. *Macrophage Activation Syndrome*; MAS) wśród pacjentów z analizowanej populacji dysponując wyłącznie informacjami na temat ryzyka wystąpienia tego zdarzenia czy ryzyka zgonu z przyczyn jego występowania określonych wyłącznie wśród chorych na sIJA lub AOSD. Co więcej takie podejście pozwoliło uwzględnić dodatkowy efekt kliniczny anakinry względem placebo w zakresie zarówno odpowiedzi na leczenie (dane dostępne tylko w badaniach uwzględniających chorych na sIJA [41]) jak i choroby w remisji (dane dostępne tylko w badaniach uwzględniających chorych na AOSD [41]).

W opracowaniu uwzględniono dodatkowy efekt kliniczny anakinry względem placebo pod postacią: wzrostu prawdopodobieństwa odpowiedzi na leczenie umożliwiającej dalszą kontynuację stosowania leku oraz wzrostu prawdopodobieństwa wystąpienia remisji choroby. W Analizie klinicznej [41] zidentyfikowano dowody na wpływ anakinry na zużycie standardowych leków stosowanych w

analizowanym wskazaniu (np. glikokortykosteroidów). Niemniej jednak efekt jest prawdopodobnie silnie skorelowany z uzyskaniem odpowiedzi na leczenie i/lub remisji choroby. Z tego powodu efekt ten został w opracowaniu uwzględniony pośrednio poprzez przyjęcie (za modelem oryginalnym [88]), że pacjenci z chorobą w remisji nie wymagają innego leczenia niż anakinra. Potwierdzeniem tego założenia są wyniki badania [48], w którym wszyscy pacjenci z chorobą w remisji zaprzestali stosowania standardowych leków (pacjenci ci kontynuowali leczenie anakinrą w monoterapii; u części pacjentów możliwe było również zaprzestanie leczenia anakinrą bez utraty remisji choroby; por. rozdział 2.3.).

Uwzględnione w opracowaniu stany kliniczne oraz zdarzenia (odpowiedź, remisja choroby, MAS) z wysokim prawdopodobieństwem związane są z niższą jakością życia pacjenta [55], [88]. Co więcej dostępne są informacje wskazujące, że niektóre z tych zdarzeń (MAS, konieczność przeprowadzenia przeszczepu szpiku kostnego) mogą być związane ze wzrostem ryzyka zgonu [55].

Tym samym w ramach analizy ekonomicznej dla porównania wnioskowanej technologii z placebo uwzględniono pośredni wpływ wnioskowanej technologii (poprzez wzrost liczby odpowiedzi i remisji choroby) na jakość życia oraz jego długość [55].

Na podstawie informacji przedstawionych w Analizie klinicznej [41] przyjęto, że stosowanie wnioskowanej technologii jest co najmniej tak samo skuteczne jak stosowanie tocilizumabu (porównano tylko koszty różniące bez dodatkowej oceny efektów klinicznych stosowania tych opcji terapeutycznych).

W opracowaniu pominięto zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem każdej z analizowanych interwencji – wyniki Analizy klinicznej [41] nie wskazały na obecność zdarzeń niepożądanych, które istotnie częściej występowałyby po zastosowaniu jednej z analizowanych interwencji i które związane byłyby z istotnym wpływem na koszty medyczne pacjentów lub ich jakość życia.

### **3. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY EKONOMICZNEJ**

#### **3.1. STRATEGIA ANALITYCZNA**

Strategia analityczna niniejszego opracowania uwzględnia wykonanie analizy ekonomicznej w oparciu o przeprowadzony *de novo* przegląd systematyczny medycznych baz danych w celu określenia efektywności analizowanej interwencji.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego medycznych baz danych przygotowanego przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. komandytowa [41].



W ramach analizy efektywności klinicznej, po przeprowadzeniu przeglądu systematycznego medycznych baz danych, zakwalifikowano do analizy wybrane doniesienia naukowe, biorąc pod uwagę ich tematykę i wiarygodność, po czym zestawiono wyniki skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa dla poszczególnych procedur medycznych [41].

Ocena wiarygodności danych klinicznych została przeprowadzona zgodnie z zasadami Medycyny Opartej na Dowodach Naukowych (ang. *Evidence-Based Medicine*) [4].

W analizie zaadaptowano do warunków polskich model Swedish Orphan Biovitrum Sp. z o.o. przygotowany dla warunków brytyjskich [88]. Model został poddany optymalizacji pod względem technicznym i przystosowany do warunków polskich (stopy dyskontowe, wysokość progu, dane kosztowe, prawdopodobieństwo zgonu osób z populacji generalnej) i proponowanego wskazania (w analizie podstawowej uwzględniono anakinrę w ostatniej linii leczenia, dodano możliwość odrzucenia pacjentów nieodpowiadających na leczenie po pierwszych 3 miesiącach terapii, zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego dla wnioskowanej technologii [40]).

Wykorzystano ogólnie akceptowalne metody biostatystyczne i epidemiologiczne [1]-[29], [34], [35].

Przeprowadzona analiza ekonomiczna zgodna jest z Wytycznymi AOTMiT dla przeprowadzenia ocen technologii lekowych [1] oraz spełnia minimalne wymagania Ministra Zdrowia przedstawione w Rozporządzeniu [3].

### **3.2. PERSPEKTYWA EKONOMICZNA**

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [3] niniejszą analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy:

- płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych) oraz
- płatnika za świadczenia medyczne (perspektywy rozszerzonej/wspólnej; perspektywy płatnika publicznego oraz świadczeniobiorcy).

W opracowaniu pominięto perspektywę społeczną, gdyż ewentualne kategorie kosztów pośrednich mogących mieć znaczenie przy ocenie zasadności ekonomicznej stosowania wnioskowanej technologii w miejsce komparatora nie zostały zmierzone w warunkach polskich (brak badań oceniających m.in. koszty pośrednie choroby Stilla w Polsce).

Z uwagi na bardzo zbliżone wyniki analizy kosztów z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy wspólnej w analizie podstawowej przedstawiono wyniki analizy ekonomicznej uwzględniające koszty z perspektywy płatnika publicznego. Wariant ten jest zadowalającym przybliżeniem wyników z obydwu perspektyw, co zostało wykazane w ramach analizy wrażliwości (scenariusz DSA 06 i DSA 87) – nie zidentyfikowano kosztów z perspektywy pacjenta istotnie wpływających na wyniki (por. rozdział 3.6.). Wyniki analizy podstawowej odzwierciedlają więc wyniki zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i perspektywy wspólnej.

### **3.3. HORYZONT CZASOWY**

#### **3.3.1. ANALIZA MINIMALIZACJI KOSZTÓW**

W świetle dostępnych dowodów naukowych (por. rozdział 2.4.), nie ma różnic w skuteczności klinicznej pomiędzy stosowaniem anakinry i tocilizumabu. Dodatkowo, nie odnaleziono przesłanek do stwierdzenia, że stosowanie tych leków wiąże się z różnicą w ryzyku dyskontynuacji z innych przyczyn niż skuteczność kliniczna. Wobec powyższego odpowiedni horyzont analizy ekonomicznej dotyczących rozważanych technologii lekowych powinien obejmować okres, w którym manifestują się różnice w kosztach stosowania anakinry i tocilizumabu (są to jedyne różnice pomiędzy).

Tym samym adekwatny horyzont czasowy analizy minimalizacji kosztów ustalono na poziomie 1 roku (365,25 dni), jako jednostki tego okresu [1].

W analizie wrażliwości testowano długość tego horyzontu czasowego od 14 dni (najkrótszy okres, w którym wykorzystywane są pełne jednostki anakinry i wszystkich postaci tocilizumabu – najkrótszy okres stanowiący cykl dla wszystkich interwencji, również tocilizumabu podawanego dożylnie co 14 dni) do okresu 5 lat.

Okres 5 lat został uwzględniony na podstawie oczekiwanej średniej długości stosowania analizowanych leków w praktyce klinicznej.

Badanie [60] raportowało wskaźniki retencji na leczeniu tocilizumabem i anakinrą wśród pacjentów z AOSD w warunkach praktyki klinicznej we Włoszech. Po dwóch latach od rozpoczęcia leczenia 62,5% pacjentów stosujących tocilizumab oraz 53,10% pacjentów stosujących anakinrę kontynuowało leczenie. Zakładając model wykładniczy retencji na leczeniu tymi lekami można ustalić, że średnia długość leczenia wynosi od 3,2 do 4,3 lat. Niemniej jednak, wskaźniki dyskontynuacji leczenia na późniejszych etapach leczenia (tj. po 2. roku) mogą być w praktyce niższe niż na początku leczenia (odrzućcie pacjentów z pierwotnym brakiem odpowiedzi). Tym samym horyzont 5-letni wydaje się zadowalającym przybliżeniem średniego okresu stosowania porównywanych leków w praktyce klinicznej.

### 3.3.2. ANALIZA KOSZTÓW-UŻYTECZNOŚCI

Oceniana interwencja jest stosowana wśród pacjentów z analizowanej populacji do zgonu lub do zaprzestania leczenia z innych powodów [40].

Dostępne dowody naukowe wskazują, że stosowanie wnioskowanej technologii może przełożyć się na długoterminowe efekty kliniczne pod postacią wzrostu prawdopodobieństwa odpowiedzi na leczenie, prawdopodobieństwa uzyskania remisji choroby i uniknięcia niekorzystnych zdarzeń związanych z naturalnym przebiegiem choroby Stilla (np. MAS, niepowodzenie leczenia; por. rozdział 2.4.). Analizując dane przedstawione w badaniu [47] można dodatkowo uznać, że stosowanie anakinry zamiast placebo może przełożyć się na wyższe prawdopodobieństwo utrzymania choroby w remisji, czyli przedłużenia życia pacjenta z chorobą w remisji. Co więcej uniknięcie niekorzystnych zdarzeń związanych z naturalnym przebiegiem choroby Stilla (np. MAS) może również przełożyć się na nieznacznie dłuższe życie pacjenta z analizowanej populacji [55].

Tym samym adekwatny horyzont czasowy dla rozważanego problemu decyzyjnego obejmuje oczekiwany czas życia pacjentów z analizowanej populacji.

W analizie podstawowej przyjęto 66 letni horyzont czasowy. Jest to horyzont odpowiadający oczekiwanej długości życia osoby z populacji generalnej Polski będącej w wieku pacjenta z analizowanej populacji (13 lat, 60,7% kobiet; por. rozdział 2.2.). Na podstawie tablic trwania życia w 2019 roku [83] ustalono, że oczekiwana dalsza długość życia kobiety i mężczyzny w wieku 13 lat w Polsce wynosiła odpowiednio 69,14 lat i 61,45 lat. Uwzględniając odsetek kobiet na poziomie 60,7% (por. rozdział 2.2.) określono, że oczekiwana długość życia wyniesie 66,12 lat.

W analizie wrażliwości uwzględniono horyzont w zakresie od 5 do 70 lat. Zakres wybrano, ze względu na oczekiwaną długość życia kobiet w wieku 13 lat (69,14 lat) oraz dostępnych dowodów naukowych dotyczących stosowania anakinry w leczeniu Stilla [40]. Uwzględniony okres w przybliżeniu odpowiada średniemu okresowi obserwacji pacjentów leczonych anakinrą w badaniach zidentyfikowanych na etapie Analizy klinicznej [41] (np. okres obserwacji pacjentów z remisją choroby w badaniu [48] mieścił się w zakresie od 1,6 do 7,3 lat)

Horyzont czasowy analizy kosztów-użyteczności został ustalony na takim samym poziomie zarówno dla kosztów, jak i dla efektów zdrowotnych.

### 3.4. TECHNIKA ANALITYCZNA I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY EKONOMICZNEJ

W ramach niniejszego opracowania uwzględniono różnice w efektach zdrowotnych stosowania wnioskowanej technologii i placebo oraz przyjęto, że stosowanie anakinry wiąże się z takimi samymi efektami jak stosowanie tocilizumabu [41]. Na tej podstawie przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów dla porównania z tocilizumabem oraz analizę kosztów-efektywności względem placebo.

Ustalono, że dodatkowy efekt wnioskowanej technologii względem placebo obejmuje wzrost prawdopodobieństwa wystąpienia odpowiedzi na leczenie i remisji choroby.

Przedstawione efekty dotyczą przede wszystkim zmiany jakości życia chorych. Niemniej jednak ustalono, że dodatkowy efekt wnioskowanej technologii może również wpływać na długość życia (indukcja i utrzymanie choroby w remisji może spowodować brak wystąpienia zdarzeń związanych z wyższą śmiertelnością; por. rozdział 2.4.).

Na tej podstawie w ramach niniejszego opracowania przeprowadzono zestawienie kosztów i wyników zdrowotnych pod postacią lat życia skorygowanych o jakość (QALY). Przeprowadzono analizę inkrementalną polegającą na ocenie wysokości inkrementalnego współczynnika kosztów-efektywności. Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań [3], jako podstawowe punkty końcowe niniejszej analizy uwzględniono inkrementalne współczynniki kosztów-efektywności określone dla wyników zdrowotnych pod postacią QALY.

Próg opłacalności ustalono na poziomie 155 514 za dodatkowy QALY (trzykrotność produktu krajowego brutto *per capita* w latach 2016 – 2018) [30], [36].

W ramach niniejszej analizy ekonomicznej nie przeprowadzono estymacji bezwzględnych (średnich) współczynników kosztów-użyteczności (ACUR). Na etapie Analizy klinicznej [41] nie zidentyfikowano randomizowanego badania klinicznego, wskazującego na przewagę wnioskowanej technologii nad opcjonalną technologią refundowaną (tocilizumabem). Uznano, że zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji [30]. Niemniej jednak ze względu na technikę analityczną nie przedstawiono bezpośrednio oszacowań, o których mowa w § 5 ust 3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie powinny spełniać analizy zawarte we wniosku o objęcie refundacją [3] - wnioski i wyniki określone na podstawie punktów końcowych opisanych w art. 13 ust 3. Ustawy o refundacji [30] są takie same jak wnioski i wyniki dla przeprowadzonej analizy minimalizacji kosztów.

W analizowanym przypadku (takie same efekty kliniczne – taka sama liczba QALY dla porównywanych interwencji) cena zbytu netto, o której mowa w §5 ust. 6 pkt. 3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] będzie taka sama jak cena zbytu netto, o której mowa w §5 ust. 4 rozporządzenia [3], co obrazują poniższe przekształcenia.

Warunek progowy (zależność, która ma być spełniona) dla ceny zbytu netto, o której mowa w § 5 ust. 6 pkt. 3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] w rozważanym przypadku można zapisać jako:

$$ACUR_{wnioskowana\ technologia} = ACUR_{opcjonalna\ technologia}$$

Czyli:

$$\left(\frac{Koszt\ całkowity}{QALY}\right)_{wnioskowana\ technologia} = \left(\frac{Koszt\ całkowity}{QALY}\right)_{opcjonalna\ technologia}$$

Jeżeli wyniki zdrowotne obydwu grup są takie same (na co wskazują informacje przedstawione w rozdziale 2.4.), przedstawiony warunek progowy zostaje skrócony do postaci:

$$Koszt\ całkowity_{wnioskowana\ technologia} = Koszt\ całkowity_{opcjonalna\ technologia}$$

Jest to warunek progowy dla ceny zbytu netto, o której mowa w § 5 ust 4 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3].

Wyniki analizy minimalizacji kosztów przedstawiono pod postacią wyodrębnionych kategorii kosztu różniącego porównywane technologie, kosztu całkowitego oraz progowych cen zbytu netto ocenianego produktu leczniczego, o których mowa w §5 ust 4 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3]

Wyniki analizy kosztów-użyteczności przedstawiono pod postacią:

- zestawienia kosztów-konsekwencji (zgodnie z § 5 ust 2 pkt 1 rozporządzenia [3]),
- różnicy w kosztach i efektach pomiędzy porównywanymi interwencjami,
- inkrementalnych współczynników kosztów-efektywności (zgodnie z § 5 ust 2 pkt 2 Rozporządzenia [3]) oraz
- cen zbytu netto ocenianego produktu, o których mowa w § 5 ust 2 pkt 4 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3].

W ramach analizy wrażliwości przedstawiono wszystkie w/w punkty końcowe analizy (w ramach niniejszego raportu przedstawiono wnioskowanie z przeprowadzonej analizy wrażliwości – wszystkie w/w punkty końcowe zostały przedstawione w modelu dołączonym do niniejszego opracowania, w arkuszach „Results\_CMA”, „SA\_CUA” i „PSA\_CUA”).

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (1000 symulacji) przedstawiono z uwzględnieniem:

- estymacji punktowej punktu końcowego analizy (średnia i mediana) i estymacji przedziałowej (95% obustronny przedział ufności i przedział kwartyłowy, ang. *Interquartile Range*, IQR),
- prawdopodobieństwa zdarzenia, że wnioskowana technologia jest opłacalna względem komparatora.

Przy estymacji przedziałowej zastosowano podejście nieparametryczne polegające na ocenie percentyli zbioru wyników symulacji. Uznano, że podejście parametryczne uwzględniające kalkulacje przedziału ufności dla ICUR metodą Fieller'a [52]-[54] jest nieadekwatne dla rozważanego problemu decyzyjnego. Niemniej jednak w arkuszu „PSA\_CUA” modelu przedstawiono wyniki parametrycznych metod oceny zakresu ufności ICUR.

### **3.5. MODELOWANIE I OCENA WYNIKÓW ZDROWOTNYCH**

W ramach analizy minimalizacji kosztów nie przeprowadzono modelowania przekraczającego swym zakresem: oceny zużycia zasobów medycznych w badanym horyzoncie czasowym, dopasowania kosztów jednostkowych uwzględnionych zasobów medycznych i oceny sumarycznych kosztów całkowitych porównywanych technologii.

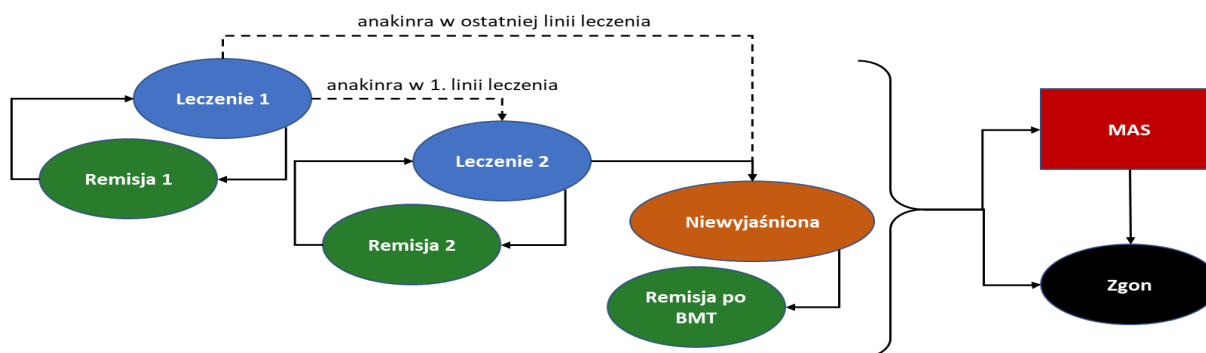
W ramach analizy kosztów-użyteczności przeprowadzono modelowanie kosztów, użyteczności i częstotliwości zdarzeń związanych z naturalnym przebiegiem choroby w horyzoncie 66 lat.

Uwzględniono standardowy model kohortowy Markowa uwzględniający stany kliniczne: „Leczenie”, „Remisja”, „Niewyjaśniona” i „Zgon”. Dodatkowo ze stanów „Leczenie” i „Niewyjaśniona” uwzględniono możliwość wystąpienia zespołu aktywacji makrofagów (MAS).

W analizie uwzględniono stany, w których stosowana jest anakinra (lub placebo), tj. „Leczenie 1” i „Remisja 1”. Pacjent wchodzi do modelu poprzez stan „Leczenie 1”. Po pierwszym cyklu modelu z dalszego stosowania porównywanych interwencji odrzucani są pacjenci nieosiągający odpowiedzi na leczenie (por. rozdział 2.3.). Ci pacjenci przechodzą ze stanu „Leczenie 1” do kolejnej linii leczenia („Leczenie 2”), jeżeli jest dostępna (wariant analizy wrażliwości dotyczący stosowania wnioskowanej technologii w I linii leczenia wśród chorych w wieku do 2 roku życia) lub przechodzą do stanu „Niewyjaśniona” (analiza podstawowa), skupiającego pacjentów po wyczerpaniu wszystkich dostępnych opcji leczenia biologicznego.

W przypadku niewystarczającej odpowiedzi na wszystkie obecnie dostępne opcje leczenia (anakinra/placebo w analizie podstawowej lub anakinra/placebo → tocilizumab w analizie wrażliwości), pacjent po niepowodzeniu ostatniej linii leczenia przechodzi do stanu „Niewyjaśniona” [55], [88], w którym ma „chorobę niekontrolowaną” z wykorzystaniem standardowych opcji leczenia, w tym leczenia biologicznego [55], [88]. Dla pacjentów w tym stanie zdrowia w obecnej praktyce klinicznej możliwe byłoby zastosowanie leczenia eksperymentalnego lub chirurgicznego (przeszczep szpiku kostnego, ang. *Bone Marrow Transplant*; BMT). Niektórzy pacjenci w tym stanie mogą nie być leczeni żadną aktywną interwencją (np. w przypadku braku dostępnych badań klinicznych, wyczerpania wszystkich innych opcji i rezygnacji z BMT). Tacy pacjenci pozostają w stanie „Niewyjaśniona” i mogą intensywnie wykorzystywać zasoby medycznych (np. wizyty, hospitalizacje) i standardowe leczenie objawowe. Niemniej jednak wysoce prawdopodobne jest zdarzenie, że leczenie pacjentów w tym stanie w praktyce klinicznej jest wysoce zindywidualizowane i trudno jednoznacznie zidentyfikować zasoby medyczne zużywane przez takich pacjentów. Tym samym w ramach niniejszego opracowania założono, że pacjenci z tego stanu będą cechować się podobnymi wynikami zdrowotnymi jak pacjenci ze stanów „Leczenie” (taka sama waga użyteczności, takie same ryzyko wystąpienia MAS, takie same koszty opieki, tj. koszty wizyt ambulatoryjnych i koszty leków), z różnicą dotyczącą jedynie możliwości przeprowadzenia BMT wśród nielicznych pacjentów z tego stanu (1% rocznie zgodnie z założeniami modelu oryginalnego [88]).

Z każdego stanu uwzględniającego pacjentów z aktywną chorobą („Leczenie 1”, „Leczenie 2”, „Niewyjaśniona”) jest możliwość osiągnięcia remisji choroby. Jeśli nawrót choroby nastąpi po remisji, pacjenci powrócą do stanu zdrowia, w jakim znajdowali się przed remisją (tj. założono powrót do leczenia, które pozwoliło uzyskać remisję). Wyjątkiem jest uzyskanie remisji w wyniku BMT – w analizie założono, że wśród pacjentów, u których przeprowadzono niepowikłane zgonem BMT uzyskiwana jest trwała remisja choroby [88]. W modelu przyjęto, że MAS (powikłany i niepowikłany zgonem) może wystąpić ze wszystkich stanów nieskupiających pacjentów z chorobą w remisji (tj. ze stanów „Leczenie 1”, „Leczenie 2”, „Niewyjaśniona”). Schemat modelu zaprezentowano na rysunku poniżej.



Rysunek 1. Schemat modelu Markowa.



W modelu uwzględniono cykl o długości 3 miesięcy ( $365,25/4=91,3125$  dnia), zgodnie z założeniami programu lekowego dla wnioskowanej technologii (ocena zasadności kontynuacji leczenia w 3-miesięcznych okresach) [40].

Ze względu na krótki cykl i ograniczenia związane z dostępnymi metodami korekty połowy cyklu (m.in. zaniżenie kosztu leków stosowanych od początku analizy), taka korekta nie została zaimplementowana w modelu.

W modelu uwzględniono bazowe ryzyko zgonu (na poziomie ryzyka osoby z populacji generalnej [83] lub średniego ryzyka zgonu pacjenta z sIJA [55]) oraz specyficzne od modelowanych zdarzeń klinicznych (MAS, BMT) ryzyko zgonu.

Ze względu na obecność zmiennego w czasie ryzyka zgonu w analizie podstawowej, w obliczeniach wprowadzono hierarchię identyfikacji zdarzeń klinicznych i przejść między stanami. Każdego cyklu w pierwszej kolejności odrzucano pacjentów zmarłych na podstawie bazowego prawdopodobieństwa zgonu, w następnej kolejności identyfikowano przejścia między stanami określone na podstawie macierzy prawdopodobieństw przejść między stanami.

Macierze skonstruowano odrębnie dla pacjentów z grupy placebo i pacjentów z grupy anakinry. W każdej grupie uwzględniono dodatkowo po 2 macierze. W pierwszym cyklu zastosowano macierz prawdopodobieństw przejść uwzględniającą ocenę odpowiedzi na leczenie po pierwszym 3-miesięcznym okresie stosowania danej interwencji. W kolejnych cyklach odrzucano tylko pacjentów, u których wystąpiło niepowodzenie leczenia (utrata odpowiedzi). Szczegóły przedstawiono w arkuszu „EEcalc” modelu dołączonego do opracowania.

### **3.5.1. ODPOWIEDŹ NA LECZENIE I REMISJA CHOROBY**

Prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie anakinrą zostało określone na podstawie wyników badania Quartier (2011) [46]. W ramach analizy podstawowej uwzględniono definicję odpowiedzi zgodnie z pierwszorzędownym punktem końcowym badania (zmodyfikowany ACRpedi 30 [46]). Pozostałe definicje odpowiedzi uwzględniono w analizie wrażliwości.

W badaniu Quartier (2011) [46] 8 z 12 (66,7%) pacjentów stosujących anakinrę uzyskało odpowiedź na leczenie po miesiącu obserwacji. Rozpatrywano dwa warianty: z prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi w 3-miesięcznym cyklu wynosi więc 96,3% (95% CI: 77,3% do 99,9%) oraz niezmiennym prawdopodobieństwem w cyklu (66,7% odpowiada po 3 miesiącach terapii).



W grupie placebo prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie określono na podstawie prawdopodobieństwa w grupie anakinry skorygowanego poprzez iloraz szans (OR) określony na podstawie wyników badania Quartier (2011) [46], tj. 22,00 (95% CI: 1,79 do 270,96).

W analizie podstawowej prawdopodobieństwo odpowiedzi w grupie placebo wyniosło 8,3%.

W opracowaniu uwzględniono determinant skuteczności wnioskowanej technologii pod postacią OR ze względów technicznych (brak możliwości osiągnięcia nierealnych wartości prawdopodobieństwa na podstawie losowych wartości OR)

Prawdopodobieństwo remisji choroby po zastosowaniu anakinry zostało określone na podstawie wyników badania Nordstrom (2012) [47]. W badaniu u 6 z 12 (50%) pacjentów uzyskano remisję choroby po 24 tygodniach. Prawdopodobieństwo uzyskania remisji choroby w 3-miesięcznym cyklu wynosi więc 31,4% (95% CI: 13,5% do 54,6%).

W grupie placebo prawdopodobieństwo remisji choroby określono na podstawie prawdopodobieństwa w grupie anakinry skorygowanego poprzez iloraz szans (OR) określony na podstawie wyników badania Nordstrom (2012) [47], tj. 4,00 (95% CI: 0,52 do 30,83).

W analizie podstawowej prawdopodobieństwo remisji w grupie placebo wyniosło 10,3%.

Mając na uwadze, iż ww. dane wejściowe modelu nie są skorelowane, podczas gdy w praktyce klinicznej nie ma możliwości wystąpienia np. wyższego odsetka remisji niż odpowiedzi na leczenie, konieczne było przyjęcie pewnych ograniczeń w zakresie wartości prawdopodobieństw zdarzeń w obydwu grupach. Wiedząc, że wszyscy pacjenci z chorobą w remisji spełniają również kryteria odpowiedzi na leczenie, prawdopodobieństwo remisji choroby zostało przekształcone do prawdopodobieństwa warunkowego, tj. prawdopodobieństwa remisji wśród pacjentów z odpowiedzią. Na podstawie tych wartości przygotowano macierze prawdopodobieństw przejść między stanami zakładające dodatkowo hierarchię zdarzeń – w pierwszej kolejności oceniono brak odpowiedzi (1. cykl) lub utratę odpowiedzi (2. cykl i kolejne) i następnie oceniono prawdopodobieństwo wystąpienia remisji wśród pacjentów z odpowiedzią na leczenie. Mając na uwadze niższą wartość mnożnej przy ocenie wypadkowego prawdopodobieństwa remisji choroby (tj. wartości zaimplementowanej do macierzy) w danym cyklu, założenie to należy traktować jako konserwatywne. Szczegółowe obliczenia przedstawiono w arkuszu „EExcel” modelu dołączonego do opracowania.

Na uwagę zasługuje również fakt, iż założenia modelu ekonomicznego w zakresie prawdopodobieństwa odpowiedzi na leczenie (tj. skalowanie prawdopodobieństwa odpowiedzi w badaniu klinicznym na cykl 3-miesięczny) może powodować osiąganie prawdopodobieństw odpowiedzi bliskich 100% w obydwu grupach (por. tabela poniżej).

**Tabela 7. Prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie.**

Definicja odpowiedzi	Anakinra	Placebo	Różnica
<b>Prawdopodobieństwo w cyklu 3-miesięcznym, wariant z ekstrapolacją</b>			
<b>Zmodyfikowany ACRpedi 30 [46] (analiza podstawowa)</b>	96,3%	54,2%	42,1%
<b>ACRpedi 30 [46]</b>	99,9%	99,5%	0,4%
<b>ACRpedi 30 + brak gorączki [46]</b>	99,9%	99,4%	0,6%
<b>ACRpedi 30, brak gorączki i CRP &lt;15 mg/l [46]</b>	99,5%	93,5%	6,1%
<b>Prawdopodobieństwo w okresie badania [46] (analiza podstawowa)</b>			
<b>Zmodyfikowany ACRpedi 30 [46]</b>	66,7%	8,3%	58,3%
<b>ACRpedi 30 [46]</b>	91,7%	58,3%	33,3%
<b>ACRpedi 30 + brak gorączki [46]</b>	91,7%	50,0%	41,7%
<b>ACRpedi 30, brak gorączki i CRP &lt;15 mg/l [46]</b>	83,3%	25,0%	58,3%

Przedstawione informacje świadczą, że tylko wariant analizy podstawowej stanowi zadowalające przybliżenie dodatkowych efektów klinicznych anakinry względem placebo. Niemniej jednak, testując strukturalną stabilność modelu w analizie wrażliwości uwzględniono dodatkowo pozostałe definicje odpowiedzi na leczenie z badania [46].

Ryzyko utraty odpowiedzi (tj. wtórny brak odpowiedzi, niepowodzenie leczenia) od 2. cyklu modelu zostało określone na podstawie danych przedstawionych w analizach dla tocilizumabu stosowanego w sIJA [55]. W analizie uwzględniono wariant sugerowany przez ekspertów z NICE [55], tj. model wykładniczy przeżycia bez utraty odpowiedzi z parametrem wynoszącym  $0,138 \pm 0,0016$  (SE).

Na podstawie tej wartości określono prawdopodobieństwo niepowodzenia leczenia (utraty odpowiedzi) na poziomie 3,39% (95% CI: 3,32% do 3,47%).

W opracowaniu uwzględniono również możliwość utraty remisji choroby (nawrót choroby). Prawdopodobieństwo tego zdarzenia określono na podstawie danych z badania Yamada (2018) [84]. Na potrzeby obliczeń przyjęto, że każdy raportowany w [84] nawrót choroby dotyczy jednego pacjenta. Wśród 48 pacjentów z AOSD w remisji, nawrót choroby zaobserwowano u 30 pacjentów w okresie obserwacji 2,5 lat. Prawdopodobieństwo w cyklu wyniosło więc (przyjęto model wykładniczy przeżycia bez nawrotu): 6,8% (95% CI: 4,6% do 9,6%).

Taką samą wartość prawdopodobieństwa utraty odpowiedzi jak i prawdopodobieństwa nawrotu choroby (utraty remisji) przypisano obydwóm grupom.

### 3.5.2. MAS I BMT

Mając na uwadze, iż zespół aktywacji makrofagów jest charakterystycznym zdarzeniem dla choroby Stilla i jednym z groźniejszych zdarzeń występujących w przebiegu tej choroby, w ramach niniejszej analizy uwzględniono możliwość występowania MAS wśród pacjentów z aktywną chorobą. Przyjęto, że pacjent z chorobą w remisji nie dozna bezpośrednio MAS przed nawrotem choroby (wymagana jest utrata remisji przed wystąpieniem MAS).

W celu identyfikacji ryzyka wystąpienia MAS wśród pacjentów z aktywną chorobą, uwzględniono dane raportowane w badaniu dla kanakinumabu [85].

Na podstawie raportowanych w badaniu [85] liczby MAS oraz liczby pacjentolat obserwacji w każdej z grup określono ryzyko wystąpienia MAS w cyklu.

W ramach analizy podstawowej uwzględniono dane dotyczące grupy placebo badania [85], gdyż z wyższym prawdopodobieństwem dotyczą one pacjentów z aktywną chorobą. Oczekiwane jest, że aktywne leczenie kanakinumabem może przełożyć się na wyższe prawdopodobieństwo remisji choroby. Tym samym, ryzyko określone na podstawie danych z grupy badanej [85] dotyczyć może mniejszego odsetka pacjentów z aktywną chorobą i z tego powodu będzie zaniżone w przeliczeniu na pacjenta z aktywną chorobą.

Niemniej jednak, w analizie wrażliwości uwzględniono dane z grupy badanej [85] oraz średnie ryzyko określone na podstawie danych z obydwu grup.

W analizie podstawowej prawdopodobieństwo wystąpienia MAS w cyklu zostało określone na poziomie: 1,90% (95% CI: 0,72% do 5,12%).

Uważa się, że zgon z przyczyny MAS może występować u od 10% do 41% pacjentów z MAS [86]. W analizie podstawowej uwzględniono dane z badania [87]. W badaniu tym wśród 116 pacjentów z MAS zgon wystąpił u 11. Prawdopodobieństwo zgonu wśród pacjentów z MAS zostało określone na poziomie: 12,93% (95% CI: 7,49% do 19,58%).

Jak wspomniano w poprzednim rozdziale wśród pacjentów ze stanu „Niewyjaśniona” uwzględniono możliwość przeprowadzenia BMT. Przyjęto, że tylko u około 1% pacjentów z tego stanu rocznie zostanie przeprowadzone BMT [88]. Prawdopodobieństwo BMT w cyklu wyniosło 0,25%.

W analizie testowano wartość tego parametru w zakresie  $\pm 100\%$ .

Procedura BMT może być powikłana zgonem. W badaniu [89] wśród 16 pacjentów, u których przeprowadzono BMT (11 pacjentów z sIJA) zgon wystąpił u 2 pacjentów: 85 dni i 20 miesięcy po przeszczepie. W analizie uwzględniono tylko pierwszy zgon, występujący w trakcie pierwszych 3 miesięcy od BMT. Tym samym prawdopodobieństwo zgonu wśród pacjentów z BMT wyniosło 6,25% (95% CI: 0,17% do 21,80%).

### 3.5.3. BAZOWY ZGON

W analizie podstawowej uwzględniono prawdopodobieństwo zgonu osób z populacji generalnej Polski [83] jako bazowe ryzyko zgonu, dotyczące wszystkich stanów klinicznych.

Wykorzystane dane przedstawiono poniżej.

**Tabela 8. Bazowe prawdopodobieństwo zgonu.**

Wiek, lata	Roczne prawd., mężczyźni	Roczne prawd., kobiety	Wypadkowe prawd. w cyklu
0	0,00391	0,00366	0,09409%
1	0,00027	0,00021	0,00584%
2	0,00018	0,00014	0,00389%
3	0,00012	0,0001	0,00270%
4	0,0001	0,00008	0,00220%
5	0,00009	0,00008	0,00210%
6	0,00009	0,00008	0,00210%
7	0,00009	0,00009	0,00225%
8	0,00009	0,00009	0,00225%
9	0,00009	0,00009	0,00225%
10	0,00009	0,00009	0,00225%
11	0,0001	0,00009	0,00235%
12	0,00011	0,00009	0,00245%
13	0,00013	0,00011	0,00295%
14	0,00018	0,00013	0,00374%
15	0,00025	0,00015	0,00473%
16	0,00035	0,00018	0,00617%
17	0,00047	0,00021	0,00781%
18	0,0006	0,00023	0,00939%
19	0,0007	0,00024	0,01052%
20	0,00077	0,00023	0,01106%
21	0,00082	0,00023	0,01155%
22	0,00086	0,00023	0,01195%
23	0,0009	0,00023	0,01234%
24	0,00095	0,00024	0,01298%
25	0,001	0,00025	0,01363%
26	0,00104	0,00025	0,01402%
27	0,00109	0,00026	0,01466%
28	0,00115	0,00028	0,01556%
29	0,00123	0,0003	0,01665%
30	0,00132	0,00032	0,01784%
31	0,00142	0,00035	0,01928%
32	0,00152	0,00038	0,02071%
33	0,00161	0,00041	0,02205%
34	0,0017	0,00045	0,02355%
35	0,17900%	0,05000%	0,02519%

Wiek, lata	Roczne prawd., mężczyźni	Roczne prawd., kobiety	Wypadkowe prawd. w cyklu
36	0,00189	0,00055	0,02693%
37	0,00201	0,0006	0,02887%
38	0,00214	0,00066	0,03106%
39	0,00229	0,00073	0,03360%
40	0,00247	0,0008	0,03644%
41	0,00268	0,00089	0,03987%
42	0,00293	0,001	0,04400%
43	0,00321	0,00113	0,04873%
44	0,00353	0,00127	0,05401%
45	0,00389	0,00144	0,06014%
46	0,0043	0,00161	0,06676%
47	0,00475	0,0018	0,07408%
48	0,00526	0,002	0,08215%
49	0,00581	0,0022	0,09061%
50	0,00639	0,00241	0,09953%
51	0,00701	0,00264	0,10914%
52	0,00768	0,00288	0,11940%
53	0,0084	0,00317	0,13092%
54	0,00921	0,0035	0,14395%
55	0,01013	0,00389	0,15898%
56	0,01117	0,00434	0,17611%
57	0,01231	0,00485	0,19516%
58	0,01353	0,00543	0,21608%
59	0,0148	0,00606	0,23828%
60	0,01613	0,00672	0,26154%
61	0,01754	0,00739	0,28576%
62	0,01907	0,00808	0,31150%
63	0,02075	0,0088	0,33921%
64	0,02255	0,00958	0,36905%
65	0,02441	0,01044	0,40075%
66	0,02625	0,01137	0,43335%
67	0,02804	0,01239	0,46687%
68	0,02978	0,01349	0,50116%
69	0,03155	0,01469	0,53732%
70	0,03342	0,01603	0,57668%
71	0,03548	0,01752	0,62032%
72	0,03778	0,01921	0,66951%
73	0,04029	0,02105	0,72321%
74	0,04313	0,02312	0,78389%
75	0,04629	0,02537	0,85071%
76	0,0498	0,02776	0,92339%
77	0,05371	0,03037	1,00372%
78	0,05813	0,03338	1,09570%
79	0,06331	0,0371	1,20685%
80	0,06946	0,04186	1,34472%
81	0,07674	0,04794	1,51576%

Wiek, lata	Roczne prawd., mężczyźni	Roczne prawd., kobiety	Wypadkowe prawd. w cyklu
82	0,08541	0,05564	1,72795%
83	0,09506	0,06463	1,97251%
84	0,10515	0,07441	2,23637%
85	0,11528	0,08453	2,50837%
86	0,12517	0,09471	2,78109%
87	0,13501	0,10497	3,05692%
88	0,14521	0,11563	3,34576%
89	0,15624	0,12711	3,66024%
90	0,16838	0,13962	4,00781%
91	0,18217	0,15386	4,40778%
92	0,19681	0,16907	4,83960%
93	0,2123	0,18528	5,30506%
94	0,22864	0,20247	5,80527%
95	0,24582	0,22065	6,34189%
96	0,26384	0,23979	6,91619%
97	0,28267	0,25988	7,52959%
98	0,30229	0,28088	8,18330%
99	0,32267	0,30276	8,87879%
100	0,34377	0,32546	9,61701%

W analizie wrażliwości uwzględniono średnie ryzyko zgonu pacjentów z sIJA raportowane w [55] (uwzględniono sugerowany przez NICE model wykładniczy pozwalający określić ryzyko zgonu w cyklu na poziomie 0,0175%; 95% CI: 0,0168% do 0,0182%, tj. 0,070% w roku).

#### 3.5.4. WAGI UŻYTECZNOŚCI

Przeprowadzono przegląd systematyczny baz medycznych w celu odnalezienia źródeł informacji raportujących wagi użyteczności analizowanych stanów klinicznych (lub wpływu danego stanu klinicznego na wagę użyteczności) wśród pacjentów z chorobą Stilla (sIJA i/lub AOSD) – szczegóły przedstawiono w rozdziale 12.1.

W ramach przeglądu systematycznego zidentyfikowano dwa źródła danych:

- opracowanie wtórne [55], w ramach którego określono wagi użyteczności pacjentów z chorobą Stilla na podstawie wyników kwestionariusza CHAQ wśród pacjentów z sIJA (ang. *Child Health Assessment Questionnaire*) – uwzględniono 4 algorytmy konwersji CHAQ do EQ-5D [88];
- badanie pierwotne [100] określające indeksy EQ-5D (normy tajskie) wśród 89 pacjentów z sIJA (odpowiedzi opiekunów pacjentów) w trakcie wizyty w szpitalu (jednoośrodkowe badanie przekrojowe, bez korekty względem czynników zakłócających – wagi użyteczności dotyczą

osobnych grup pacjentów cechujących się aktywną chorobą, nieaktywną chorobą lub chorobą w pełnej remisji).

W analizie podstawowej uwzględniono zestaw wag użyteczności określony na podstawie algorytmów przedstawionych w [55]. Wykorzystanie wyników kwestionariusza CHAQ z badań dla tocilizumabu zapewnia częściową korelację stanów klinicznych (uwzględniono wartości pacjentów jednego badania, u których wystąpiły analizowane stany kliniczne), podczas gdy badanie [100] raportuje nieskorelowane wagi użyteczności dotyczące różnych grup pacjentów.

Wyniki badania [100] uwzględniono w analizie wrażliwości (stany „Leczenie”, „Niewyjaśniona na podstawie wagi użyteczności choroby aktywnej, tj. 0,714; stany „Remisja” na podstawie wagi użyteczności choroby nieaktywnej, tj. 0,886 lub pełnej remisji, tj. 0,937).

Zidentyfikowane na podstawie [55] algorytmy konwersji wartości CHAQ do wag użyteczności przedstawiono w arkuszu „Data”.

Poniżej przedstawiono uwzględnione w opracowaniu wagi użyteczności określone na podstawie poszczególnych algorytmów wraz z wartościami CHAQ przypisanymi dla poszczególnych stanów klinicznych [88].

**Tabela 9. Wagi użyteczności modelu oryginalnego.**

	Średnie CHAQ	Waga użyteczności wg algorytmu			
		<i>TA238 base-case [55]</i>	<i>TA195 addendum [55]</i>	<i>TA238 linear [55]</i>	<i>Boggs (2002) linear [90]</i>
<b>Brak odpowiedzi / niekontrolowana choroba</b>	1,744	0,415	0,313	0,402	0,241
<b>ACR 30</b>	1,270	0,567	0,474	0,534	0,374
<b>ACR 90</b>	0,669	0,715	0,648	0,703	0,542

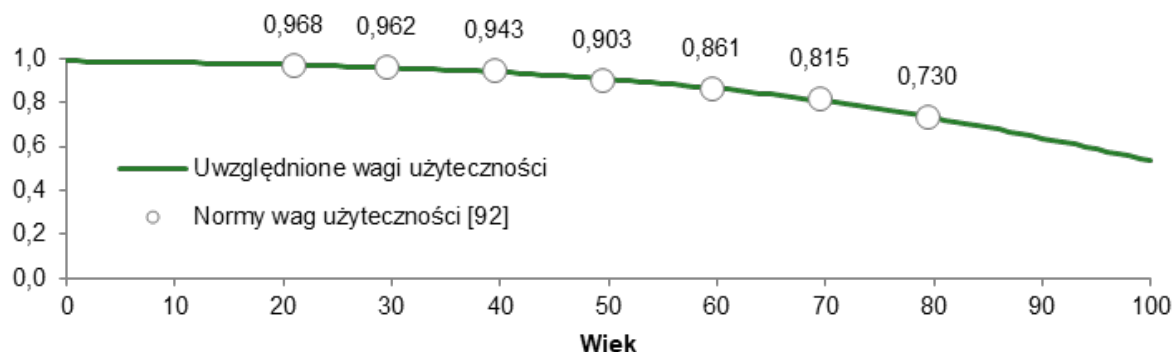
W modelu wagę użyteczności określoną wśród pacjentów z ACR30 przypisano stanom „Leczenie” i „Niewyjaśniona” (konserwatywne podejście zakładające, jakkolwiek odpowiedź na leczenie wśród pacjentów z tych stanów) – w analizie podstawowej uwzględniono wartość 0,567 (95% CI: 0,455 do 0,677).

Wagę użyteczności wśród pacjentów z ACR90 (0,715; 95% CI: 0,565 do 0,844) przypisano pacjentom ze stanów „Remisja”.

Pozostałe wagi użyteczności z [55] uwzględniono w analizie wrażliwości.

W modelu uwzględniono wpływ starzenia się kohorty na wysokość ww. wag użyteczności. W tym celu uwzględniono intra- i ekstrapolowane wagi użyteczności osób z populacji generalnej Polski raportowane w [92].

Wykorzystane dane przedstawiono poniżej.



Rysunek 2. Zależne od wieku wagi użyteczności osób z populacji generalnej Polski.

W analizie uwzględniono względy wpływ starzenia się populacji generalnej na wysokość wag użyteczności. Co oznacza, że jeżeli w danym cyklu średni wiek pacjentów wynosił 15 lat, a w punkcie początkowym – 13 lat, wagi użyteczności stanów klinicznych przemnożono przez iloraz wag użyteczności osób z populacji generalnej w wieku 15 i 13 lat. Dane przedstawiono w arkuszu „Data” modelu dołączonego do opracowania.

### 3.5.5. IMPLEMENTACJA DYSKONTOWANIA

W modelu analizy użyteczności-kosztów uwzględniono dyskontowanie przyszłych wyników zdrowotnych i kosztów do pierwszego cyklu.

Na uwagę zasługuje, że estymację niektórych kategorii kosztu ponoszonego wśród pacjentów z analizowanej populacji przeprowadzono na podstawie wyników modelowania: średniego, zdyskontowanego (przy uwzględnieniu stopy dyskontowej dla kosztów; por. rozdział 3.7.) zużycia jednostek zasobów medycznych (np. liczby jednostek analizowanej substancji czynnej) i ich kosztu jednostkowego z wybranej perspektywy ekonomicznej.

Mając na uwadze przemienność operacji mnożenia i dzielenia, iloczyn: zdyskontowanej liczby jednostek świadczenia oraz kosztu jednostkowego jest równoznaczny ze zdyskontowanym kosztem danego świadczenia, wg zasady:

$$\frac{A \cdot B \cdot C}{D} = \frac{A}{D} \cdot B \cdot C$$

Analogicznie postępowano z wynikami zdrowotnymi.



### **3.5.6. PODSUMOWANIE MODELOWANIA**

Wykorzystany w niniejszym opracowaniu model został opracowany w 64-bitowej wersji MS Excel® (Microsoft Corporation, Redmond, WA; model dołączono do raportu; model zawiera elementy stworzone w *Visual Basic for Applications*, VBA). Model poddano ocenie zgodności z wcześniejszymi wersjami. Niemniej jednak ustalono, że jego funkcjonowanie w wersjach Excel wcześniejszych niż 2007 może nie być prawidłowe.

Wartości kluczowych parametrów modelowania dotyczących m.in. efektywności ocenianych technologii medycznych, epidemiologii, a także przeprowadzania i kosztów opieki nad pacjentami z analizowanej populacji określono w oparciu o opublikowane dane oraz założenia innych analiz ekonomicznych. Przyjęte w ramach analizy wartości wszystkich parametrów zostały zestawione z dostępnymi szacunkowymi danymi odnalezionymi w wyniku przeglądu medycznych baz danych. Wykorzystano i przedstawiono tylko te informacje, które w zadowalający sposób odzwierciedlały warunki postępowania w Polsce, odpowiadały charakterystyce pacjentów włączonych do niniejszego badania oraz mieściły się w normach europejskich.

Szczegółowe informacje na temat źródeł informacji uwzględnionych w ramach analizy przedstawiono w rozdziałach: 2.3., 3.6. – 3.9. niniejszego opracowania.

### **3.6. OCENA KOSZTÓW**

Celem analizy było porównanie kosztów leczenia postaci układowej młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów i choroby Still'a u dorosłych w warunkach polskich.

Przedmiotem opracowania jest porównanie kosztów stosowania produktu leczniczego Kineret® w odniesieniu do placebo i tocilizumabu (por. rozdział 2.3.).

Określono koszty z perspektywy płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń medycznych ze środków publicznych) i świadczeniobiorcy (por. rozdział 3.2.).

W ramach analizy kosztów brano pod uwagę przede wszystkim te dane kosztowe, które były istotne ze wskazanej perspektywy oraz które można zaliczyć do tzw. mierzalnych kosztów różniących, tj. kategorie kosztowe, w przypadku których wysokość ponoszonych nakładów finansowych zależała od wyboru określonej opcji terapeutycznej (w pierwszej kolejności brano pod uwagę mierzalne koszty, których źródło bezpośrednio wpływało na wysokość kosztu inkrementalnego).

Zidentyfikowano koszty różniące, należące do kosztów bezpośrednich medycznych, istotnych z perspektywy płatnika publicznego. Nie zidentyfikowano istotnych kosztów z perspektywy świadczeniobiorcy (wyłącznie koszt dopłaty za leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby i glikokortykosteroidy). Tym samym uznano, że wyniki z obydwu perspektyw ekonomicznych są tożsame (założenie weryfikowane w analizie wrażliwości – scenariusz DSA 06).

Uwzględniono wszystkie kategorie kosztu związane z leczeniem pacjentów z analizowanej populacji, zidentyfikowane na podstawie efektów leczenia obserwowanych w badaniach klinicznych i modelu oraz dostępnej literatury.

Przy ocenie kosztów z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) posłużono się informacjami przedstawionymi w aktualnych Zarządzeniach Prezesa NFZ i ich załącznikach [65], [66], [70], [72] (wrzesień 2021).

W opracowaniu uwzględniono koszt farmakoterapii, oszacowany zgodnie z zasadami refundacji leków określonymi w ramach Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2011 nr 122 poz. 696. z późn. zm.) [30] oraz koszt leków refundowanych zgodny z obwieszczeniem Ministra Zdrowia dotyczącym Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, wchodzącym w życie z dniem 1 września 2021 roku [37].

W ramach niniejszej analizy, przy ocenie kosztów opieki nad pacjentami w rozważanym stanie klinicznym, posłużono się następującym schematem postępowania:

- identyfikacja rodzaju zasobów zużywanych w trakcie opieki nad pacjentem,
- identyfikacja częstotliwości rozliczania poszczególnych świadczeń medycznych,
- przypisanie zużywanym zasobom kosztu ze wskazanej perspektywy na podstawie źródeł przedstawionych powyżej (przypisanie świadczeniom medycznym kosztu z danej perspektywy ekonomicznej, polegające przede wszystkim na identyfikacji wyceny punktowej świadczenia oraz określeniu kosztu punktu rozliczeniowego danego zakresu świadczeń),
- określenie średnich, całkowitych kosztów opieki z wykorzystaniem modelu decyzyjnego opisanego w rozdziale 3.5. (punkty końcowe niniejszej analizy ekonomicznej przedstawione w rozdziale 4.).

Szczegóły dotyczące kalkulacji wszystkich kategorii kosztowych uwzględnionych w opracowaniu jak i szczegóły dotyczące zużycia zasobów medycznych, których koszt został uwzględniony przy ocenie wysokości kategorii kosztów omówionych w niniejszym rozdziale, przedstawiono w modelu decyzyjnym dołączonym do niniejszego opracowania (arkusze „Settings” i „Drugs”).

### 3.6.1. ZASOBY UWZGLĘDNIONE W OPRACOWANIU

W ramach niniejszego opracowania uwzględniono zasoby zużywane w trakcie codziennej praktyki lekarza prowadzącego terapię pacjentów z chorobą Stilla w Polsce.

Zasoby uwzględnione w analizie związane są z kosztami z perspektywy płatnika publicznego. Uwzględniono wyłącznie koszty bezpośrednio medyczne związane w całości z leczeniem choroby Stilla wśród pacjentów z analizowanej populacji.

Zidentyfikowano następujące kategorie kosztowe istotne z perspektywy płatnika publicznego:

- finansowanie wnioskowanej technologii, tocilizumabu i innych leków refundowanych;
- finansowanie specjalistycznych porad ambulatoryjnych,
- finansowanie świadczeń szpitalnych (hospitalizacje wg JGP, świadczenia nierzeczowe programu lekowego i pozostałe procedury medyczne).

Wycenę świadczeń uwzględnionych w niniejszym opracowaniu zestawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 10. Wycena świadczeń uwzględnionych w opracowaniu.**

Grupa	kod świadczenia	nazwa świadczenia	Wycena (PLN)	Źródło
<b>W12</b>	<b>5.30.00.0000012</b>	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	71	[65]
<b>S02</b>	<b>5.51.01.0016002</b>	Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego > 10 dni	10 583	[66]
<b>S22</b>	<b>5.51.01.0016022</b>	Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od rodzeństwa identycznego w HLA*	131 068	[66]
<b>S23</b>	<b>5.51.01.0016023</b>	Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od dawcy alternatywnego*	262 079	[66]
<b>S56</b>	<b>5.51.01.0016056</b>	Posocznica o ciężkim przebiegu	8 266	[66]
-	<b>5.08.07.0000001 / 5.08.07.0000003</b>	hospitalizacja (jednodniowa) związana z wykonaniem programu	486,72	[70]
-	<b>5.08.07.0000002</b>	hospitalizacja związana z wykonaniem programu u dzieci	540,80	[70]
-	<b>5.08.07.0000004</b>	przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16	[70]
-	<b>5.08.08.0000042</b>	Diagnostyka w programie leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym	778,75	[72]

W analizie kosztów zastosowano ogólnie akceptowalne metody statystyczne i epidemiologiczne.

Ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Kineret® (anakinra) w leczeniu postaci układowej młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów i choroby Stilla u dorosłych.



W opracowaniu uwzględniono sugerowane ceny wnioskowanej technologii. Koszt refundowanych leków ambulatoryjnych określono na podstawie aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia [37] oraz wysokości sprzedaży poszczególnych preparatów w 2020 roku [59].

**Tabela 11. Uwzględnione koszty jednostkowe refundowanych leków.**

Substancja czynna	Koszt jednostkowy (NFZ)	Koszt jednostkowy (wspólna)*	Źródła
<i>Ciclosporinum</i>	0,0529 PLN za mg	0,0545 PLN za mg	[37], [59]
<b>Methotrexatum</b>	0,7396 PLN za mg	0,7792 PLN za mg	[37], [59]
<i>Methylprednisolonum IV (Depo-Medrol)</i>	0,1845 PLN za mg	0,3693 PLN za mg	[37]
<i>Prednisolonum</i>	0,0771 PLN za mg	0,0878 PLN za mg	[37], [59]
<b>Leki z grupy 55.0 i 56.0 (stery lokalnie)*</b>	5,68 PLN za opakowanie	14,19 PLN za opakowanie	[37], [59]
<b>Leki z grupy 207.1 i 207.2 (lek desloratadyny)*</b>	13,12 PLN za opakowanie	24,01 PLN za opakowanie	[37], [59]

\* tylko w analizie wrażliwości

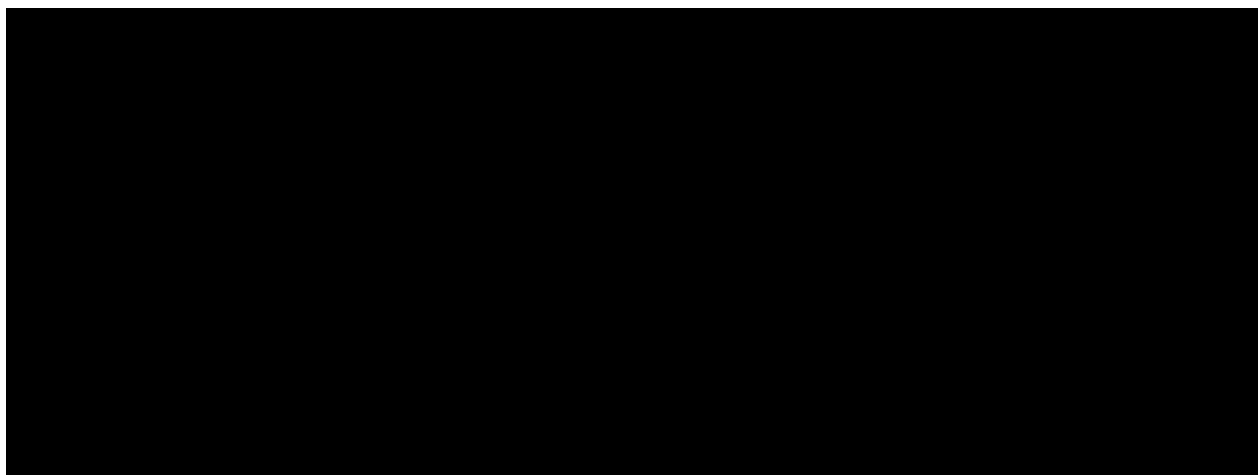
Koszt leków tocilizumabu ustalono na podstawie aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia [37] (analiza podstawowa) lub danych NFZ za 2020 rok [56], [59].

### 3.6.2. KATEGORIE KOSZTU ZWIĄZANE ZE STOSOWANIEM PORÓWNYWANYCH LEKÓW

#### 3.6.2.1. KOSZT WNIOSKOWANEJ TECHNOLOGII

Zgodnie z sugerowanym sposobem refundacji, w ramach niniejszej analizy uwzględniono finansowanie produktu leczniczego Kineret® w ramach części B Wykazu. W analizie uwzględniono refundację wnioskowanej technologii w ramach istniejącej grupy limitowej „1153.0, Anakinra” (por. rozdział 2.1). Uwzględniono sugerowaną cenę zbytu netto (bez VAT i marży hurtowej) wnioskowanej technologii na poziomie [REDACTED] za opakowanie 7 ampułkostrzykawek (aktualna cena Kineret® z Obwieszczenia [37]).

Przy uwzględnieniu aspektów wyceny leków refundowanych opisanych w Ustawie o refundacji [30], na podstawie sugerowanej przez Wnioskodawcę ceny zbytu netto, określono urzędowe ceny produktu leczniczego i limit finansowania (por. tabela poniżej).



### 3.6.2.2. KOSZT TOCILIZUMABU

Koszt leków tocilizumabu ustalono na podstawie aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia [37] (analiza podstawowa) lub danych z NFZ za 2020 rok [56], [59]].

Koszty leków przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 13. Koszt leków tocilizumabu (produkty lecznicze RoActemra®).**

Podawanie	Zawartość opakowania	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości
Podskórne	4 ampułkostrzykawki	3 095,82 PLN	2 205,19 PLN
Dożylne	fiolka 80 mg	1 105,65 PLN	769,88 PLN
Dożylne	fiolka 200 mg	2 211,30 PLN	1 539,77 PLN
Dożylne	fiolka 400 mg	442,26 PLN	307,95 PLN

### **3.6.2.3. KOSZT PODAWANIA PORÓWNYWANYCH INTERWENCJI I DIAGNOSTYKI W TRAKCIE STOSOWANIA PORÓWNYWANYCH INTERWENCJI**

Koszt rocznej diagnostyki w programie lekowym B.33. (5.08.08.0000042 „Diagnostyka w programie leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”) przypisano pacjentom stosującym anakinrę lub tocilizumab. Miesięczny koszt diagnostyki wyniósł 64,90 PLN (1/12 z 778,75 [72]).

Koszt podawania i/lub wydawania anakinry i tocilizumabu określono na podstawie częstotliwości podawania tych leków (por. rozdział 2.3.).

W opracowaniu założono, że podawanie leków podskórnych w programie B.33. (anakinra, tocilizumab podskórny) będzie rozliczane z NFZ w ramach świadczenia 5.08.07.0000004 „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu” (108,16 PLN na miesiąc) [70], niezależnie od tego czy pacjent przyjmował będzie lek w szpitalu czy będzie mu on wydawany do domu. W praktyce klinicznej podawanie tocilizumabu podskórnego może odbywać się tylko w warunkach ambulatoryjnych wówczas konieczne byłoby rozliczanie świadczenia co 7 lub 14 dni w zależności od masy ciała pacjenta. Niemniej jednak w opracowaniu konserwatywnie przyjęto rozliczanie jednego świadczenia 5.08.07.0000004 na miesiąc wśród tych pacjentów.

W analizie podstawowej uwzględniono podawanie dożylnie tocilizumabu w ramach hospitalizacji jednodniowej; uwzględniono wyższy koszt hospitalizacji wśród dzieci (540,80 PLN za dzień [70]) niż wśród dorosłych (486,72 PLN za dzień [70]).

Wypadkowy miesięczny koszt podawania dożylnie tocilizumabu (co 2 tygodnie; por. rozdział 2.3.) wyniósł 1 058,18 PLN wśród dorosłych oraz 1 175,76 PLN wśród dzieci.

W analizie wrażliwości testowano również możliwość rozliczenia dożylnego podawania tocilizumabu w ramach świadczenia 5.08.07.0000004 „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu” (108,16 PLN za podanie; 235,15 PLN na miesiąc) [70]

### **3.6.3. KOSZT DODATKOWEJ OPIEKI MEDYCZNEJ**

Koszt opieki nad pacjentem z analizowanej populacji uwzględniał: koszt wizyt ambulatoryjnych poza programem (np. pacjenci z grupy placebo w stanach „Leczenie 1” i „Remisja 1”; pacjenci w stanie „Niewyjaśniona”), koszt leczenia MAS, koszt BMT oraz koszt standardowych leków w stanach z chorobą bez remisji (metatrekstatu, prednisolonu).

Koszt wizyt ambulatoryjnych poza programem określono na podstawie założeń analiz [93]: uwzględniono wizytę w grupie W12 (71 PLN [65]) co 2 miesiące (aktywna choroba) lub co 3,5 miesiąca (choroba w remisji). Miesięczny koszt wizyt wyniósł 20,29 PLN wśród pacjentów z chorobą w remisji i 35,50 PLN wśród pozostałych.

Koszt przeszczepu szpiku kostnego określono jako średnia świadczeń szpitalnych w grupach S22, S23 [66]. Koszt jednej procedury BMT został określony na poziomie 196 573,50 PLN.

Koszt leczenia MAS określono przy uwzględnieniu założeń modelu oryginalnego [88]. Uwzględniono hospitalizację pacjenta z MAS w ramach grup S02 lub S56 (średni koszt 9 424,50 PLN [66]) oraz stosowanie następujących leków:

- u 50%: immunoglobuliny w dawce 1,5 g/kg przez 2 dni (koszt w ramach świadczenia 5.53.01.0001401 [95]);
- u 50%: cyklosporyna w dawce 4mg/kg przez 3 dni;
- u 100%: metyloprednisolon podawany dożylnie w dawce 30mg/kg przez 3 dni.

Wypadkowy koszt ww. leków wyniósł 340,02 PLN na 1 kg masy ciała.

Koszt pozostałych leków (metatrekstatu, prednisolonu) stosowanych w stanach „Leczenie” i „Niewyjaśniona” określono na podstawie przyjętego dawkowania tych leków (por. rozdział 2.3.), odsetka pacjentów z sIJA (por. rozdział 2.2.) oraz kosztu jednostkowego metatrekstatu i prednisolonu.

Określono, że miesięczne koszty leczenia z perspektywy NFZ wyniosą: 7,04 PLN + 2,35 PLN na kg masy ciała pacjenta + 41,20 PLN na m<sup>2</sup> powierzchni ciała pacjenta.

### **3.7. DYSKONTOWANIE**

Dla horyzontu czasowego przekraczającego rok w ramach analizy podstawowej uwzględniono dyskontowanie efektów klinicznych (lat życia, lat życia skorygowanych o jakość) przy rocznej stopie dyskontowej równej 3,5% oraz dyskontowanie kosztów przy rocznej stopie dyskontowej równej 5,0% [1], [3], a w ramach analizy wrażliwości uwzględniono dyskontowanie na poziomie 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych [1].

### **3.8. METODY ANALIZY WRAŻLIWOŚCI**

Ze względu na fakt, iż w analizie podstawowej zidentyfikowano parametry należące do grona parametrów niepewnych, zbadano ich wpływ na wnioskowanie z analizy.

Przeprowadzono jedno- i wielokierunkową (w tym wartości skrajnych) analizę wrażliwości. W ramach analizy wrażliwości testowano również alternatywne źródła informacji oraz założenia dotyczące podstawowych aspektów modelowania (przeprowadzono analizę scenariuszową).

Scenariusze analizy wrażliwości zdefiniowano w tabeli poniżej.

Uzasadnienie testowania poszczególnych scenariuszy analizy wrażliwości przedstawiono przy prezentacji poszczególnych założeń w poprzednich rozdziałach. Testowano wartości poszczególnych parametrów w zdefiniowanym zakresie niepewności, opcjonalne źródła danych i metody analizy w celu zbadania strukturalnej niepewności modelu oraz sprawdzenia wpływu na wyniki analizy uwzględnienia opcjonalnych źródeł danych cechujących się innymi ograniczeniami niż źródła danych uwzględnione w analizie podstawowej.

**Tabela 14. Scenariusze analizy wrażliwości dla porównania z tocilizumabem.**

Nr	Parametr / scenariusz	Wartość parametru
SA_CMA_1	Stopa dyskontowa	0%
SA_CMA_2	Horyzont czasowy	14 dni (cykl)
SA_CMA_3		5 lat [60]
SA_CMA_4	Uwzględniona postać tocilizumabu	tylko SC
SA_CMA_5		tylko IV
SA_CMA_6	Koszt tocilizumabu	ceny z Obwieszczenia
SA_CMA_7		ceny z 2020 roku
SA_CMA_8	Koszt niewykorzystanej części Kineret	pominięty
SA_CMA_9		uwzględniony
SA_CMA_10	Dawka anakinry	1 mg na kg m.c.
SA_CMA_11		2 mg na kg m.c.
SA_CMA_12	Populacja (wpływa na wiek - masa ciała)	tylko uMIZS
SA_CMA_13		tylko AOSD
SA_CMA_14	Zależna od wieku masa ciała	-20%
SA_CMA_15		+20%
SA_CMA_16	Średni wiek: sIJA	95% LCI (6,68)
SA_CMA_17		95% UCI (10,32)
SA_CMA_18	Średni wiek: AOSD	95% LCI (34,44)
SA_CMA_19		95% UCI (43,56)
SA_CMA_20	Dawkowanie tocilizumabu IV:	co 14 dni
SA_CMA_21		co 28 dni
SA_CMA_22	Wiek pacjenta (wpływ na masę ciała)	2 lata
SA_CMA_23		3 lata
SA_CMA_24		4 lata
SA_CMA_25		5 lat
SA_CMA_26		6 lat
SA_CMA_27		7 lat
SA_CMA_28		8 lat



Nr	Parametr / scenariusz	Wartość parametru	
SA_CMA_29		9 lat	
SA_CMA_30		10 lat	
SA_CMA_31		11 lat	
SA_CMA_32		12 lat	
SA_CMA_33		13 lat	
SA_CMA_34		14 lat	
SA_CMA_35		15 lat	
SA_CMA_36		16 lat	
SA_CMA_37		17 lat	
SA_CMA_38		18 lat	
SA_CMA_39		19 lat	
SA_CMA_40		20 lat	
SA_CMA_41		21 lat	
SA_CMA_42		22 lata	
SA_CMA_43		23+ lata	
SA_CMA_44		Podanie tocilizumabu dożylnego:	tryb ambulatoryjny
SA_CMA_45			hospitalizacja

Tabela 15. Scenariusze analizy wrażliwości dla porównania z placebo.

Nr	Opis scenariusza / parametr	
DSA 00	Analiza podstawowa	
DSA 01	Horyzont czasowy analizy: 5 - 70 lat	5 lat
DSA 02		70 lat
DSA 03	Stopy dyskontowe = 0%	
DSA 04	Pacjenci po niepowodzeniu innych opcji (brak kolejnej linii)	
DSA 05	Pacjenci w wieku do 2 lat (tocilizumab w kolejnej linii)	
DSA 06	Perspektywa wspólna	
DSA 07	Koszt tocilizumabu na podstawie Obwieszczenia [37]	
DSA 08	Koszt tocilizumabu na podstawie danych NFZ za 2020 rok	
DSA 09	Tocilizumab: tylko IV	
DSA 10	Tocilizumab: tylko SC	
DSA 11	Pominięty koszt niewykorzystanego preparatu Kineret	
DSA 12	Średnia masa ciała $\pm 20\%$	-20%
DSA 13		+20%
DSA 14	Wyjściowy wiek pacjentów: 95% CI	95% LCI
DSA 15		95% UCI
DSA 16	Odsetek kobiet w populacji: 0 -100%	0%
DSA 17		100%
DSA 18	Uwzględniona populacja: tylko sIJA	
DSA 19	Uwzględniona populacja: tylko AOSD	
DSA 20	Opcjonalne definicje odpowiedzi po 3 mies.	Zmodyfikowany ACRpedi 30 [46]
DSA 21		ACRpedi 30 [46]
DSA 22		ACRpedi 30 + brak gorączki [46]
DSA 23		ACRpedi 30, brak gorączki i CRP <15 mg/l [46]
DSA 24	Opcjonalne źródło danych na temat % remisji (Kineret)	Pardeo (2015) [48]

Nr	Opis scenariusza / parametr	
DSA 25	Nordstrom (2012) [47]	
DSA 26	OR odpowiedzi vs placebo: 95% CI	95% LCI
DSA 27		95% UCI
DSA 28	OR remisji vs placebo: 95% CI	95% LCI
DSA 29		95% UCI
DSA 30	Odsetek odpowiedzi w grupie Kineret: 95% CI	95% LCI
DSA 31		95% UCI
DSA 32	Odsetek remisji w grupie Kineret: 95% CI	95% LCI
DSA 33		95% UCI
DSA 34	Dane z badań bez ekstrapolacji (test struktury)	
DSA 35	Utrata odpowiedzi / zakończenie leczenia w kolejnych cyklach (2+): 95% CI	95% LCI
DSA 36		95% UCI
DSA 37	Utrata remisji / powrót do aktywnego leczenia w kolejnych cyklach (2+): 95% CI	95% LCI
DSA 38		95% UCI
DSA 39	Ryzyko wystąpienia MAS w cyklu: 95% CI	95% LCI
DSA 40		95% UCI
DSA 41	Ryzyko MAS na podstawie danych dla kanakinumabu	
DSA 42	Ryzyko MAS na podstawie danych dla kanakinumabu i placebo (średnia z grup [88])	
DSA 43	Ryzyko zgonu z przyczyny MAS: 10%-41% [86]	10%
DSA 44		41%
DSA 45	Roczne prawdopodobieństwo BMT w stanie "niewyjaśniona": 0-2%	0%
DSA 46		2%
DSA 47	Zgon po BMT: 95% CI	95% LCI
DSA 48		95% UCI
DSA 49	Bazowe prawdopodobieństwo zgonu: opcjonalne dane	Populacja ogólna
DSA 50		Średnie ryzyko zgonu sJIA [55]
DSA 51	Opcjonalne założenie nt. zaprzestania leczenia po remisji	Zaprzestanie leczenia anakinrą (remisja): stopniowe na podstawie [48]
DSA 52		Zaprzestanie leczenia anakinrą (remisja): stały odsetek [88]
DSA 53	Ryzyko zaprzestania leczenia w remisji: 95% CI	95% LCI
DSA 54		95% UCI
DSA 55	Docelowy odsetek leczonych anakinrą w stanie "Remisja": 0% i 95% CI	0%
DSA 56		95% LCI
DSA 57		95% UCI
DSA 58	Opcjonalne zestawy wag użyteczności	TA238 base-case [55]
DSA 59		TA195 addendum [55]
DSA 60		TA238 linear [55]
DSA 61		Boggs (2002) linear [90]
DSA 62		[100] z danymi dotyczącymi choroby nieaktywnej dla stanów „Remisja”
DSA 63		[100] z danymi dotyczącymi pełnej remisji dla stanów „Remisja”
DSA 64	Waga użyteczności stanu "Niewyjaśniona" na poziomie wagi niekontrolowanej choroby	
DSA 65	Waga użyteczności stanu "Niewyjaśniona": 95% CI	95% LCI
DSA 66		95% UCI

Nr	Opis scenariusza / parametr	
DSA 67	Waga użyteczności stanów "Leczenie": 95% CI	95% LCI
DSA 68		95% UCI
DSA 69	Waga użyteczności stanów "Remisja": 95% CI	95% LCI
DSA 70		95% UCI
DSA 71	Brak wpływu MAS na QALY	
DSA 72	Utrata QALY z przyczyny MAS: 95% CI	95% LCI
DSA 73		95% UCI
DSA 74	Okres wpływu MAS na jakość życia: 7 - 21 dni	7 dni
DSA 75		21 dni
DSA 76	Opcjonalny wariant oceny wpływu starzenia na wagi użyteczności	Intra- i ekstrapolowane dane z [92]
DSA 77		Dane surowe z [92] (dla przedziałów wieku)
DSA 78	Brak wpływu starzenia się kohorty na wagi użyteczności	
DSA 79	Koszt opieki poza programem: $\pm 100\%$	-100%
DSA 80		+100%
DSA 81	Koszt MAS: $\pm 100\%$	-100%
DSA 82		+100%
DSA 83	Koszt BMT: $\pm 100\%$	-100%
DSA 84		+100%
DSA 85	Koszt pozostałych leków: $\pm 100\%$	-100%
DSA 86		+100%
DSA 87	Perspektywa wspólna i dodatkowe, maksymalne koszty prewencji dyskomfortu w miejscu iniekcji	
DSA 88	Odsetek odpowiedzi z ekstrapolacją w 1. cyklu	
DSA 89	Cykl o długości 1 miesiąca	

W ramach analizy wrażliwości zakres zmienności parametrów niepewnych ustalono na poziomie 95% przedziału ufności (CI) lub zakresu: minimum - maksimum w sytuacji braku 95% CI lub braku danych umożliwiających określenie 95% CI. Nie dla wszystkich parametrów zidentyfikowano zakres niepewności. Zgodnie z założeniami modelu wśród niektórych parametrów przyjęto zakres zmienności na poziomie  $\pm 20\%$  (SE na poziomie około 10% wartości podstawowej). Dodatkowo w przypadku parametrów kosztowych testowano również skrajne zakresy na poziomie  $\pm 100\%$  wartości uwzględnionej w analizie podstawowej w celu weryfikacji wpływu tych parametrów (często wtórnych bez informacji na temat zakresu zmienności) na wyniki niniejszej analizy.

Ze względu na przyjętą technikę analityczną (analiza minimalizacji kosztów) nie przeprowadzono probabilistycznej analizy wrażliwości w przypadku porównania z tocilizumabem. W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości dla porównania z placebo uwzględniono zakres zmienności wszystkich parametrów niepewnych z wyjątkiem cen leków, dawkowania porównywanych interwencji, stóp dyskontowych, kosztu podawania i monitorowania i długości horyzontu czasowego.

W przypadku parametru, którego wartość jest obustronnie ograniczona (np. prawdopodobieństwo od 0% do 100%) uwzględniono rozkład beta; w przypadku parametrów przyjmujących wartości

niemniejsze od 0 uwzględniono rozkład gamma; dla pozostałych parametrów uwzględniono rozkład normalny lub log-normalny, w zależności od symetryczności dostępnych danych na temat 95% CI lub zakresu wartości danego parametru.

### **3.9. WYKAZ PARAMETRÓW ANALIZY EKONOMICZNEJ**

W tabeli poniżej przedstawiono wszystkie parametry i założenia uwzględnione w analizie podstawowej.

Tabela 16. Parametry i założenia analizy podstawowej.

Parametr / założenie	Wartość parametru	Źródło																						
Roczne stopy dyskontowe dla kosztów i efektów	3,5% i 5%, do 1. cyklu analizy	Wytyczne AOTMiT [1]																						
Próg opłacalności	155 514 PLN za dodatkowy QALY	Wytyczne AOTMiT [1]																						
Horyzont czasowy	CUA: 66 lat (dożywotni) CMA: 1 rok	Założenia, [1]																						
Grupa limitowa wnioskowanej technologii	Istniejąca, w części B Wykazu	Założenia, [1], [30], [40]																						
Kategoria odpłatności świadczeniobiorcy	bezpłatne	Założenia, [30], [40]																						
Cena anakinry		Wnioskodawca																						
Koszt tocilizumabu	Podskórne podawanie: 3 095,82 PLN za 4 ampułkostrzykawki Dożylnie podawanie: 442,26 PLN za 80 mg; 1 105,65 PLN za 200 mg; 2 211,30 PLN za 400 mg	Obwieszczenie Min. Zdr. [37]																						
Koszt niewykorzystanej jednostki	Tak, uwzględniony dla: tocilizumabu, anakinry	założenie																						
% wykorzystania podskórnego tocilizumabu	AOSD: 62,5% sIJA: 0% łącznie populacja docelowa: 9,1%	liczba pacjentów w programie B.33; 2020 rok [56], program B.33. [37]																						
Dawkowanie anakinry	2 mg/kg m.c. na dobę do masy ciała 50 kg; 1 ampułkostrzykawka na dobę	Charakterystyka produktu leczniczego [57]; opis proponowanego programu																						
Dawkowanie tocilizumabu	Podskórnie: 1 ampułkostrzykawka co 14 dni (do masy ciała 30 kg) lub co 7 dni (masa ciała >30 kg) Dożylnie: 12 mg/kg m.c. co 14 dni (do masy ciała 30 kg) lub 8 mg/kg m.c. co 14 dni (masa ciała >30 kg)	Charakterystyka produktu leczniczego [58]; opis programu B.33. [37]; badania kliniczne [41]																						
Zależna od wieku masa ciała	<table border="1"> <tbody> <tr><td>1 rok</td><td>11,5 kg</td></tr> <tr><td>2 lata</td><td>13,3 kg</td></tr> <tr><td>3 lata</td><td>15,0 kg</td></tr> <tr><td>4 lata</td><td>16,8 kg</td></tr> <tr><td>5 lat</td><td>18,5 kg</td></tr> <tr><td>6 lat</td><td>20,3 kg</td></tr> <tr><td>7 lat</td><td>22,8 kg</td></tr> <tr><td>8 lat</td><td>25,0 kg</td></tr> <tr><td>9 lat</td><td>27,5 kg</td></tr> <tr><td>10 lat</td><td>31,0 kg</td></tr> <tr><td>11 lat</td><td>34,8 kg</td></tr> </tbody> </table>	1 rok	11,5 kg	2 lata	13,3 kg	3 lata	15,0 kg	4 lata	16,8 kg	5 lat	18,5 kg	6 lat	20,3 kg	7 lat	22,8 kg	8 lat	25,0 kg	9 lat	27,5 kg	10 lat	31,0 kg	11 lat	34,8 kg	model oryginalny złożony do NICE [88] i materiały do zlecenia [55] (tabela 64 analizy wnioskodawcy)
1 rok	11,5 kg																							
2 lata	13,3 kg																							
3 lata	15,0 kg																							
4 lata	16,8 kg																							
5 lat	18,5 kg																							
6 lat	20,3 kg																							
7 lat	22,8 kg																							
8 lat	25,0 kg																							
9 lat	27,5 kg																							
10 lat	31,0 kg																							
11 lat	34,8 kg																							

Parametr / założenie	Wartość parametru	Źródło																								
	<table border="1"> <tr><td>12 lat</td><td>39,3 kg</td></tr> <tr><td>13 lat</td><td>44,5 kg</td></tr> <tr><td>14 lat</td><td>49,0 kg</td></tr> <tr><td>15 lat</td><td>52,0 kg</td></tr> <tr><td>16 lat</td><td>55,8 kg</td></tr> <tr><td>17 lat</td><td>59,5 kg</td></tr> <tr><td>18 lat</td><td>62,5 kg</td></tr> <tr><td>19 lat</td><td>65,5 kg</td></tr> <tr><td>20 lat</td><td>68,5 kg</td></tr> <tr><td>21 lat</td><td>71,5 kg</td></tr> <tr><td>22 lata</td><td>74,5 kg</td></tr> <tr><td>23+ lata</td><td>75,0 kg</td></tr> </table>	12 lat	39,3 kg	13 lat	44,5 kg	14 lat	49,0 kg	15 lat	52,0 kg	16 lat	55,8 kg	17 lat	59,5 kg	18 lat	62,5 kg	19 lat	65,5 kg	20 lat	68,5 kg	21 lat	71,5 kg	22 lata	74,5 kg	23+ lata	75,0 kg	
12 lat	39,3 kg																									
13 lat	44,5 kg																									
14 lat	49,0 kg																									
15 lat	52,0 kg																									
16 lat	55,8 kg																									
17 lat	59,5 kg																									
18 lat	62,5 kg																									
19 lat	65,5 kg																									
20 lat	68,5 kg																									
21 lat	71,5 kg																									
22 lata	74,5 kg																									
23+ lata	75,0 kg																									
<b>Wejściowy wiek</b>	sIJA: 8,5 lat, SD=4,54; AOSD: 39,0 lat, SD=10,91 dane wykorzystane do oceny odsetka poszczególnych grup wieku	[46], [47]																								
<b>% kobiet</b>	sIJA: 62,5%; AOSD: 50%	[46], [47]																								
<b>% sIJA</b>	85,4%	Obliczenia BIA (rozdział 2.5.2.1.2.)																								
<b>Iloraz szans (OR): anakinra vs placebo</b>	Odpowiedź, OR=22,0 Remisja, OR=4,0	[46], [47]																								
<b>Definicja odpowiedzi</b>	Przy wykluczeniu po 3 miesiącach leczenia: zmodyfikowany ACRpedi 30	[46]																								
<b>Założenia modelowania</b>	Ekstrapolacja danych z badań – stały hazard wystąpienia odpowiedzi do momentu oceny zasadności kontynuacji leczenia po 3 mies.; stały hazard wystąpienia remisji wśród odpowiadających pacjentów	założenia																								
<b>Struktura modelowania vs placebo</b>	Brak kolejnej linii leczenia w B.33 (anakinra jako ostatni lek w programie); tocilizumab jako kolejna linia leczenia w analizie wrażliwości (dotyczy tylko chorych na sIJA w wieku poniżej 2 lat)	Założenie z uwagi na niską liczbę pacjentów w wieku poniżej 2 lat (zgodnie z wynikami BIA)																								
<b>Prawdopodobieństwo zdarzeń, anakinra</b>	Odpowiedź: 66,7% na cykl Remisja: 31,4% na cykl	[46], [47]																								
<b>Utrata odpowiedzi / zakończenie leczenia w kolejnych cyklach (2+)</b>	3,39% na cykl	[55]																								
<b>Utrata remisji / powrót do aktywnego leczenia w kolejnych cyklach (2+)</b>	6,77% na cykl	Analiza danych z [84]																								

Parametr / założenie	Wartość parametru	Źródło									
<b>Wystąpienie MAS (tylko wśród chorych z objawami, niezależnie od leczenia)</b>	1,90% w cyklu	Grupa placebo badania [85]									
<b>Zgon z przyczyny MAS (tylko wśród pacjentów z MAS w danym cyklu)</b>	12,93% na epizod MAS	10-41% [86]; uwzględniono dane z [87]									
<b>Przeprowadzenie BMT w stanie "Niewyjaśniona"</b>	0,25% na cykl	Model oryginalny (1% rocznie) [88]									
<b>Zgon z przyczyny BMT (tylko wśród pacjentów z BMT w danym cyklu)</b>	6,25% na epizod BMT (w ciągu 3 mies. od procedury)	Model oryginalny [88]; na podstawie [89] (uwzględniono 1 z 2 zgonów z badania)									
<b>Bazowe prawdopodobieństwo zgonu</b>	Na poziomie populacji generalnej Polski [83]	Założenie, model oryginalny [88]									
<b>Brak kontynuacji leczenia w remisji</b>	16,79% na cykl do momentu osiągnięcia % leczonych na poziomie 35,7% (po tej wartości – brak zmian)	Dane pacjentów z badania [48]									
<b>Koszt podania/wydania na miesiąc</b>	Tocilizumab, podawany podskornie: 108,16 PLN za miesiąc Tocilizumab podawany dożylnie (hospitalizacja): - dorośli: 1 058,18 PLN na miesiąc - dzieci: 1 175,76 PLN na miesiąc	Założenia, [70]									
<b>Koszt diagnostyki</b>	64,90 PLN za miesiąc	Założenia, [72]; zgodnie z [93]									
<b>Koszt opieki poza programem, na miesiąc</b>	Choroba w remisji: 20,29 PLN za mies. (W12 co 3,5 mies.) Pozostali: 35,50 PLN za mies. (W12 co 2 mies.)	Model oryginalny [88]; założenia [93]									
<b>Koszt BMT</b>	196 573,50 PLN	S22, S23 [66]									
<b>Koszt MAS, na epizod</b>	i) Stały (hospitalizacja): 9 424,50 PLN (S02, S56) ii) Na kg masy ciała: 340,02 PLN/kg m.c. (50%: immunoglobuliny w dawce 1,5 g/kg x 2 dni w ramach świadczenia 5.53.01.0001401 [95]; 50%: cyklosporyna w dawce 4mg/kg x 3 dni; 100%: metylprednisolon dożylny w dawce 30mg/kg x 3 dni)	Model oryginalny [88]; [66], [95]									
<b>Koszt pozostałych leków (wszystkie stany poza „Remisja”) na miesiąc</b>	i) Stały: 7,04 PLN (metotrexat 15 mg/tydzień. u AOSD [47]) ii) Na kg masy ciała: 2,35 PLN/kg m.c. (prednisolon 1mg/kg m.c. na dobę) iii) Na m <sup>2</sup> pow. ciała: 41,20 PLN/m <sup>2</sup> pow. c. (metotrexat 15 mg/m <sup>2</sup> na tydzień u sIJA [48])	Model oryginalny [88]; założenia									
<b>Wagi użyteczności</b>	Na podstawie algorytmu analizy podstawowej [55]: <table border="1" data-bbox="667 1193 1624 1332"> <tr> <td>stan "Niewyjaśniona":</td> <td>0,567</td> <td>takie jak ACR30 - założenie konserwatywne</td> </tr> <tr> <td>odpowiedź ACR30</td> <td>0,567</td> <td>stany "Leczenie"</td> </tr> <tr> <td>remisja</td> <td>0,715</td> <td>stany "Remisja"</td> </tr> </table>	stan "Niewyjaśniona":	0,567	takie jak ACR30 - założenie konserwatywne	odpowiedź ACR30	0,567	stany "Leczenie"	remisja	0,715	stany "Remisja"	Model oryginalny [88]; założenia, [55]
stan "Niewyjaśniona":	0,567	takie jak ACR30 - założenie konserwatywne									
odpowiedź ACR30	0,567	stany "Leczenie"									
remisja	0,715	stany "Remisja"									

Parametr / założenie	Wartość parametru	Źródło
	Wpływ epizodu MAS – redukcja QALY o: 0,018 (waga obniżona o 0,468 przez 14 dni)	
<b>Wpływ starzenia się kohorty na wagi użyteczności</b>	Tak uwzględniony na poziomie względnego wpływu w populacji generalnej. Ekstra- i interpolacja danych:	
	<i>Grupa wieku</i>	<i>Waga użyteczności</i>
	18-24 (przypisano również <18)	0,968
	25-34	0,962
	35-44	0,943
	45-54	0,903
	55-64	0,861
	65-74	0,815
	75+	0,730
		Założenie, [93]

Szczegóły dotyczące w/w parametrów przedstawiono w dołączonym do niniejszego opracowania skoroszycie MS Excel zawierającym model decyzyjny.



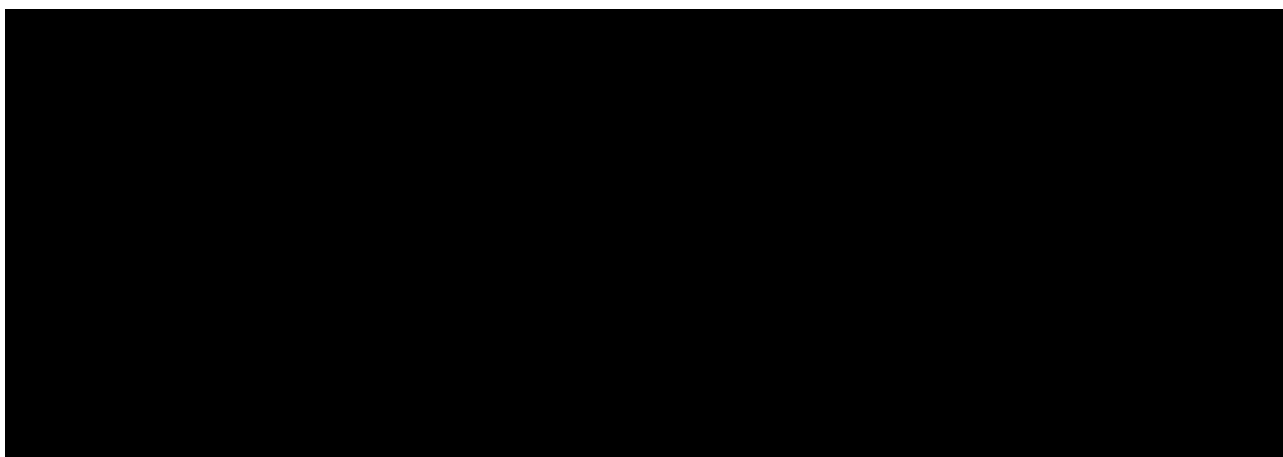
---

#### **4. WYNIKI ANALIZY EKONOMICZNEJ**

##### **4.1. WYNIKI ANALIZY PODSTAWOWEJ**

###### **4.1.1. ANALIZA MINIMALIZACJI KOSZTÓW VS TOCILIZUMAB**

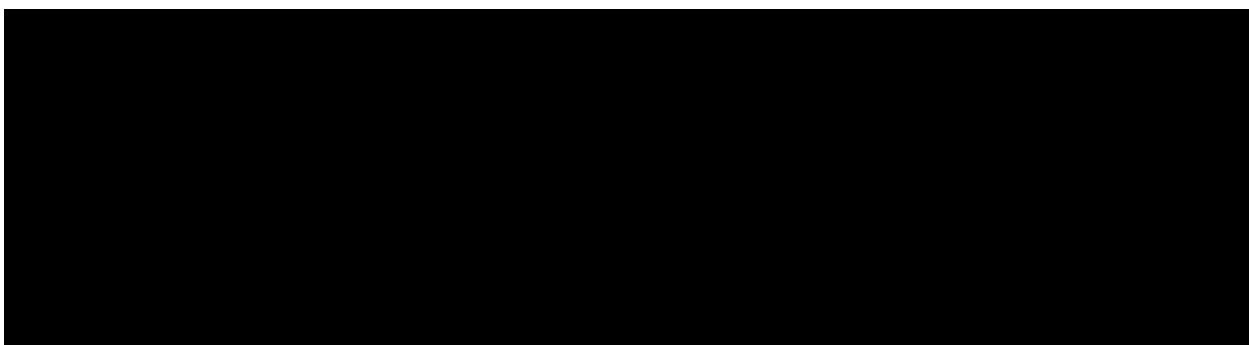
Wyniki analizy minimalizacji kosztów przedstawiono w tabeli poniżej.

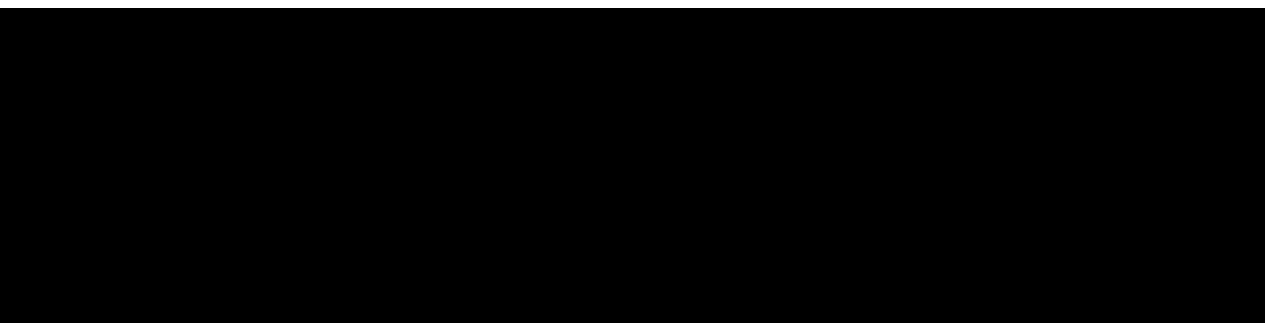
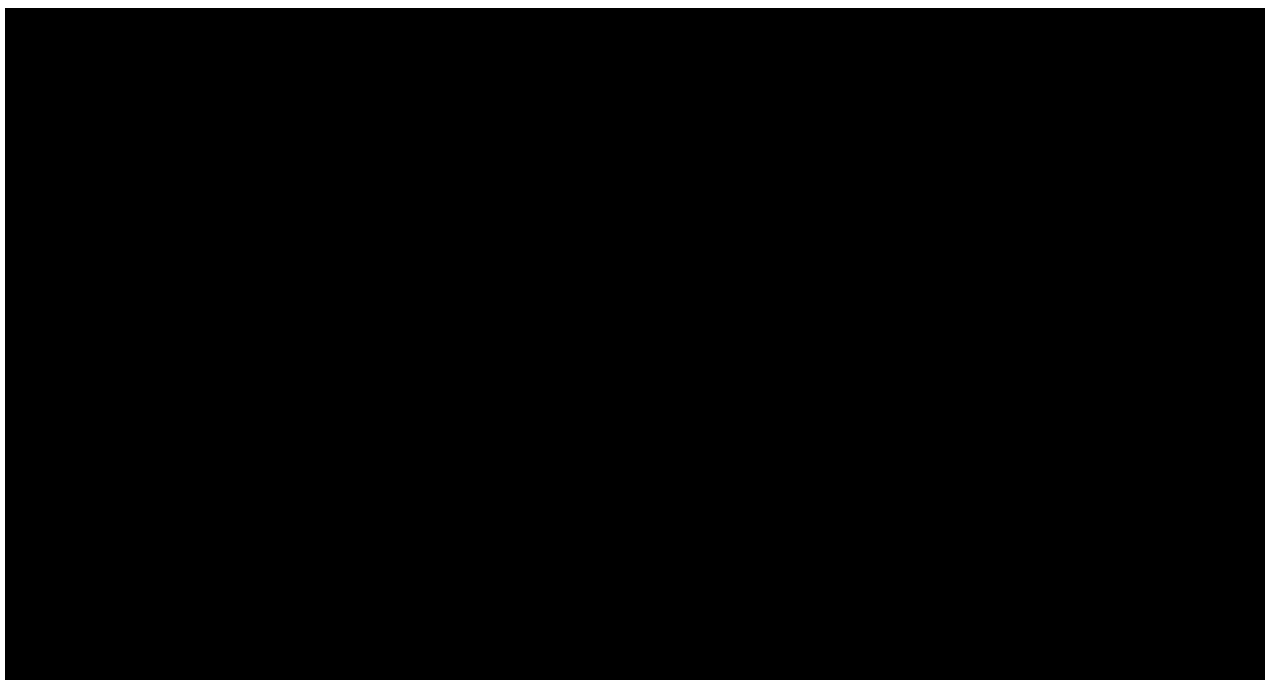


Ustalono, że w koszcie leczenia tocilizumabem 10 pacjentów z analizowanej populacji możliwe jest przeprowadzenie leczenia anakinrą u dodatkowych około 3 pacjentów (łącznie 13 pacjentów).

###### **4.1.2. ANALIZA KOSZTÓW-UŻYTECZNOŚCI VS PLACEBO**

Zestawienie kosztów-konsekwencji i wyniki analizy kosztów-użyteczności stosowania produktu leczniczego Kineret® w odniesieniu do placebo przedstawiono w tabeli poniżej.





Wykazano, że stosowanie produktu leczniczego Kineret® jest związane z inkrementalnym współczynnikiem kosztów-użyteczności poniżej progu opłacalności niezależnie od realizacji proponowanego porozumienia podziału ryzyka.



## 4.2. WYNIKI ANALIZY WRAŻLIWOŚCI

### 4.2.1. WYNIKI „DETERMINISTYCZNEJ” ANALIZY WRAŻLIWOŚCI

Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości pod postacią wszystkich punktów końcowych przedstawiono w arkuszach „Results\_CMA” i „SA\_CUA” modelu dołączonego do niniejszego opracowania oraz w rozdziale 12.3. niniejszego.

#### 4.2.1.1. ANALIZA MINIMALIZACJI KOSZTÓW

W ramach analizy wrażliwości zaobserwowano, że wnioskowana technologia jest tańsza od tocilizumabu niezależnie od wartości większości parametrów niepewnych czy założeń analizy. Z 45 scenariuszy analizy wrażliwości zmianę wniosku względem analizy podstawowej zaobserwowano tylko w ramach 5 scenariuszy uwzględniających skrajne i mało prawdopodobne założenia analizy. Zmianę wniosków zaobserwowano w przypadku uwzględnienia:

- wyłącznie postaci tocilizumabu podawanego podskórnie (scenariusz zakładał stosowanie tej postaci również wśród chorych na sIJA, ale postać ta nie jest refundowana w leczeniu sIJA [37]),

ale nie wśród chorych na sIJA; scenariusz zakładał taką częstotliwość u wszystkich pacjentów),

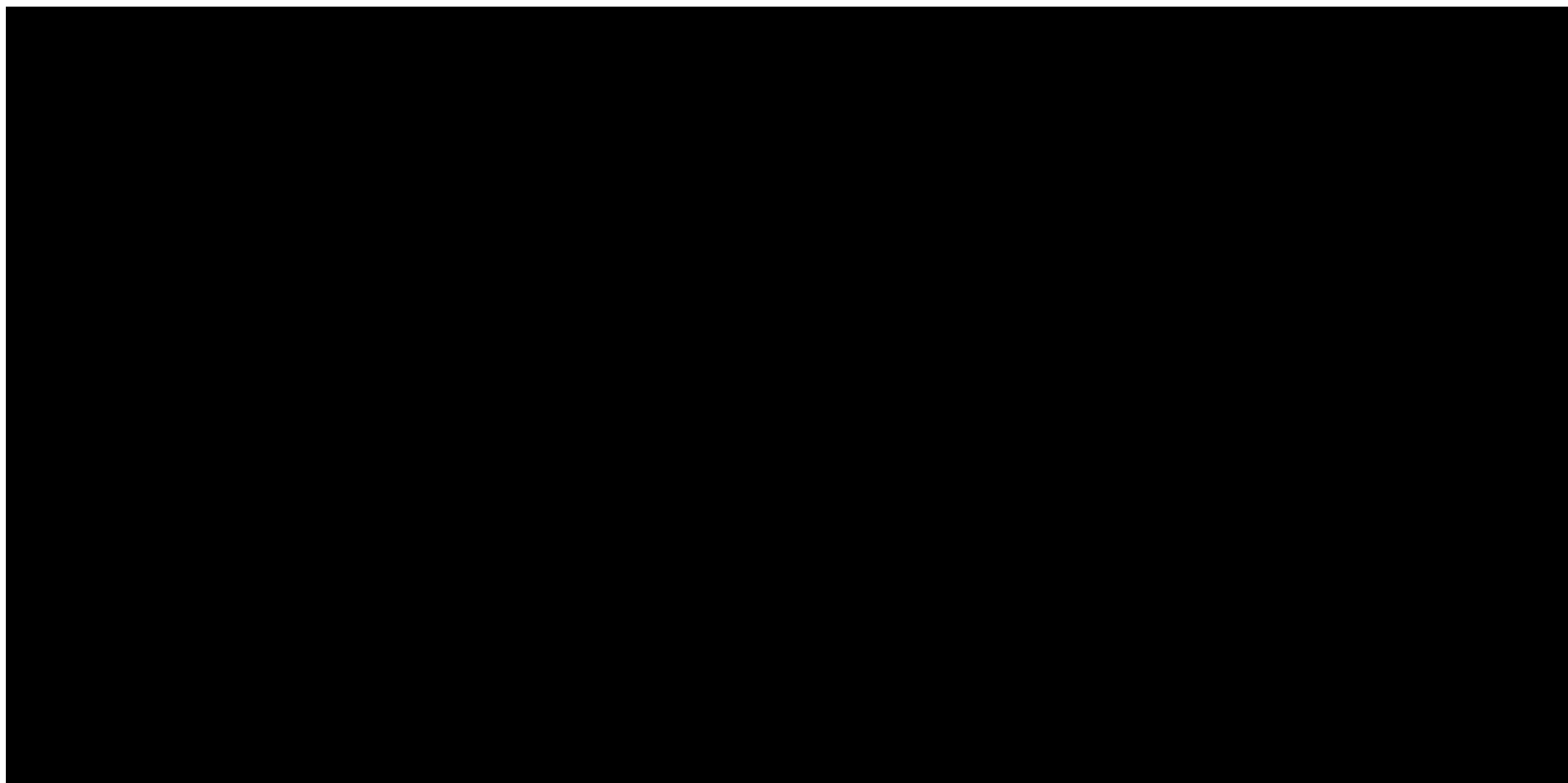
- wyłącznie pacjentów w wieku 2 lub 3 lat (pacjenci o najniższej masie ciała i w związku z tym najniższym zużyciu tocilizumabu dożylnego; pacjenci ci stanowią do 8% wszystkich pacjentów w wieku 2 lat i starszych).

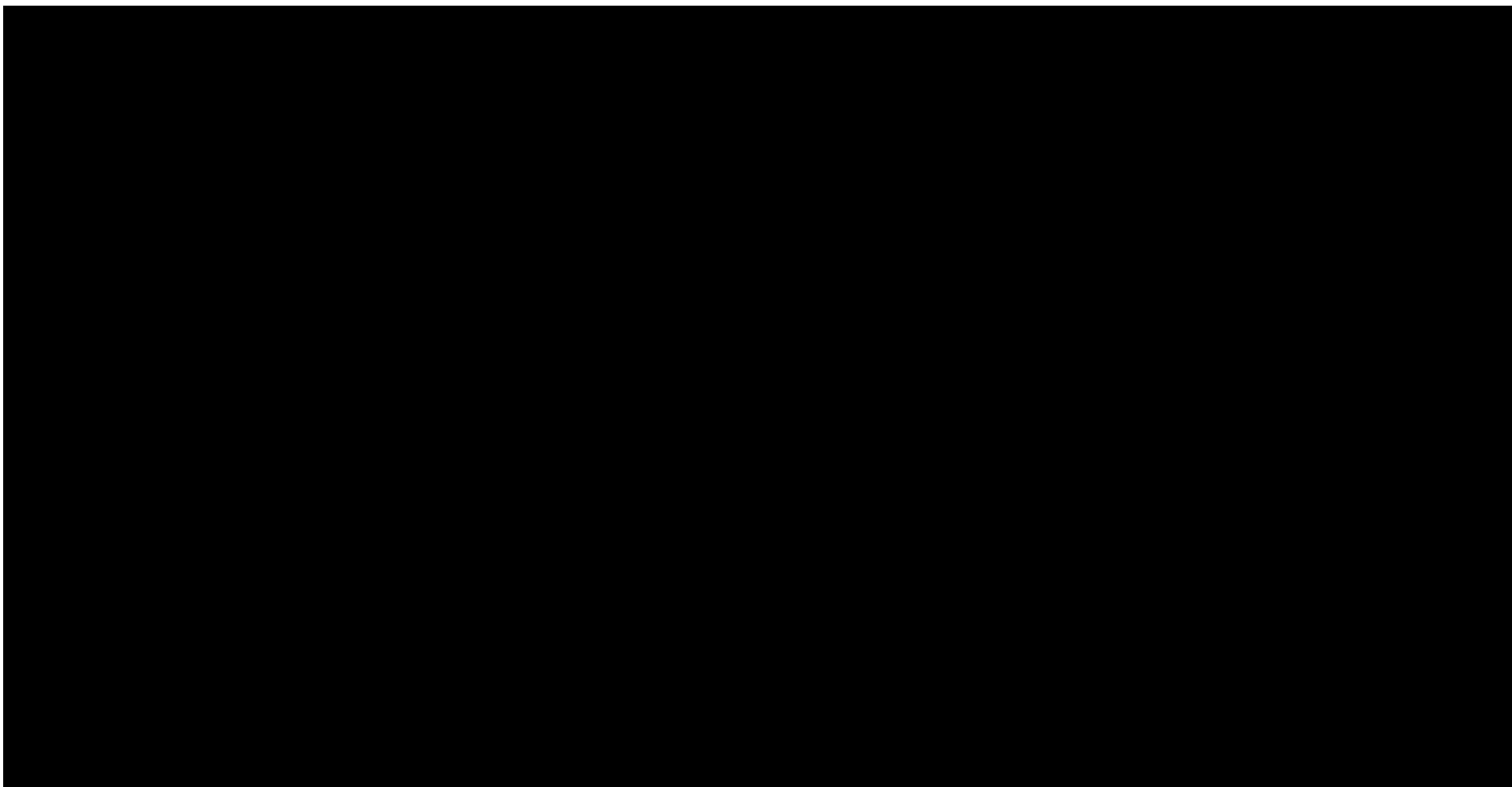
Najwyższy wpływ na wysokość różnicy w kosztach związanych ze stosowaniem anakinry w miejsce tocilizumabu miały założenia dotyczące: długości horyzontu czasowego, odsetka wykorzystania postaci tocilizumabu do podawania podskórnego, źródła na temat kosztu jednostkowego tocilizumabu, pominięcia kosztu niewykorzystanej części ampułkostrzykawki anakinry oraz masy ciała pacjenta (bezpośrednio lub poprzez zmianę wieku chorych).

#### **4.2.1.2. ANALIZA KOSZTÓW-UŻYTECZNOŚCI**

Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała wysoką stabilność wniosków z analizy podstawowej.

Diagramy tornado przedstawiono poniżej.





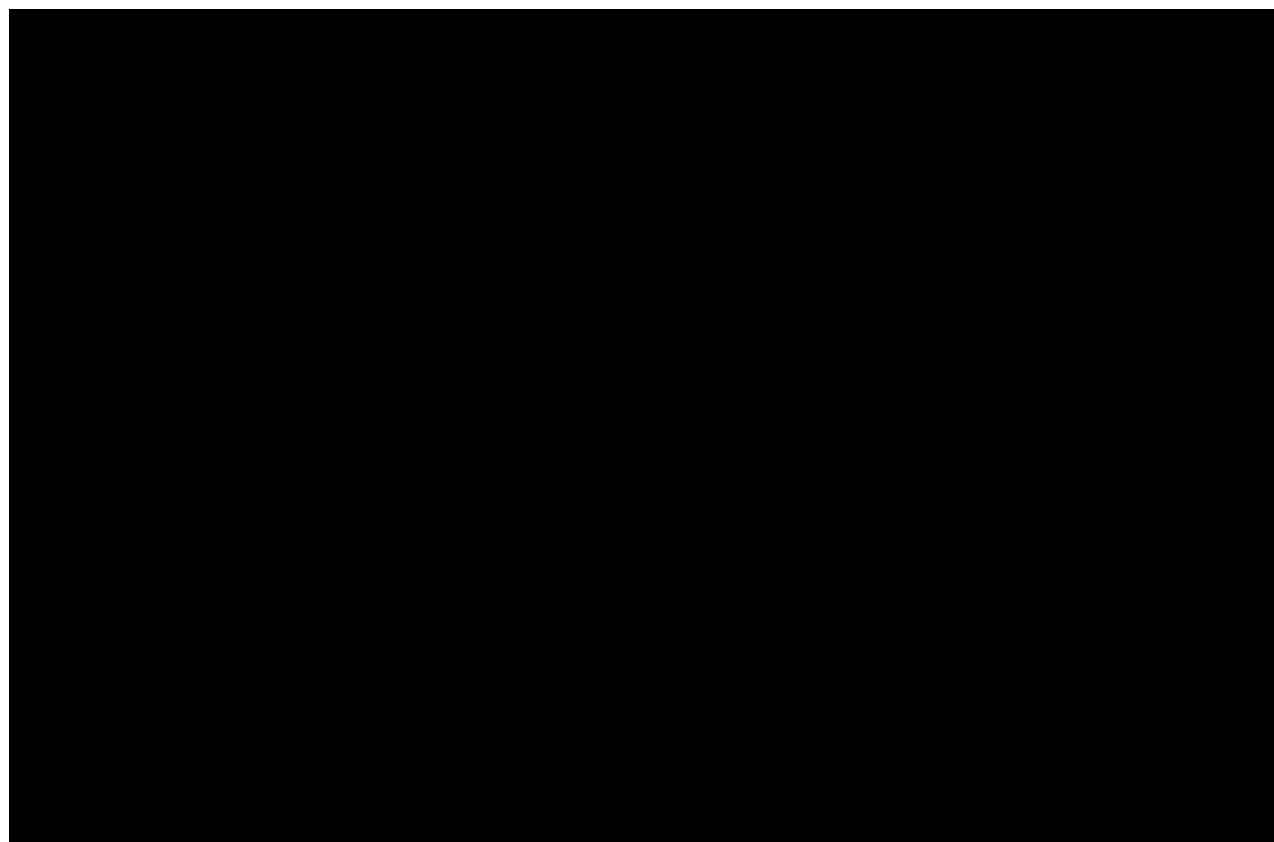
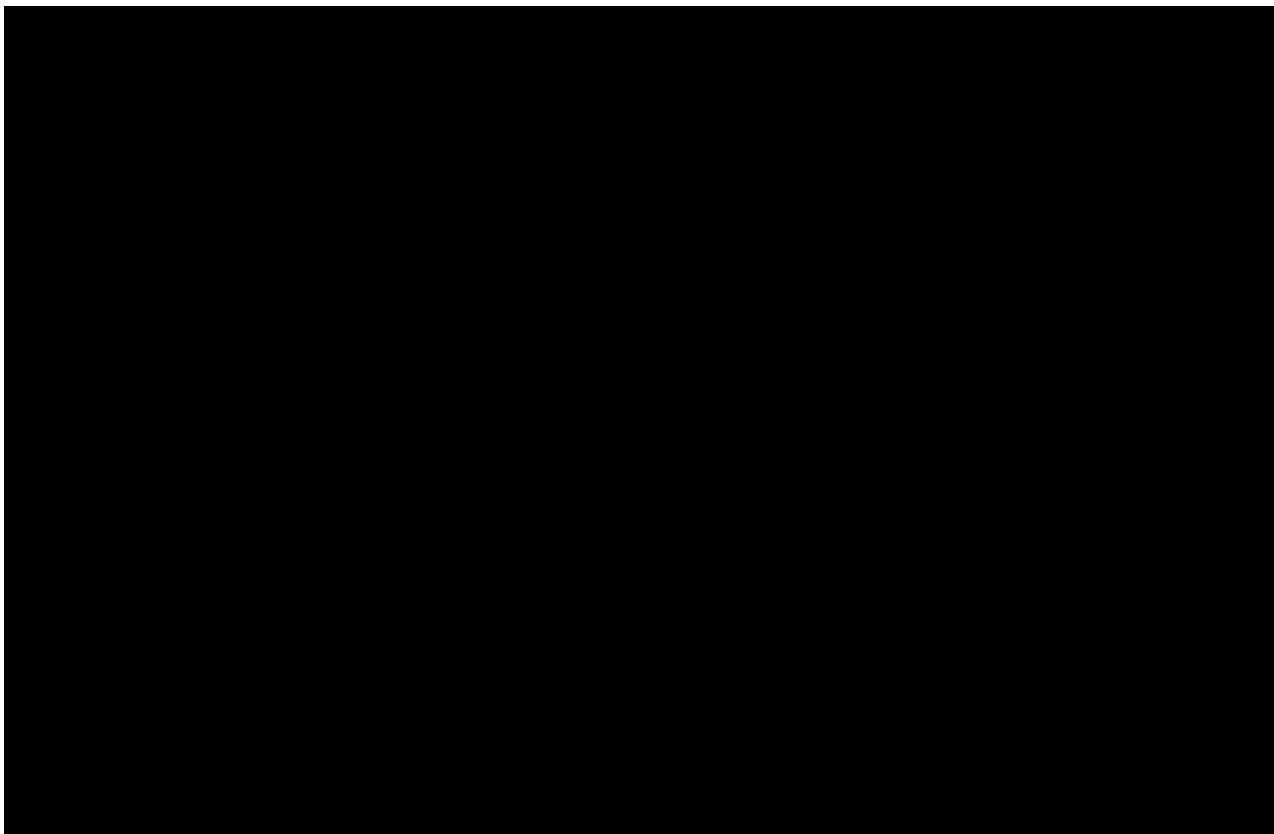
---

[Redacted text block]

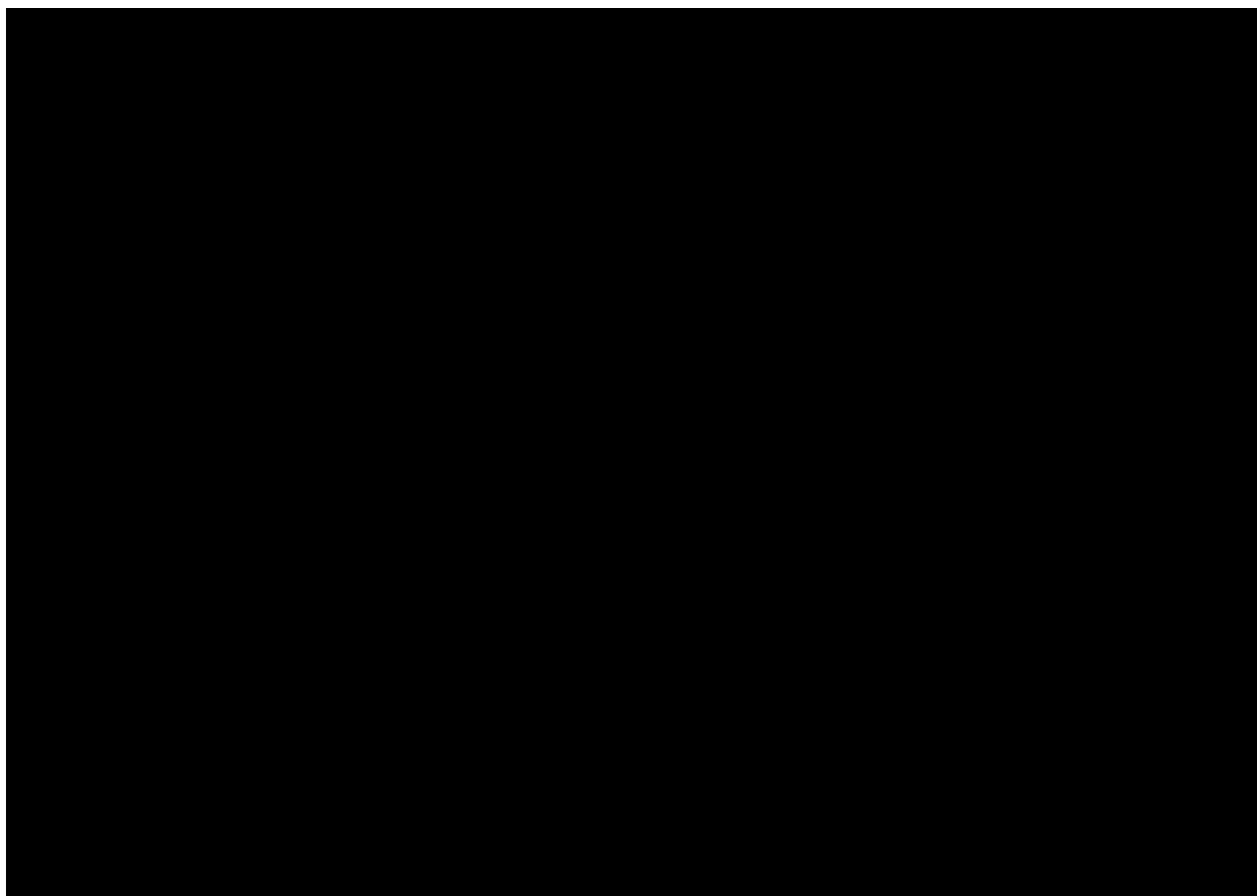
[Redacted text block]

**4.2.2. WYNIKI PROBABILISTYCZNEJ ANALIZY WRAŻLIWOŚCI**

[Redacted text block]







W ramach analizy wrażliwości nie zidentyfikowano przesłanek do zmiany wniosku w odniesieniu do analizy podstawowej.

## 5. OGRANICZENIA NINIEJSZEJ ANALIZY

Do podstawowych ograniczeń analizy zakwalifikowano: brak randomizowanych badań jednoznacznie wskazujących na taką samą skuteczność anakinry i tocilizumabu w analizowanym wskazaniu; ograniczona dostępność informacji klinicznych na temat skuteczności wnioskowanej technologii względem placebo w analizowanym wskazaniu; ograniczona dostępność źródeł klinicznych dotyczących naturalnego przebiegu choroby pacjentów z analizowanej populacji i w wyniku tego – konieczność uwzględnienia danych z różnych źródeł w celu sparametryzowania modelu Markowa (por. rozdział 2.4.), ograniczona dostępność informacji na temat wag użyteczności pacjentów z analizowanej populacji (brak

danych dotyczących polskich pacjentów, konwersja CHAQ do wag użyteczności w analizie podstawowej).

Ograniczeniem analizy są też informacje na temat zużycia zasobów medycznych wśród pacjentów z analizowanej populacji. Brakuje szczegółowych informacji na temat przekrojowych kosztów związanych z leczeniem choroby Stilla w Polsce.

## **6. WALIDACJA WYNIKÓW NINIEJSZEGO OPRACOWANIA**

### **6.1. WALIDACJA WEWNĘTRZNA**

Wykorzystany model decyzyjny został poddany walidacji wewnętrznej w celu uniknięcia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą modelu; systematycznie testowano model, wprowadzając dozwolone skrajne wartości wejściowe i uzyskując oczekiwane wyniki symulacji; testowano również powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości wejściowych.

### **6.2. ZGODNOŚĆ WYNIKÓW NINIEJSZEJ ANALIZY Z WYNIKAMI OPUBLIKOWANYCH ANALIZ**

W ramach przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych dla rozważanego problemu decyzyjnego (por. rozdział 12.2.) zidentyfikowano 4 źródła: 2 abstrakty konferencyjne [101], [102] oraz dwie oceny analiz przedkładanych zagranicznym agencjom HTA [88], [103].

Analiza [88] dotyczy modelu oryginalnego, który został zaadaptowany w niniejszym opracowaniu. W analizie porównano dwie sekwencje leczenia choroby Stilla: z lub bez anakinry w I linii leczenia biologicznego. Wykazano dominację anakinry nad komparatorem. Powodem korzystnego wyniku była redukcja kosztów stosowania kolejnych linii leczenia wśród analizowanych pacjentów i potencjalnie wyższe koszty medyczne w warunkach brytyjskich względem warunków polskich. W niniejszym opracowaniu również wykazano, że stosowanie anakinry na wcześniejszym etapie leczenia pacjenta może wiązać się z niższym ICUR niż stosowanie anakinry po wyczerpaniu pozostałych opcji leczenia biologicznego (por. rozdział 4.2.1.2.).

W przypadku analiz przedkładanych szkockiej Agencji HTA [103] przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów stosowania anakinry, tocilizumabu i kanakinumabu w leczeniu sIJA w jednorocznym horyzoncie czasowym. Wykazano, że stosowanie anakinry jest tańsze od stosowania obydwu komparatorów.

W abstrakcie konferencyjnym [101] porównano koszty stosowania anakinry w I linii leczenia sIJA względem stosowania tego leku na późniejszych etapach (warunki szwedzkie). W analizie wykazano, że wcześniejsze stosowanie anakinry wiąże się z niższym kosztem całkowitym niż jej stosowanie na późniejszych etapach leczenia pacjenta.

W abstrakcie konferencyjnym [102] opisano analizę kosztów-użyteczności porównującą stosowanie tocilizumabu podskórnego z anakinrą w I linii leczenia biologicznego chorych na sIJA, w 16-letnim horyzoncie czasowym (Turcja). Wyniki modelowania wskazywały na wyższą skuteczność tocilizumabu niż anakinry (liczba QALY: 5,3 vs 4,8). Przy ocenie opłacalności porównano bezwzględne współczynniki kosztów-użyteczności (ACUR) między interwencjami. Ustalono, że tocilizumab podskórny cechuje się niższym ACUR niż anakinra. Na uwagę zasługują fakt, że dostępne dowody naukowe [41] nie potwierdzają przewagi tocilizumabu nad anakinrą (na co również zwróciła uwagę szkocka agencja HTA [103]). Dodatkowo w abstrakcie nie przedstawiono źródeł informacji na temat różnicy w skuteczności klinicznej tocilizumabu i anakinry, co utrudnia weryfikację założeń analizy.

Podsumowując walidację konwergencji przeprowadzono z pozytywnym wynikiem.

### **6.3. WALIDACJA ZEWNĘTRZNA**

Nie zidentyfikowano opublikowanych informacji mogących posłużyć do walidacji zewnętrznej wyników niniejszej analizy w warunkach polskich.

## **7. DYSKUSJA**

Przedmiotem opracowania była ocena ekonomiczna finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Kineret® w leczeniu postaci układowej młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów i choroby Stilla u dorosłych.

W ramach analizy ekonomicznej wykorzystano opublikowane źródła informacji. Szczegóły dotyczące ograniczeń uwzględnionych w opracowaniu źródeł informacji przedstawiono w rozdziałach: 2., 3. i 5.

W ramach analizy ekonomicznej wykazano, że: stosowanie wnioskowanej technologii w miejsce placebo jest związane z inkrementalnym współczynnikiem kosztów-użyteczności niższym od przyjętego proggu niezależnie od realizacji proponowanego porozumienia podziału ryzyka; stosowania wnioskowanej technologii jest tańsze od stosowania tocilizumabu w analizowanym wskazaniu.

Dostępne dowody naukowe wskazują, że produkt leczniczy Kineret® cechuje się wysoką skutecznością i akceptowalnym profilem bezpieczeństwa [41]. Refundacja wnioskowanej technologii ułatwi dostęp do tej terapii zarówno w przypadku populacji pediatrycznej jak i dorosłych pacjentów z chorobą Stilla. Pozwoli ona także odpowiedzieć na niezaspokojone potrzeby pacjentów z analizowanej populacji (będzie pierwszym refundowanym lekiem z grupy anty-IL-1, który jest zalecany w leczeniu chorych z analizowanej populacji), szczególnie wśród chorych którzy w chwili obecnej nie mają skutecznej alternatywy terapeutycznej (chorzy na sIJA w wieku poniżej 2 lat, oraz pacjenci z sIJA lub AOSD, u których wyczerpano dostępne opcje terapeutyczne w programie B.33.) [40].

## **8. PODSUMOWANIE I WNIOSKI KOŃCOWE**

Dostępne dowody naukowe wskazują, że produkt leczniczy Kineret® cechuje się wysoką skutecznością i akceptowalnym profilem bezpieczeństwa [41]. Refundacja wnioskowanej technologii ułatwi dostęp do tej terapii zarówno w przypadku populacji pediatrycznej jak i dorosłych pacjentów z chorobą Stilla. Pozwoli ona także odpowiedzieć na niezaspokojone potrzeby pacjentów z analizowanej populacji (będzie pierwszym refundowanym lekiem z grupy anty-IL-1, który jest zalecany w leczeniu chorych z analizowanej populacji), szczególnie wśród chorych którzy w chwili obecnej nie mają skutecznej alternatywy terapeutycznej (chorzy na sIJA w wieku poniżej 2 lat, oraz chorych na sIJA lub AOSD, u których wyczerpano dostępne opcje terapeutyczne w programie B.33.) [40].

W niniejszej analizie wykazano, że stosowanie anakinry: i) wiąże się z niższym kosztem z perspektywy płatnika publicznego niż stosowanie podstawowego komparatora – tocilizumabu refundowanego w ramach programu B.33.; ii) jest kosztowo-użyteczne względem placebo oraz wiąże się z wymierną korzyścią kliniczną dla pacjentów (m.in. 2,6-krotnym wydłużeniem okresu życia z chorobą w remisji względem placebo).

## 9. BIBLIOGRAFIA

- [1] Wytyczne oceny technologii medycznych AOTMiT, wersja 3.0, sierpień 2016. [www.aotm.gov.pl](http://www.aotm.gov.pl) (dostęp: wrzesień 2021).
- [2] Drummond MF, O'Brien B, Stoddart GL, Torrance GW: Metody badań ekonomicznych programów ochrony zdrowia. Via Media, Gdańsk. 2003.
- [3] Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego oraz wniosku o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego objętego refundacją. (Dz.U. z 2012 r. poz. 388).
- [4] Gajewski P, Jaeschke R, Brożek J: Podstawy EBM, czyli medycyny opartej na danych naukowych dla lekarzy i studentów medycyny. Medycyna Praktyczna Kraków 2008.
- [5] Sheskin DJ: Handbook of parametric and nonparametric statistical procedures. 4th edition, Chapman & Hall/CRC, Boca Raton, 2007.
- [6] Newman SC: Biostatistical methods in epidemiology. John Wiley & sons, Inc, 2001.
- [7] Zeliaś A, Pawełek B, Wanat S: Prognozowanie ekonomiczne. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa, 2003.
- [8] Willian AR, Briggs AH: Statistical analysis of cost-effectiveness data. John Wiley & Sons, Ltd, 2007.
- [9] Cantor SB, Ganiats TG: Incremental cost-effectiveness analysis: the optimal strategy depends on the strategy set. J Clin Epidemiol. 1999 Jun;52(6):517-22.
- [10] O'Brien BJ, Briggs AH: Analysis of uncertainty in health care cost-effectiveness studies: An introduction to statistical issues and methods. Statistical Methods in Medical Research. 2002, Vol 11(6); pp 455-468.
- [11] Sonnenberg FA, Beck JR: Markov models in decision making: a practical guide. Med Decis Making 1993, 13: 322-329.
- [12] Miller DK, Homan SM: Determining transition probabilities: confusion and suggestions. Med Decis Making 1994;14:52-8.
- [13] Fleurence RL, Hollenbeak CS. Rates and probabilities in economic modelling: transformation, translation and appropriate application. Pharmacoeconomics. 2007;25(1):3-6.
- [14] Briggs AH, O'Brien JO, Blackhouse G: Thinking outside the box: recent advances in the analysis and presentation of uncertainty in cost-effectiveness studies. Annu Rev Public Health 2002. 23:377-401.
- [15] Tappenden P, Chilcott JB, Eggington S, Oakley J, McCabe C: Methods for expected value of information analysis in complex health economic models: developments on the health economics of interferon-b and glatiramer acetate for multiple sclerosis. Health Technol Assess 2004; 8(27).
- [16] Evans M, Hastings N and Peacock B: "Triangular Distribution." Ch. 40 in Statistical Distributions, 3rd ed. New York: Wiley, pp. 187-188, 2000.
- [17] Limpert E, Stahel OZY and Abbt M: 2001. Lognormal distributions across the sciences: keys and clues. Bioscience 51 (5), 341-352.
- [18] Brennan A, Kharroubi S, O'Hagan A and Chilcott J (2007): Calculating Partial Expected Value Of Perfect Information Via Monte-Carlo Sampling Algorithms. Medical Decision Making, 27 (4). 448-470.
- [19] Sculpher M, Claxton K: Establishing the cost-effectiveness of new pharmaceuticals under conditions of uncertainty--when is there sufficient evidence? Value Health. 2005 Jul-Aug;8(4):433-46.
- [20] Briggs AH, Mooney CZ, Wonderling DE. 1999, Constructing confidence intervals for cost-effectiveness ratios: an evaluation of parametric and non-parametric techniques using Monte Carlo simulation. Statistics in Medicine; 18: 3245-62.
- [21] Johnson, N.; Kotz, S.; and Balakrishnan, N. Continuous Univariate Distributions, Vol. 1, 2nd ed. New York: Wiley, 1995.
- [22] Zethraeus N, Johannesson M, Jönsson B, Löthgren M, Tambour M. Advantages of using the net-benefit approach for analysing uncertainty in economic evaluation studies. Pharmacoeconomics. 2003;21(1):39-48
- [23] Berger ML, Bingefors K, Hedblom EC, Pashos CL, Torrance GW: Health Care Cost, Quality, and Outcomes: ISPOR Book of Terms. Lawrenceville, NJ: ISPOR, 2003.
- [24] Connock M, Hyde C, Moore D. Cautions regarding the fitting and interpretation of survival curves: examples from NICE single technology appraisals of drugs for cancer. Pharmacoeconomics. 2011 Oct;29(10):827-37. doi: 10.2165/11585940-000000000-00000.
- [25] Soares MO, Canto E Castro L. Continuous time simulation and discretized models for cost-effectiveness analysis. Pharmacoeconomics. 2012 Dec 1;30(12):1101-17. doi: 10.2165/11599380-000000000-00000.
- [26] Alan Hastings. Population Biology: Concepts and Models. Springer, 1997. ISBN 978-0-387-94853-9.
- [27] Hoyle MW, Henley W. Improved curve fits to summary survival data: application to economic evaluation of health technologies. BMC Med Res Methodol. 2011 Oct 10;11:139.
- [28] Ishak KJ, Kreif N, Benedict A, Muszbek N. Overview of Parametric Survival Analysis for Health-Economic Applications. Pharmacoeconomics. 2013, 31:663-675.
- [29] Krol M, Brouwer W, Rutten F. Productivity costs in economic evaluations: past, present, future. Pharmacoeconomics. 2013 Jul;31(7):537-49. doi: 10.1007/s40273-013-0056-3.
- [30] Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych – Obwieszczenie Marszałka Sejmu Rzeczypospolitej Polskiej z dnia 23 sierpnia 2016 r. w sprawie

- ogłoszenia jednolitego tekstu ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dz.U. 2016 poz. 1536.
- [31] Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz.U. 2004 nr 210 poz. 2135 z późn. zm.
- [32] Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto. Dz. U. Nr 114, poz. 1188 oraz z 2009 r. Nr 98, poz. 817 (tekst ujednolicony).
- [33] WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. [www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/) (ostatnia aktualizacja: wrzesień 2021).
- [34] Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, Augustovski F, Briggs AH, Mauskopf J, Loder E. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) statement. *Pharmacoeconomics*. 2013 May;31(5):361-7.
- [35] Trikalinos TA, Trow P, Schmid CH. Simulation-Based Comparison of Methods for Meta-Analysis of Proportions and Rates. *Methods Research Report*. (Prepared by the Tufts Medical Center Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-2007-10055- I.) AHRQ Publication No. 13(14)-EHC084-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; November 2013. [www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm](http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm).
- [36] Załącznik nr 1 obwieszczenia Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 30 października 2020 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2016–2018. M.P.2019.1040.
- [37] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 sierpnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2021 roku.
- [38] Katalog produktów leczniczych i wyrobów medycznych portalu „Medycyna Praktyczna”, [www.mp.pl](http://www.mp.pl) (ostatnia aktualizacja: wrzesień 2021).
- [39] Katalog leków Pharmindex, <http://pharmindex.pl> (ostatnia aktualizacja: wrzesień 2021).
- [40] Przygotowana przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. K. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD). Kraków, wrzesień 2021 roku.
- [41] Przygotowana przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. K. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań dla rozważanego problemu decyzyjnego. Kraków, wrzesień 2021 roku.
- [42] Komunikat DGL z 05-07-2018. Wielkość kwoty refundacji i ilość zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, narastająco od stycznia do grudnia 2017 r.; [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [43] Komunikat DGL z 23-03-2017. Wielkość kwoty refundacji i ilość zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, narastająco od stycznia do grudnia 2016 r.; [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl) (dane z komunikatu DGL z 14 cze 2017 dotyczą 2015 roku).
- [44] Center for the Evaluation of Value and Risk in Health. The Cost-Effectiveness Analysis Registry [Internet]. (Boston), Institute for Clinical Research and Health Policy Studies, Tufts Medical Center. Available from: [www.cearegistry.org](http://www.cearegistry.org) (ostatnia aktualizacja: wrzesień 2021).
- [45] Holko P. Search Embase.com for economic evaluations: translation of published OVID and PubMed query (Neyt M and Chalon PX. *Pharmacoeconomics*. 2013;31:1087-90). Jan 2014. DOI: 10.13140/RG.2.2.36545.66407.
- [46] Quartier P, Allantaz F, Cimaz R, Pillet P, Messiaen C, Bardin C, Bossuyt X, Boutten A, Bienvenu J, Duquesne A, Richer O, Chaussabel D, Mogenet A, Banchereau J, Treluyer JM, Landais P, Pascual V. A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial with the interleukin-1 receptor antagonist anakinra in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis (ANAJIS trial). *Ann Rheum Dis*. 2011 May;70(5):747-54. doi: 10.1136/ard.2010.134254. Epub 2010 Dec 20. PMID: 21173013; PMCID: PMC3070271.
- [47] Nordström D, Knight A, Luukkainen R, van Vollenhoven R, Rantalaiho V, Kajalainen A, Brun JG, Proven A, Ljung L, Kautiainen H, Pettersson T. Beneficial effect of interleukin 1 inhibition with anakinra in adult-onset Still's disease. An open, randomized, multicenter study. *J Rheumatol*. 2012 Oct;39(10):2008-11. doi: 10.3899/jrheum.111549. Epub 2012 Aug 1. PMID: 22859346.
- [48] Pardeo M, Pires Marafon D, Insalaco A, Bracaglia C, Nicolai R, Messia V, De Benedetti F. Anakinra in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: A Single-center Experience. *J Rheumatol*. 2015 Aug;42(8):1523-7. doi: 10.3899/jrheum.141567. Epub 2015 Jun 1. PMID: 26034148.
- [49] Komunikat DGL z 11-06-2019. Wielkość kwoty refundacji i ilość zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, narastająco od stycznia do marca 2019 r.; [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [50] Edwards SJ, Barton S, Thurgar E, Trevor N. Topotecan, pegylated liposomal doxorubicin hydrochloride, paclitaxel, trabectedin and gemcitabine for the treatment of recurrent ovarian cancer: A Multiple Technology Appraisal. *Health Technol Assess* 2015;19(7).

- [51] Neyt M, Chalon PX. Search MEDLINE for economic evaluations: tips to translate an OVID strategy into a PubMed one. *Pharmacoeconomics*. 2013 Dec;31(12):1087-90.
- [52] Glick H, Doshi J. Evaluating sampling uncertainty in cost-effectiveness analysis: statistical considerations in economic evaluations. ISPOR 16th Annual International Meeting, May 2011. <http://www.uphs.upenn.edu/dgimhsr/documents/3.ispor.uncertainty.052211.pdf>
- [53] Holko P. VBA function to estimate Fieller's method confidence intervals for incremental cost-effectiveness ratios (ICER) and confidence intervals for incremental net monetary benefit (INMB). 11/2016, Language: VBA Excel, DOI: 10.13140/RG.2.2.27988.40323
- [54] Stata Programs: Sampling Uncertainty for Cost-Effectiveness (Revised 07/21/15). <http://www.uphs.upenn.edu/dgimhsr/stat-cicer.htm> (ostatnia aktualizacja: styczeń 2021).
- [55] Materiały do zlecenia NICE TA238 (tocilizumab w uMIZS). <https://www.nice.org.uk/guidance/ta238/history>
- [56] Uchwała Nr 5/2021/IV RADY NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 12 marca 2021 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2020 r.
- [57] Charakterystyka produktu leczniczego Kineret (anakinra). [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kineret-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kineret-epar-product-information_pl.pdf)
- [58] Charakterystyka produktu leczniczego RoActemra (tocilizumab). [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/roactemra-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/roactemra-epar-product-information_pl.pdf)
- [59] NFZ. Komunikat o refundacji aptecznej/programach lekowych i chemioterapii za rok 2020. <https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/zdrowe-dane/zestawienia/komunikat-o-refundacji-aptecznej-programach-lekowych-i-chemioterapii-za-rok-2020>.
- [60] Farina N., Tomelleri A., Campochiaro C i wsp. Drug retention rates of biological agents in adult onset still's disease in the precanakinumab era. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2020 79:SUPPL 1 (1215-1216).
- [61] prof. nadzw. dr hab.n.med. Lidia Rutkowska – Sak. Przewodnicząca Sekcji Pediatrycznej Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego. Pismo ws. Procedur medycznych, 2013. <http://www.reumatologia.ptn.net.pl/?archiwum,198>
- [62] Leczenie Biologiczne w Chorobach Reumatycznych - protokoły z posiedzeń. <https://www.nfz.gov.pl/dla-swiaadczeniodawcy/zespoly-koordynujace/leczenie-biologiczne-w-chorobach-reumatycznych-protokoly-z-posiedzen,9.html>
- [63] GUS. Prognoza ludności na lata 2014-2050. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/prognoza-ludnosc/prognoza-ludnosc-na-lata-2014-2050-opracowana-2014-r-,1,5.html> wyniki monitoringu: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/prognoza-ludnosc/monitoring-wynikow-prognozy-ludnosc-polski-dla-2017-r-,7,6.html>
- [64] Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów. Raport nr : AOTMiT-BOR-434-7/2015. 2015.
- [65] Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych. Załącznik nr 4 do zarządzenia Nr 25/2020/DSOZ Prezesa NFZ zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl)
- [66] Katalog grup (1a). Załącznik nr 1 do Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 4/2021/DSOZ z dnia 5-01-2021. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [67] Żuber Z. Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów. *Pediatrics* po dyplomie. 2012;16(2):23-32.
- [68] Żuber Z, Kania U, Król-Zdechlikiewicz A i wsp. Analysis of Clinical Symptoms and Laboratory Profiles in Children with Juvenile Idiopathic Arthritis in Malopolska Region (Poland) in the Years 2007-2010. *Clinical Science*. 2014;7(1):56-61
- [69] Basra HAS, Humphries PD. Juvenile idiopathic arthritis: what is the utility of ultrasound? *Br J Radiol*. 2017;90.
- [70] Katalog świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy zdrowotne (lekowe). Załącznik nr 1k do zarządzenia nr 162/2020/DGL Prezesa NFZ z dnia 16.10.2020 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [71] Magadur-Joly G, Billaud E, Barrier JH i wsp. Epidemiology of adult Still's disease: estimate of the incidence by a retrospective study in west France. *Ann Rheum Dis*. 1995;54:587-590
- [72] Katalog ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych. Załącznik nr 1l do zarządzenia nr 162/2020/DGL Prezesa NFZ z dnia 31 lipca 2018 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [73] Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wniosek o objęcie refundacją lek Olumiant (baricytynib) w programie lekowym: „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06, M08). Analiza weryfikacyjna. Nr OT.4331.7.2018
- [74] Stanowisko Rady Przejrzystości nr 87/2019 z dnia 14 października 2019 roku w sprawie oceny leku RoActemra (tocilizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06, M08)”. 2019.
- [75] Dyrektywa 2004/27/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 31 marca 2004 r. zmieniająca dyrektywę 2001/83/WE w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi. Dz.U. L 136 z 30.4.2004, str. 34–57.
- [76] EMA. Data exclusivity, market protection and paediatric rewards. Workshop for Micro, Small and Medium Sized Enterprises EMA. [www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Presentation/2013/05/WC500143122.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Presentation/2013/05/WC500143122.pdf)
- [77] US\$67 billion worth of biosimilar patents expiring before 2020. 20/01/2014. <http://www.gabionline.net/Biosimilars/General/US-67-billion-worth-of-biosimilar-patents-expiring-before-2020>.



- [78] IMS. Delivering on the Potential of Biosimilar Medicines. March 2016. [https://www.imshealth.com/files/web/IMSH%20Institute/Healthcare%20Briefs/Documents/IMS\\_Institute\\_Biosimilar\\_Brief\\_March\\_2016.pdf](https://www.imshealth.com/files/web/IMSH%20Institute/Healthcare%20Briefs/Documents/IMS_Institute_Biosimilar_Brief_March_2016.pdf).
- [79] Uchwała Nr 3/2019/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 15 marca 2018 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2018 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl)
- [80] Uchwała Nr 6/2020/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 marca 2020 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2019 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [81] Uchwała Nr 4/2017/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 14 marca 2017 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2016 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [82] Uchwała Nr 2/2018/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 8 marca 2018 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2017 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [83] GUS. Trwanie życia w 2019 roku. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2019-roku,2,14.html>
- [84] Yamada H, Kaneko Y, Takeuchi T. FRI0664 Biomarkers for relapse in patients with adult onset still's disease treated with il-6 inhibitor. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2018;77(Suppl 2):853
- [85] Grom AA, Ilowite NT, Pascual V, Brunner HI, Martini A, Lovell D, et al. Rate and Clinical Presentation of Macrophage Activation Syndrome in Patients With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis Treated With Canakinumab. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(1):218-28.
- [86] Mehta MV, Manson DK, Horn EM, Haythe J. An atypical presentation of adult-onset Still's disease complicated by pulmonary hypertension and macrophage activation syndrome treated with immunosuppression: a case-based review of the literature. *Pulm Circ*. 2016;6(1):136-42
- [87] Kumakura S, Murakawa Y. Clinical characteristics and treatment outcomes of autoimmune-associated hemophagocytic syndrome in adults. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ)*. 2014;66(8):2297-307
- [88] Materiały wnioskodawcy złożone do NICE. 2019. <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10392/documents/committee-papers>.
- [89] M F Silva J, Ladomenou F, Carpenter B, Chandra S, Sedlacek P, Formankova R, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for severe, refractory juvenile idiopathic arthritis. *Blood advances*. 2018;2(7):777-86.
- [90] [https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015\(10\)61216-8/pdf](https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015(10)61216-8/pdf)
- [91] Beauchemin C, Letarte N, Mathurin K, Yelle L, Lachaine J. A global economic model to assess the cost-effectiveness of new treatments for advanced breast cancer in Canada. *Journal of medical economics*. 2016;19(6):619-29.
- [92] Golicki D, Niewada M. General population reference values for 3-level EQ-5D (EQ-5D-3L) questionnaire in Poland. *Pol Arch Med Wewn*. 2015 Feb 27;125(1-2):18-26
- [93] Materiały do zlecenia AOTMiT nr 168/2019. Tocilizumab w programie B.33. <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materiały-2019/6203-168-2019-zlc>
- [94] Smolewska E. Zespół aktywacji makrofagów. „Przegląd Reumatologiczny” 2009, nr 2 (26), s. 1-2. [https://www.przegladreumatologiczny.pl/zesp\\_aktywacji\\_makrofagw](https://www.przegladreumatologiczny.pl/zesp_aktywacji_makrofagw)
- [95] Katalog do sumowania (1c). Załącznik nr 3 do Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 4/2021/DSOZ z dnia 5-01-2021. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [96] Wolny-Niedzielska A. Choroby układu ruchu u dzieci kierowanych do Poradni Reumatologicznej w Kielcach w latach 1999–2003. *Reumatologia*. 2005;43:265–73.
- [97] Zygmont A, Biernacka-Zielinska M, Brózik H, et al. Choroby reumatyczne w populacji dzieci i młodzieży z regionu łódzkiego. *Ped Pol*. 2005;80: 995–1001.
- [98] Evensen KJ, Nossent HC. Epidemiology and outcome of adult-onset Still's disease in Northern Norway. *Scand J Rheumatol*. 2006;36:48-51.
- [99] Wakai K, Ohta A, Tamakoshi Y i wsp. Estimated prevalence and incidence of adult Still's disease: findings by a nationwide epidemiological survey in Japan *J Epidemiol*. 1997;7:221-225.
- [100] Kittiratchakool N, Kulpokin D, Chanjam C, Vilaiyuk S, Charuvanij S, Phongsamart G, Khaosut P, Tanya M, Nanagara R, Nantapaisarn S, Leelahavarong P. Cost-utility and budget impact analysis of tocilizumab for the treatment of refractory systemic juvenile idiopathic arthritis in Thailand. *BMJ Open*. 2020 Sep 15;10(9):e037588. doi: 10.1136/bmjopen-2020-037588. PMID: 32933962; PMCID: PMC7493110.
- [101] Bullement A., Knowles E., van Leeuwen-Gorter A., Langenfeld M., Reynolds Diogo G., Nazir J., Eriksson D. PIH4 An Economic Comparison of Treatment Strategies with Anakinra in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis (SJIA). *Value in Health* 2020 23 Supplement 2 (S539-). <https://www.ispor.org/heor-resources/presentations-database/presentation/euro2020-3282/106962>
- [102] Erdogan-Ciftci E, Yanik L, Akyol Ersoy B, Tonga B. Cost-effectiveness analysis of tocilizumab sc in comparison with anakinra in systemic idiopathic juvenile arthritis (sjia) treatment in turkey. *Value in Health* 2019 22 Supplement 3 (S700). <https://www.ispor.org/heor-resources/presentations-database/presentation/euro2019-3120/94418>
- [103] <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/3764/anakinra-kineret-final-sept-2018-amended-021018-for-website.pdf>



---





[104] Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla rozważanego problemu decyzyjnego. Kraków, wrzesień 2021 roku.

## 10. SPIS TABEL

Tabela 1. Charakterystyki pacjentów z analizowanej populacji.....	15
Tabela 2. Zależna od wieku masa i powierzchnia ciała pacjenta z analizowanej populacji.....	15
Tabela 3. Uwzględnione dawkowanie anakinry. ....	17
Tabela 4. Uwzględnione dawkowanie tocilizumabu podawanego podskórnie.....	19
Tabela 5. Zależne od masy ciała zużycie pełnych fiolek tocilizumabu podawanego dożylnie.....	20
Tabela 6. Uwzględnione dawkowanie tocilizumabu podawanego dożylnie.....	21
Tabela 7. Prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie. ....	34
Tabela 8. Bazowe prawdopodobieństwo zgonu.....	36
Tabela 9. Wagi użyteczności modelu oryginalnego.....	39
Tabela 10. Wycena świadczeń uwzględnionych w opracowaniu. ....	43
Tabela 11. Uwzględnione koszty jednostkowe refundowanych leków. ....	44
Tabela 12. Uwzględnione w opracowaniu ceny produktu leczniczego Kineret® (7 ampułkostrzykawkę). ....	45
Tabela 13. Koszt leków tocilizumabu (produkty lecznicze RoActemra®). ....	45
Tabela 14. Scenariusze analizy wrażliwości dla porównania z tocilizumabem. ....	48
Tabela 15. Scenariusze analizy wrażliwości dla porównania z placebo. ....	49
Tabela 16. Parametry i założenia analizy podstawowej.....	53
Tabela 17. Wyniki analizy minimalizacji kosztów vs tocilizumab. ....	57
Tabela 18. Wyniki analizy kosztów-użyteczności vs placebo.....	57
Tabela 19. Zakres zmienności podstawowych punktów końcowych analizy ekonomicznej.....	65
Tabela 20. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu do oceny jakości życia (data przeglądu: 27.01.2021).....	78
Tabela 21. Filtr NHS EED – implementacja w bazach PubMed i EMBASE.....	83
Tabela 22. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (data ostatniego przeszukania 28.01.2021). ....	84
.....	
.....	
.....	
.....	
Tabela 27. Ocena zgodności analizy ekonomicznej z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań oraz ocena metodyki analizy ekonomicznej zgodna z kryteriami AOTMiT. ....	96

---

## 11. SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Schemat modelu Markowa.....	31
Rysunek 2. Zależne od wieku wagi użyteczności osób z populacji generalnej Polski. ....	40
	
	
	
	
Rysunek 7. Diagram selekcji identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: użyteczność modelowanych stanów (zmodyfikowany Diagram PRISMA). ....	80
Rysunek 8. Diagram selekcji identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (PRISMA). Powód A – odrębna interwencja; powód B – odrębny typ badania/ punkt końcowy; powód C – odrębna populacja/wskazanie.....	87

## 12. ANEKS

### 12.1. JAKOŚĆ ŻYCIA PACJENTA Z ANALIZOWANEJ POPULACJI – WAGI UŻYTECZNOŚCI

Przeszukano medyczne bazy danych w celu odnalezienia źródeł informacji dotyczących wag użyteczności uwzględnionych stanów zdrowia i weryfikacji założeń oryginalnego modelu decyzyjnego zaadaptowanego do warunków polskich.

Uwzględniono następujące bazy danych i serwisy internetowe: *Cochrane Library*, EMBASE (poprzez [embase.com](http://embase.com)), MEDLINE (przez PubMed), *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD; [www.crd.york.ac.uk/crdweb](http://www.crd.york.ac.uk/crdweb); zasoby aktualizowane tylko do marca 2015 roku), *NIHR Health Technology Assessment programme* (<http://www.nets.nihr.ac.uk/programmes/hta>), *The Cost-Effectiveness Analysis Registry*, CEAR [44], zasoby Głównej Biblioteki Lekarskiej (Polska Bibliografia Lekarska) oraz dodatkowo przeszukano portale internetowe zagranicznych agencji Oceny Technologii Medycznych (por. rozdział 12.2.).

Zaprojektowano przegląd z możliwością identyfikacji źródeł informacji na temat jakości życia pacjentów z chorobą Stilla (sIJA i/lub AOSD).

Przeszukanie przeprowadzono pod kątem znalezienia informacji na temat jakości życia pacjentów poddawanych terapii porównywanymi technologiami oraz jakości życia pacjentów, u których w trakcie stosowania porównywanych technologii wystąpiły zdarzenia związane z punktami końcowymi oceny skuteczności klinicznej wnioskowanej technologii i stanami klinicznymi uwzględnionego modelu decyzyjnego.

#### Kryteria włączenia do przeglądu systematycznego:

1. Pierwotne źródło informacji na temat wag użyteczności pacjentów z chorobą Stilla (sIJA i/lub AOSD, źródła raportujące wagi użyteczności stanów klinicznych uwzględnionych w analizie lub stanów zbliżonych do tych uwzględnionych w analizie).
2. Wtórne opracowania (w tym analizy ekonomiczne) zawierające: zestawienie ograniczeń zidentyfikowanych badań pierwotnych, dodatkowe źródła informacji na temat jakości życia zdefiniowanej powyżej, wyniki konwersji metod pośrednich (analizę regresji/mapowanie dowolnego kwestionariusza na wagi użyteczności), syntezę ilościową zidentyfikowanych źródeł pierwotnych i/albo założenia dotyczące jakości życia pacjentów z analizowanej populacji.

---

#### Kryteria wykluczenia z przeglądu:

- pierwotne źródła nie zawierające informacji na temat wag użyteczności (np. badania przeprowadzone kwestionariuszem SF-36, niepodające wyników jego konwersji do wag użyteczności – przy dostępie do badań bezpośrednio raportujących wagi użyteczności, w opracowaniu nie przeprowadzono konwersji zagregowanych wyników takich kwestionariuszy oceny jakości życia do wag użyteczności, ze względu na ograniczenia dostępnych metod),
- wtórne opracowania, jeżeli nie zawierają dodatkowych źródeł informacji, newralgicznych założeń/wniosków dotyczących oceny jakości życia lub syntezy ilościowej (w przypadku włączenie do niniejszego przeglądu wszystkich źródeł pierwotnych uwzględnionych w odnalezionym wtórnym opracowaniu),
- analizy ekonomiczne bez konwersji wyników metod pośrednich i własnych założeń autorów analiz w zakresie oceny jakości życia (w przypadku identyfikacji źródeł pierwotnych),
- niestandardowe oceny jakości życia,
- wyniki walidacji opracowanych wcześniej metod pomiaru oceny jakości życia,
- nieadekwatna populacja (brak spełnienia 1. kryterium włączenia).

W celu odnalezienia wszystkich doniesień naukowych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Strategię wyszukiwania zaprojektowano metodą ciągu prób dla poszczególnych wyrażen składających się na zapytanie. Kryteria wyszukiwania obejmowały wyłącznie chorobę (lub interwencję), punkty końcowe i metodę oceny jakości życia.

Poza projektem kwerendy nie stosowano ograniczeń do języka zidentyfikowanych tekstów doniesień (przeszukanie z wykorzystaniem zapytań w języku angielskim oraz polskim w przypadku bazy *Polska Bibliografia Lekarska*).

Przy przeszukaniu portalu embase.com nie uwzględniono bazy MEDLINE (uwzględniono unikatowe rekordy pochodzące z EMBASE); przeszukanie MEDLINE przeprowadzono poprzez PubMed.

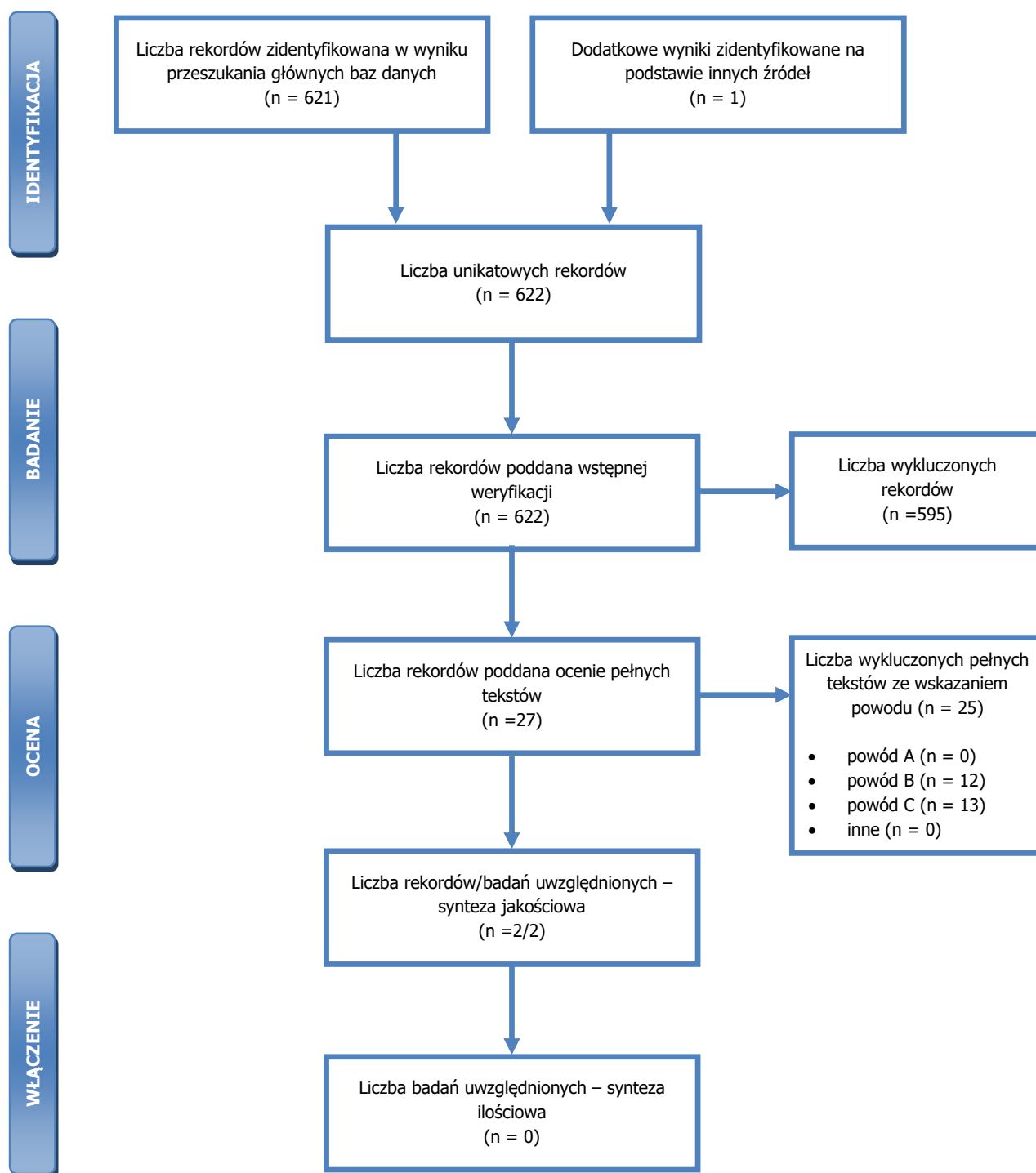
Wyniki przeglądu wraz ze skróconym przedstawieniem stosowanych zapytań przedstawiono w tabeli i na rysunku poniżej.

**Tabela 20. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu do oceny jakości życia (data przeglądu: 27.01.2021).**

	Kwerendy	Wynik	
		MEDLINE (PubMed)	Embase
#1	<b>Populacja</b> <i>PubMed: still's disease OR still disease OR stills disease OR juvenile arthritis OR systemic-onset juvenile idiopathic arthritis</i> <i>EMBASE.com: (still AND disease) OR (stills AND disease) OR juvenile AND arthritis OR ('systemic onset' AND juvenile AND idiopathic AND arthritis)</i>	190 956	37 195
#2	<b>Interwencja</b> <i>anakinra OR kineret OR anril</i>	6 284	9 466
#3	<b>Punkty końcowe</b> <i>qaly OR quality OR (quality adjusted life) OR (quality AND (life OR wellbeing)) OR (health gain) OR disutility OR hrqol OR ((state OR health OR health state) AND (utility OR utilities))</i>	2 254 218	864 692
#4	<b>Metoda pomiaru</b> <i>hui OR (standard gamble) OR (linear AND (analog* OR visual) AND scale) OR vas OR (euro qol) OR (euro qual) OR eq-5d OR eq5d or (eq 5d) OR euroqol OR euroqual OR sf36 OR (sf 36) OR (short form 36) OR (shortform 36) OR sf 6d OR (short from 6d) OR tto OR (time AND (trade off OR tradeoff)) OR (person AND (trade off OR tradeoff))</i>	138 977	10,901
#5	<b>Wynik przeszukania z limitem dla embase.com</b> <b>PubMed: (#1 OR #2) AND #3 AND #4</b> <b>EMBASE: (#1 OR #2) AND #3 AND #4 AND ([embase]/lim NOT [medline]/lim)</b>	615	6
<b>Suma rekordów</b>		621	
<b>Liczba unikatowych rekordów:</b>		621	
<b>Dodatkowe źródła informacji zidentyfikowane w trakcie przeglądu Center for the Evaluation of Value and Risk in Health. The Cost-Effectiveness Analysis Registry [44] oraz Cochrane Library dla składowych wyrażeń z zapytania #1 oraz w trakcie przeszukania portali publikujących raporty HTA i/albo wyniki analiz ekonomicznych, bibliografii analiz ekonomicznych zidentyfikowanych w ramach przeglądu*:</b>		1 [55]	
<b>Wyniki przeszukania Głównej Biblioteki Lekarskiej (GBL, Polska Bibliografia Lekarska 1991-2020, 1979 – 1990 i prePBL): JAKOŚĆ ŻYCIA</b>		0	
<b>Sumaryczna liczba unikatowych wyników z uwzględnieniem wyników przeszukania dodatkowych baz danych i portali:</b>		622	
<b>Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o streszczenia:</b>		622	
<b>Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o pełne teksty (po eliminacji w oparciu o streszczenia):</b>		27	

	Kwerendy	Wynik	
		MEDLINE (PubMed)	Embase
Liczba wyników odrzuconych na etapie pełnych tekstów:	sumarycznie**:	25	
	wtórne opracowanie nie wnoszące dodatkowych informacji do przeglądu (powód A):	0	
	z powodu odrębnego typu badania, braku ocenianych punktów końcowych i/albo braku możliwości ich ekstrakcji (powód B):	12 DOI: 10.1002/acr.24384, 10.1007/s10067-020-05094-4, 10.1007/s00296-020-04596-3, 10.3906/sag-1711-167, 10.1002/acr.23844, 10.1093/rheumatology/key088, 10.1002/acr.23327, 10.1186/s12891-016-1129-1, 10.1007/s10198-016-0786-1, 10.1007/s10067-014-2576-4, 10.1007/s00296-008-0672-y PMID: 29600940	
	z powodu nieprawidłowej populacji lub stanu klinicznego (powód C):	13 DOI: 10.1016/j.semarthrit.2020.10.010, 10.1186/s12969-019-0370-1, 10.4102/sajp.v75i1.1335, 10.1007/s11136-017-1753-8, 10.1002/acr.23224, 10.1371/journal.pone.0153267, 10.1016/j.jbspin.2015.03.005, 10.1093/rheumatology/kev195, 10.1007/s10067-014-2489-2, 10.1007/s10067-011-1832-0, 10.1017/S0266462309990171, 10.1136/ard.2009.111260 PMID: 18173931	
	inne:	0	
<b>Liczba rekordów (badań) uwzględnionych w niniejszym opracowaniu:</b>		<u>2 [55], [100]</u>	

\* przedstawiono wyniki po eliminacji na etapie streszczeń; \*\* tekst mógł zostać odrzucony z kilku powodów.



Rysunek 7. Diagram selekcji identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: użyteczność modelowanych stanów (zmodyfikowany Diagram PRISMA).

W ramach przeglądu systematycznego zidentyfikowano 2 źródła danych dotyczących wag użyteczności pacjentów z analizowanej populacji [55], [100].



## 12.2. PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY OPUBLIKOWANYCH ANALIZ EKONOMICZNYCH

Mając na uwadze ograniczenia modelu, przeszukano medyczne bazy danych w celu odnalezienia analogicznego porównania ekonomicznego.

Uwzględniono następujące bazy danych i serwisy internetowe: *Cochrane Library*, EMBASE (dostęp przez embase.com), MEDLINE (dostęp przez PubMed), *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD; [www.crd.york.ac.uk/crdweb](http://www.crd.york.ac.uk/crdweb); zasoby aktualizowane do marca 2015 roku), *NIHR Health Technology Assessment programme* (<http://www.nets.nihr.ac.uk/programmes/hta>), ISPOR Scientific Presentation Database ([http://www.ispor.org/research\\_study\\_digest/research\\_index.asp](http://www.ispor.org/research_study_digest/research_index.asp)), *The Cost-Effectiveness Analysis Registry*, CEAR [44], *Pharmacoeconomics Open* ([link.springer.com/journal/41669](http://link.springer.com/journal/41669)), *Pharmacoeconomics. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology* ([www.pharmacoeconomics.ru](http://www.pharmacoeconomics.ru)), *Journal of Health Policy & Outcomes Research* ([www.jhpor.com/](http://www.jhpor.com/)), *Farmeconomia. Health economics and therapeutic pathways*, *The Open Pharmacoeconomics & Health Economics Journal*, Web of Knowledge, zasoby Głównej Biblioteki Lekarskiej (GBL; *Polska Bibliografia Lekarska*), bazę raportów HTA przy DIMDI ([www.dimdi.de](http://www.dimdi.de)), portal AOTMiT oraz portale internetowe zagranicznych agencji oceny technologii medycznych, w tym m.in.: *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC), Australia, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), Kanada, *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE), Wielka Brytania, *Haute Autorité de Santé* (HAS), Francja, *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* (IQWiG), Niemcy, *Scottish Medicines Consortium* (SMC), Szkocja, *All Wales Medicines Strategy Group* (AWMSG), Walia, *Swedish Council on Technology Assessment in Health Care* (SBU), Szwecja, *Belgian Health Care Knowledge Centre* (KCE), Belgia, *National Center for Pharmacoeconomics* (NCPE), Irlandia, *State Institute for Drug Control* (SUKL), Czechy.

W opracowaniu uwzględniono publikacje dotyczące oceny (farmako-)ekonomicznej stosowania anakinry w leczeniu choroby Stilla (por. rozdział 2.2.).

### Kryteria włączenia:

- pierwotne źródło informacji na temat wyników analizy ekonomicznej, zgodnie z definicją oceny ekonomicznej technologii medycznej przedstawianej przez Drummond i wsp. [2]) zastosowania anakinry w leczeniu **choroby Stilla (sIJA i/lub AOSD)**,
- wtórne opracowania zawierające: zestawienie ograniczeń zidentyfikowanych źródeł pierwotnych i/albo dodatkowe źródła informacji na temat samych kosztów lub zarówno kosztów jak i efektów klinicznych zastosowania porównywanych technologii medycznych.

### Kryteria wykluczenia:

- wtórne opracowania, jeżeli nie zawierają dodatkowych źródeł informacji lub opisu ograniczeń włączonych badań,
- analizy ekonomiczne uwzględniające pacjentów z innej populacji od wnioskowanej,
- analizy ekonomiczne niezawierające wnioskowanej interwencji (brak anakinry),
- inne badania niespełniające kryteriów analizy ekonomicznej.

W celu odnalezienia wszystkich doniesień naukowych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Strategię wyszukiwania zaprojektowano metodą ciągu prób. Kryteria wyszukiwania obejmowały wyłącznie interwencję oraz punkty końcowe (koszt, wynik zdrowotny zgodny z problemem zdrowotnym) i typ badania (zgodna z definicją Drummond i wsp. [2] analiza ekonomiczna).

Poza projektem kwerendy nie stosowano ograniczeń do języka zidentyfikowanych tekstów doniesień (przeszukanie z wykorzystaniem zapytań w języku angielskim lub polskim w przypadku GBL).

W opracowaniu wykorzystano filtr dla analiz ekonomicznych opracowany przez analityków tworzących *National Health Service Economic Evaluation Database* (NHS EED) i uważany za jeden z najbardziej czułych tego typu narzędzi.

W opracowaniu uwzględniono opublikowane tłumaczenie filtra NHS EED (zaprojektowanego do przeszukiwania baz OVIDSP) na kwerendę PubMed [51] oraz własne tłumaczenie na kwerendę bazy EMBASE (dostęp przez [www.embase.com](http://www.embase.com)).

W trakcie przeszukania CRD uwzględniono tylko zasoby NHS EED (wykorzystujące filtr uwzględniony w opracowaniu przy przeszukaniu OVIDSP) oraz zasoby bazy HTA. Pominięto tym samym bazę DARE, tj. *Database of Abstracts of Reviews of Effects*, ze względu na charakter rekordów w niej uwzględnionych – przeglądy systematyczne.

Przy przeszukaniu portalu [embase.com](http://embase.com) nie uwzględniono bazy MEDLINE (uwzględniono unikatowe rekordy pochodzące z EMBASE); przeszukanie MEDLINE przeprowadzono poprzez PubMed.

Zestawienie kwerend wykorzystanego filtra NHS EED przedstawiono poniżej. Na uwagę zasługuje, że ze względu na obecność wyrażen Emtree w miejsce Mesh w bazie EMBASE, w opracowaniu wykorzystano sugerowane przez pliki pomocy i przeglądarkę Emtree tłumaczenia wyrażen Mesh (przeprowadzono przeszukanie o nieznacznie niższej dokładności i praktycznie takiej samej czułości jak przy uwzględnieniu wyrażen Mesh oceniając na podstawie analiz ekonomicznych dostępnych tylko z baz MEDLINE poprzez [embase.com](http://embase.com)).

Tabela 21. Filtr NHS EED – implementacja w bazach PubMed i EMBASE.

Nr	OVIDSP (oryginalna kwerenda) [51]	Nr	PubMed [51]	Nr	EMBASE.COM [45]
1	economics/	1	"Economics"[Mesh:NoExp]	1	'health economics'/de OR 'cost'/de OR 'cost'/exp/mj OR 'pharmacoeconomics'/exp OR 'economic evaluation':de OR 'economic evaluation'/exp/mj
2	exp "costs and cost analysis"/	2	"Costs and Cost Analysis"[Mesh]		
3	economics, dental/	3	"Economics, Dental"[Mesh:NoExp]		
4	Exp "economics, hospital"/	4	"Economics, Hospital"[Mesh]		
5	economics, medical/	5	"Economics, Medical"[Mesh:NoExp]		
6	economics, nursing/	6	"Economics, Nursing"[Mesh]		
7	economics, pharmaceutical/	7	"Economics, Pharmaceutical"[Mesh]		
8	(economic\$ or cost or costs or costly or costing or price or prices or pricing or pharmacoeconomic\$).ti,ab.	8	economic*[tiab] OR cost[tiab] OR costs[tiab] OR costly[tiab] OR costing[tiab] OR price[tiab] OR prices[tiab] OR pricing[tiab] OR pharmacoeconomic*[tiab]	2	(economic\$ OR cost OR costs OR costly OR costing OR price OR prices OR pricing OR pharmacoeconomic\$):ab,ti
9	(expenditure\$ not energy).ti,ab.	9	expenditure*[tiab] NOT energy[tiab]	3	expenditure\$:ab,ti NOT energy:ab,ti
10	value for money.ti,ab.	10	value for money[tiab]	4	'value for money':ab,ti
11	budget\$.ti,ab.	11	budget*[tiab]	5	budget\$:ab,ti
12	or/1–11	12	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5
13	((energy or oxygen) adj cost).ti,ab.	13	energy cost[tiab] OR oxygen cost[tiab]	7	((energy OR oxygen) NEAR/1 cost):ab,ti
14	(metabolic adj cost).ti,ab.	14	metabolic cost[tiab]	8	(metabolic NEAR/1 cost):ab,ti
15	((energy or oxygen) adj expenditure).ti,ab.	15	energy expenditure[tiab] OR oxygen expenditure[tiab]	9	((energy OR oxygen) NEAR/1 expenditure):ab,ti
16	or/13–15	16	#13 OR #14 OR #15	10	#7 OR #8 OR #9
17	12 not 16	17	#12 NOT #16	11	#6 NOT #10
18	letter.pt.	18	letter[pt]	12	letter:it
19	editorial.pt.	19	editorial[pt]	13	editorial:it
20	historical article.pt.	20	historical article[pt]	14	'historical article':it
21	or/18–20	21	#18 OR #19 OR #20	15	#12 OR #13 OR #14
22	17 not 21	22	#17 NOT #21	16	#11 NOT #15
23	Animals/	23	animals[mesh:noexp]	17	'animal'/de

Nr	OVIDSP (oryginalna kwerenda) [51]	Nr	PubMed [51]	Nr	EMBASE.COM [45]
24	Humans/	24	humans[mesh]	18	'human'/exp
25	23 not (23 and 24)	25	#23 NOT (#23 AND #24)	19	#17 NOT (#17 AND #18)
26	22 not 25	26	#22 NOT #25	20	#16 NOT #19
<b>Łącznie</b>	-	<b>Łącznie</b>	<i>((((((((((((((((budget*[tiab]) OR value for money[tiab]) OR ((expenditure*[tiab] NOT energy[tiab]))) OR (((economic*[tiab] OR cost[tiab] OR costs[tiab] OR costly[tiab] OR costing[tiab] OR price[tiab] OR prices[tiab] OR pricing[tiab] OR pharmacoeconomic*[tiab]))) OR "Economics, Pharmaceutical"[Mesh]) OR "Economics, Nursing"[Mesh]) OR "Economics, Medical"[Mesh:NoExp]) OR "Economics, Hospital"[Mesh]) OR "Economics, Dental"[Mesh:NoExp]) OR ("Costs and Cost Analysis"[Mesh]))) OR "Economics"[Mesh:NoExp])) NOT (((energy cost[tiab] OR oxygen cost[tiab]))) OR metabolic cost[tiab] OR ((energy expenditure[tiab] OR oxygen expenditure[tiab]))) NOT (((historical article[pt]) OR editorial[pt] OR letter[pt]))) NOT ((animals[mesh:noexp]) NOT ((humans[mesh]) AND animals[mesh:noexp]))</i>	<b>Łącznie</b>	<i>'health economics'/de OR 'cost'/de OR 'cost'/exp/mj OR 'pharmacoeconomics'/exp OR 'economic evaluation':de OR 'economic evaluation'/exp/mj OR economic\$:ab,ti OR cost:ab,ti OR costs:ab,ti OR costly:ab,ti OR costing:ab,ti OR price:ab,ti OR prices:ab,ti OR pricing:ab,ti OR pharmacoeconomic\$:ab,ti OR (expenditure\$:ab,ti NOT energy:ab,ti) OR 'value for money':ab,ti OR budget\$:ab,ti NOT ((energy OR oxygen) NEAR/1 cost):ab,ti NOT ((metabolic NEAR/1 cost):ab,ti NOT ((energy OR oxygen) NEAR/1 expenditure):ab,ti NOT letter:it NOT editorial:it NOT ('historical article':it) NOT ('animal'/de NOT ('animal'/de AND 'human'))</i>

Wyniki przeglądu wraz ze skróconym przedstawieniem stosowanych zapytań przedstawiono w tabeli i na rysunku poniżej.

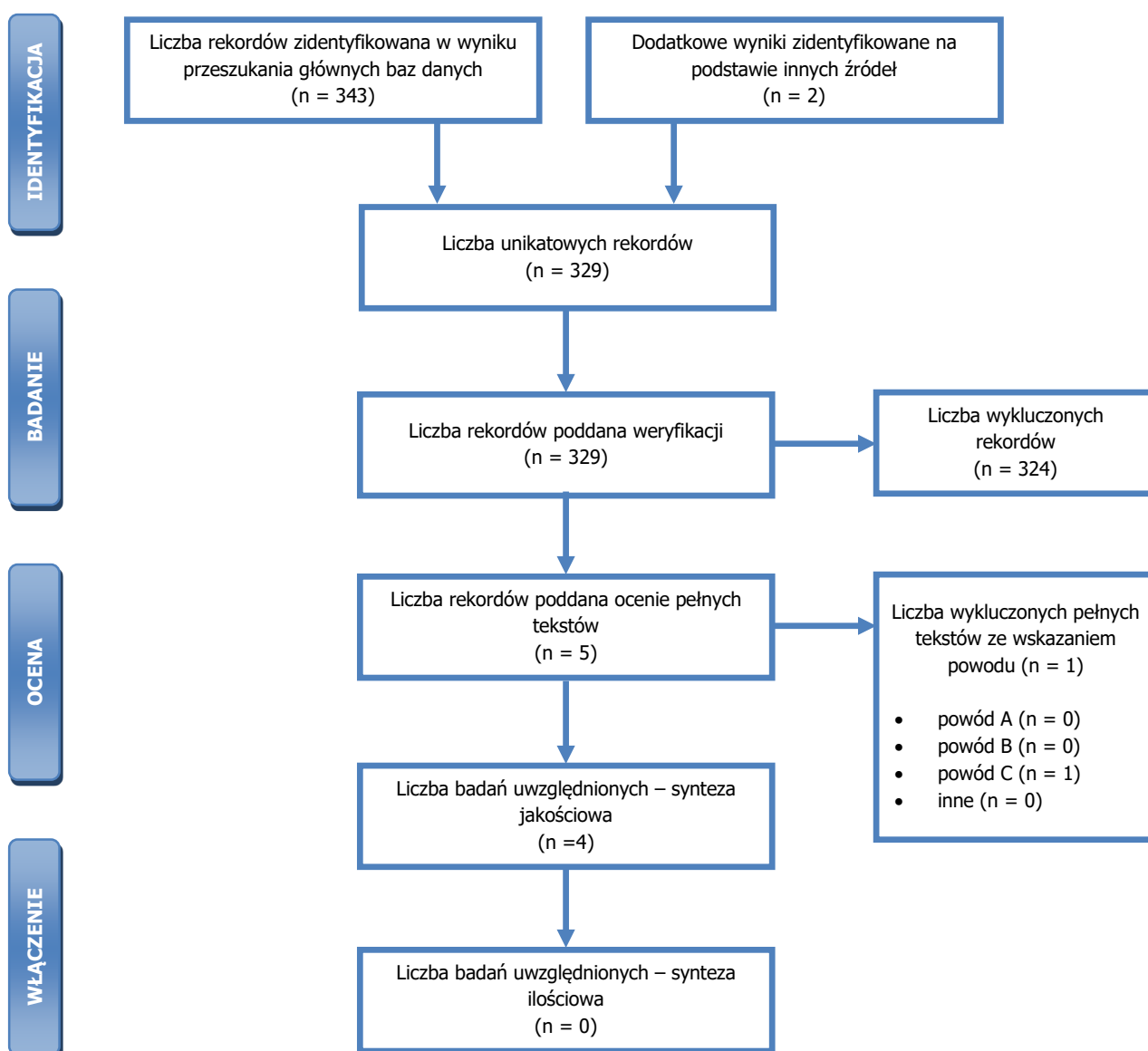
**Tabela 22. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (data ostatniego przeszukania 28.01.2021).**

Nr	Typ zapytania Zapytanie (data przeszukania)	Wynik zapytania – liczba rekordów		
		CRD	MEDLINE (PubMed)	Embase.com
#1	<b>Interwencja</b> <i>anakinra OR kineret OR antril</i>	29	6284	9466

Nr	Typ zapytania Zapytanie (data przeszukania)	Wynik zapytania – liczba rekordów		
		CRD	MEDLINE (PubMed)	Embase.com
#2	<p><b>Punkty końcowe / typ badania – filtr NHS EED</b></p> <p><b>PubMed:</b> (((((((((((((((budget*[tiab] OR value for money[tiab]) OR ((expenditure*[tiab] NOT energy[tiab]))) OR (((economic*[tiab] OR cost[tiab] OR costs[tiab] OR costly[tiab] OR costing[tiab] OR price[tiab] OR prices[tiab] OR pricing[tiab] OR pharmaco-economic*[tiab]))) OR "Economics, Pharmaceutical"[Mesh]) OR "Economics, Nursing"[Mesh]) OR "Economics, Medical"[Mesh:NoExp]) OR "Economics, Hospital"[Mesh]) OR "Economics, Dental"[Mesh:NoExp]) OR ("Costs and Cost Analysis"[Mesh]))) OR "Economics"[Mesh:NoExp])) NOT (((energy cost[tiab] OR oxygen cost[tiab])) OR metabolic cost[tiab] OR ((energy expenditure[tiab] OR oxygen expenditure[tiab]))) NOT (((historical article[pt]) OR editorial[pt]) OR letter[pt])) NOT ((animals[mesh:noexp]) NOT ((humans[mesh]) AND animals[mesh:noexp]))</p> <p><b>EMBASE:</b> 'health economics'/de OR 'cost'/de OR 'cost'/exp/mj OR 'pharmacoeconomics'/exp OR 'economic evaluation':de OR 'economic evaluation'/exp/mj OR economic\$:ab,ti OR cost:ab,ti OR costs:ab,ti OR costly:ab,ti OR costing:ab,ti OR price:ab,ti OR prices:ab,ti OR pricing:ab,ti OR pharmaco-economic\$:ab,ti OR (expenditure\$:ab,ti NOT energy:ab,ti) OR 'value for money':ab,ti OR budget\$:ab,ti NOT ((energy OR oxygen) NEAR/1 cost):ab,ti NOT (metabolic NEAR/1 cost):ab,ti NOT ((energy OR oxygen) NEAR/1 expenditure):ab,ti NOT letter:it NOT editorial:it NOT ('historical article':it) NOT ('animal'/de NOT ('animal'/de AND 'human'))</p>	Nie dotyczy (CRD wykorzystuje filtr NHS EED)	892 516	1 240 704
#3	<p><b>Podsumowanie</b></p> <p><b>CRD: #1 IN NHSEED, HTA</b></p> <p><b>PubMed: #1 AND #2</b></p> <p><b>EMBASE (z pominięciem rekordów tylko z bazy MEDLINE): #1 AND #2 AND [embase]/lim NOT [medline]/lim</b></p>	7	76	260
<b>Suma rekordów</b>			343	
<b>Liczba unikatowych rekordów:</b>			327	
<b>Dodatkowe źródła informacji*:</b>			2	

Nr	Typ zapytania Zapytanie (data przeszukania)	Wynik zapytania – liczba rekordów		
		CRD	MEDLINE (PubMed)	Embase.com
	<b>Sumaryczna liczba unikatowych wyników z uwzględnieniem wyników przeszukania dodatkowych baz danych i portali:</b>		329	
	<b>Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o streszczenia:</b>		329	
	<b>Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o pełne teksty (po eliminacji w oparciu o streszczenia):</b>		5	
<b>Liczba wyników odrzuconych na etapie pełnych tekstów:</b>	<b>sumarycznie:</b>		1	
	• <b>z powodu nieprawidłowej interwencji (powód A):</b>		0	
	• <b>z powodu odrębnego typu badania, braku ocenianych punktów końcowych i/ albo opracowania wtórnego niewnoszącego dodatkowych informacji (powód B):</b>		1 (DOI: 10.1080/14712598.2020.1733524)	
	• <b>z powodu odrębnej populacji/odrębnego wskazania (powód C):</b>		0	
	• <b>inne:</b>		0	
	<b>Liczba wyników (badań) uwzględnionych w niniejszym opracowaniu:</b>		4 [88], [101], [102], [103]	

\* na podstawie bibliografii doniesień włączonych do analizy pełnych tekstów, przeszukania ogólnodostępnych przeglądarek internetowych (tylko dla wyrażania dotyczącego interwencji – przedstawiono wyniki po weryfikacji w oparciu o streszczenia lub pełne teksty), czy wyniki przeszukania portali publikujących raporty HTA i/ albo wyniki analiz ekonomicznych, *Cochrane Library* (sprawdzenie czy dostęp przez CRD pozwolił zidentyfikować wszystkie raporty HTA) czy *NIHR Health Technology Assessment programme* (identyfikacja najnowszych raportów potencjalnie nieuwzględnionych w CRD).



**Rysunek 8. Diagram selekcji identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (PRISMA). Powód A – odrębna interwencja; powód B – odrębny typ badania/ punkt końcowy; powód C – odrębna populacja/wskazanie.**

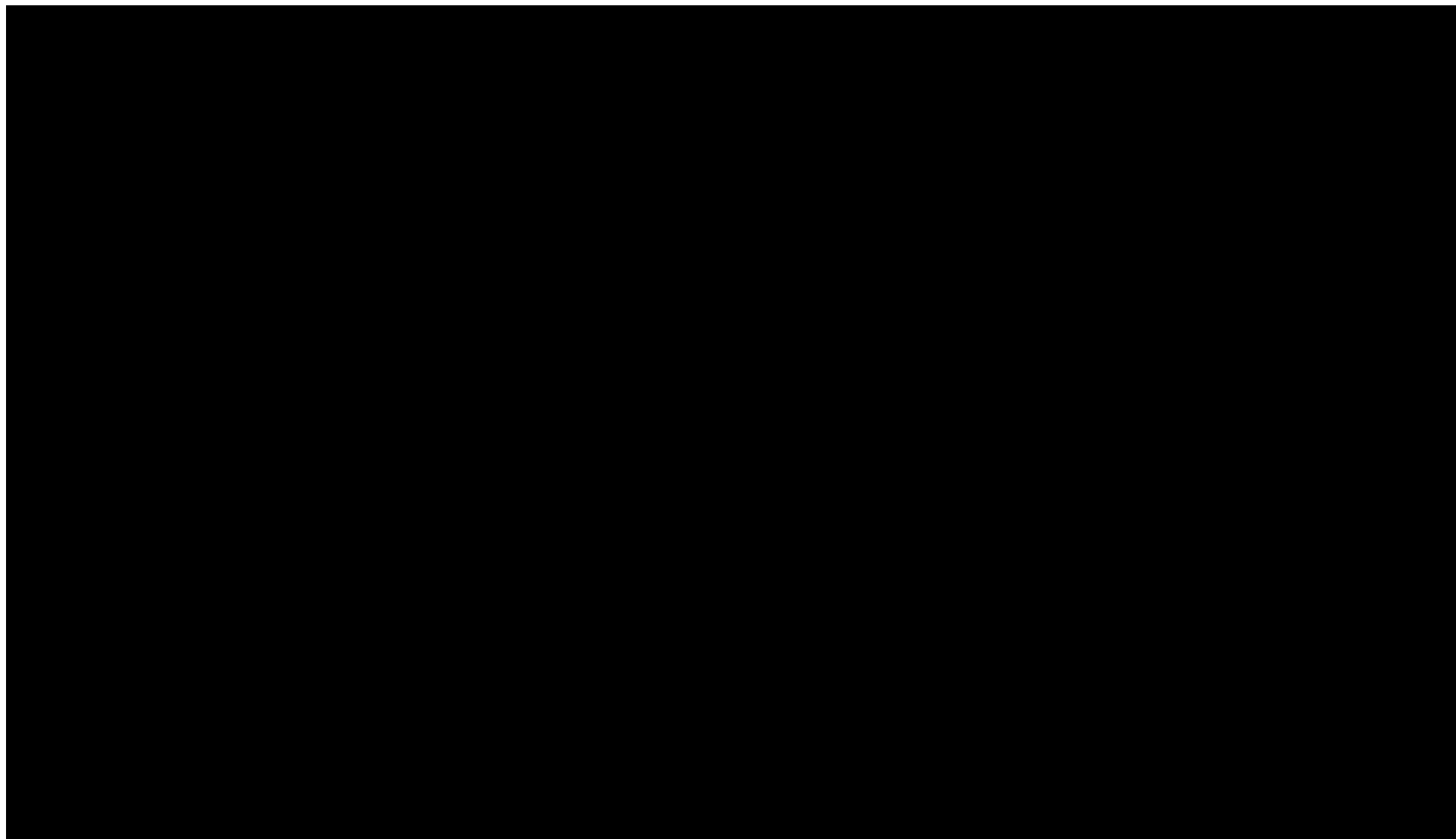
W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano 4 opracowania ekonomiczne: 2 abstrakty konferencyjne [101], [102] oraz dwie oceny analiz przedkładanych zagranicznym agencjom HTA [88], [103].

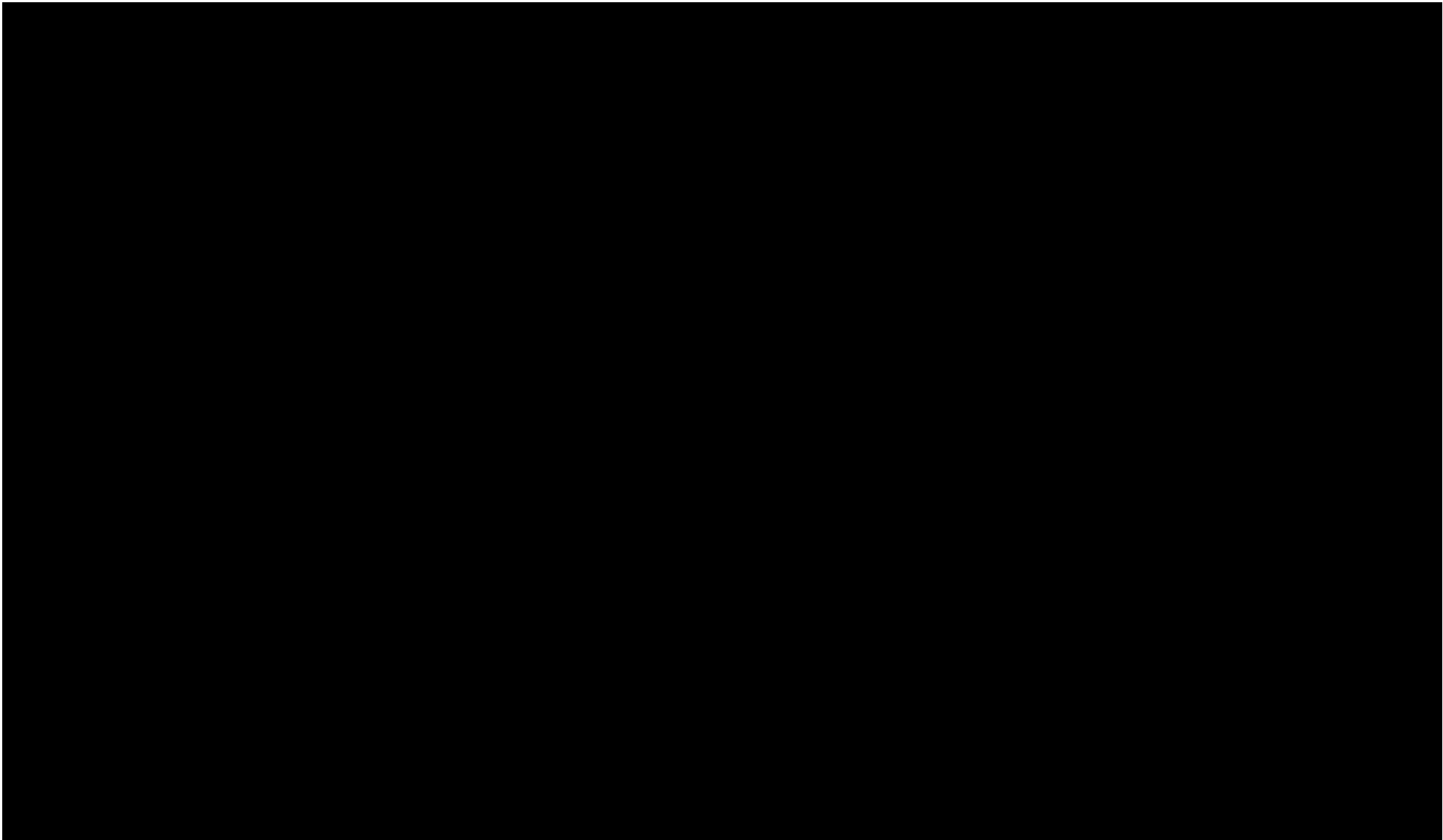
[Redacted text block]

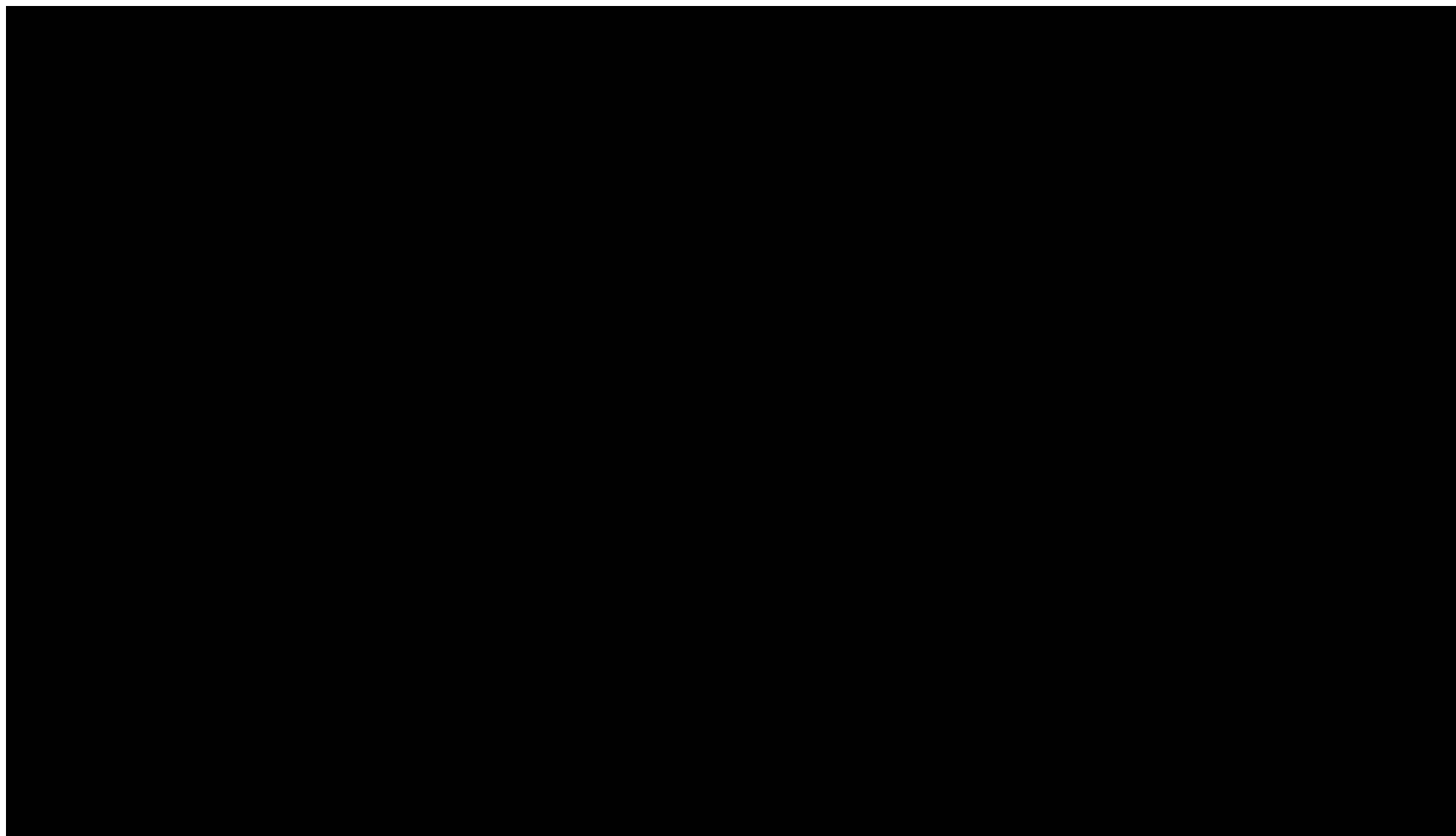
[Large redacted text block]

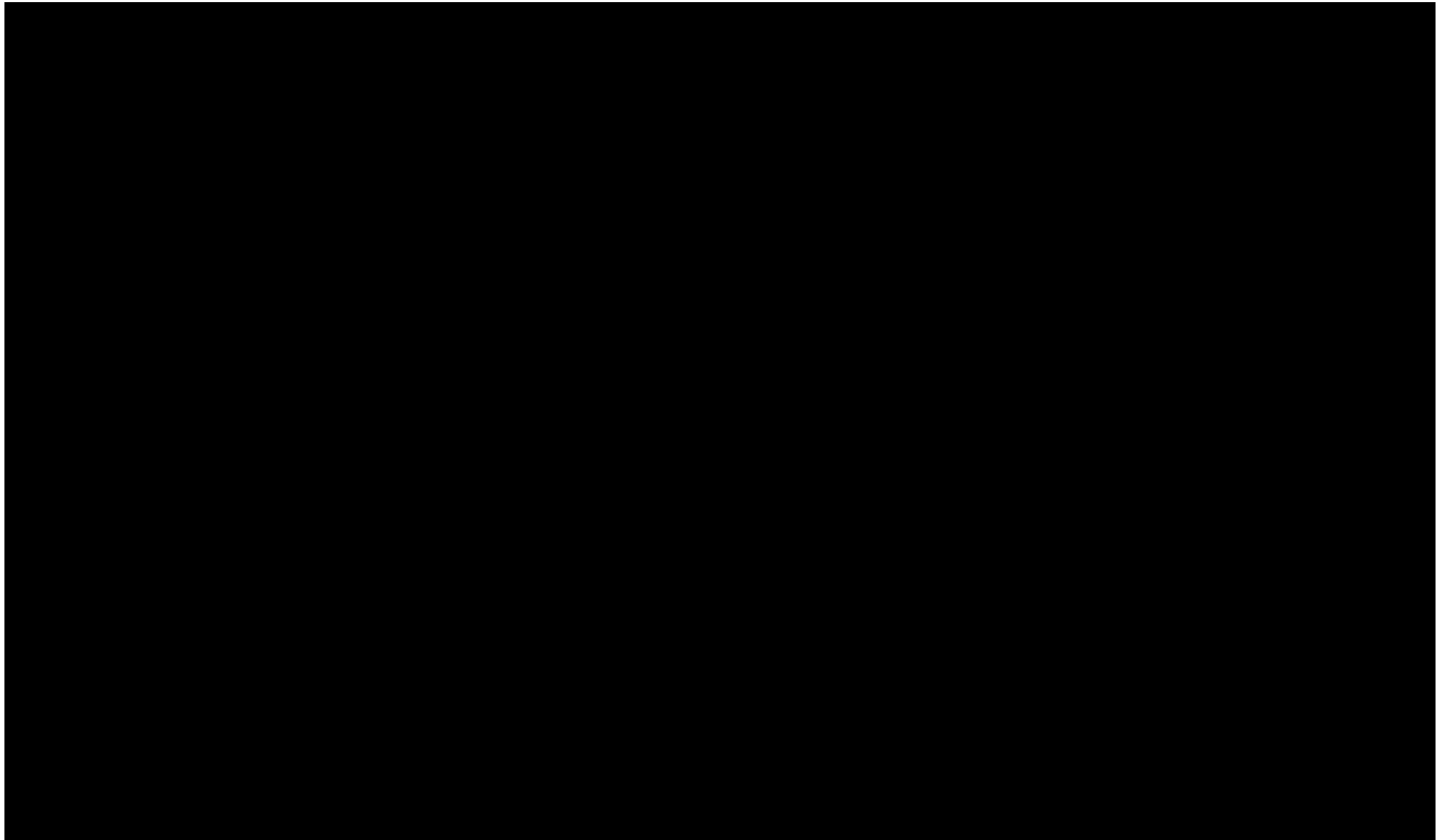


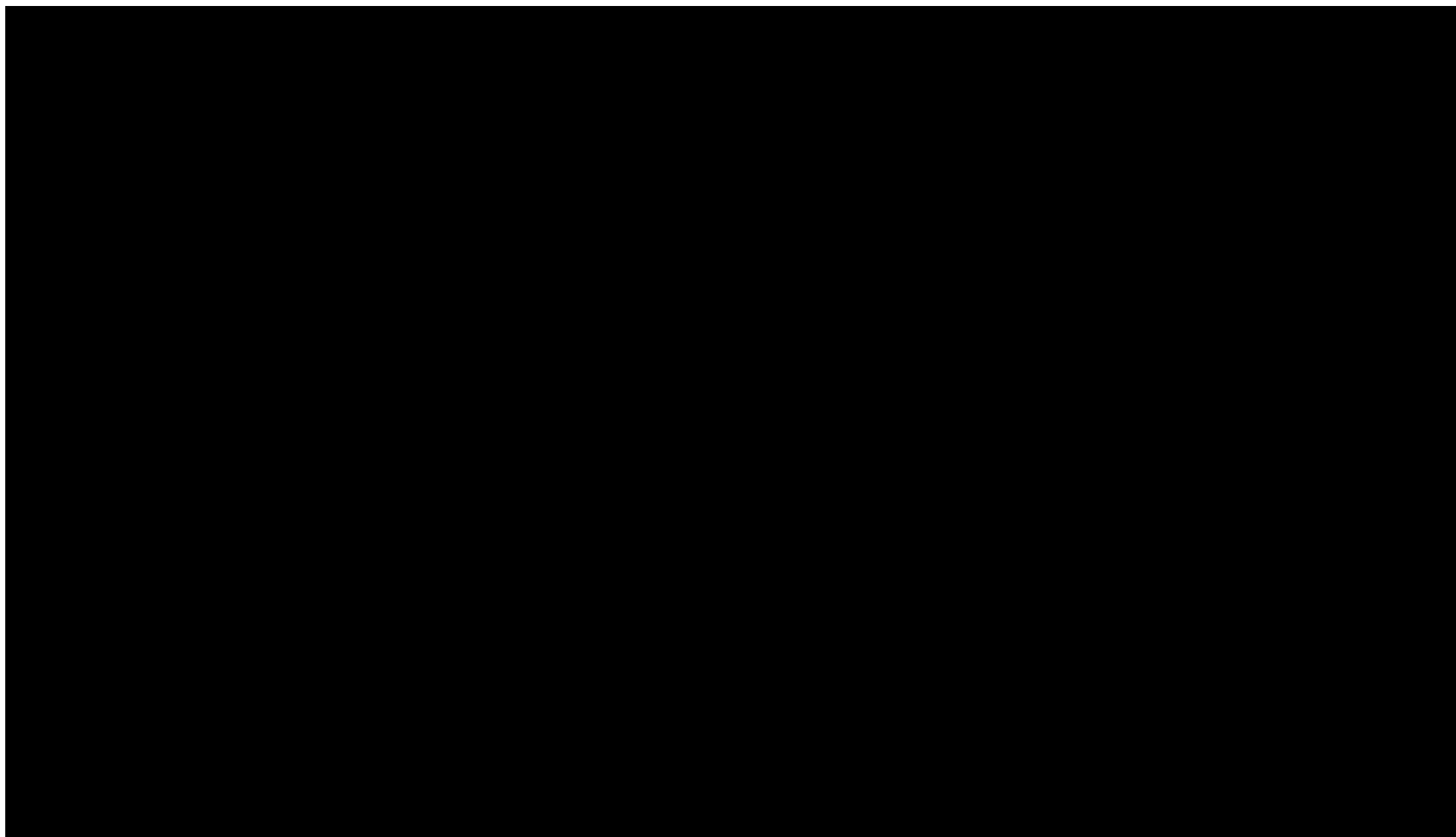


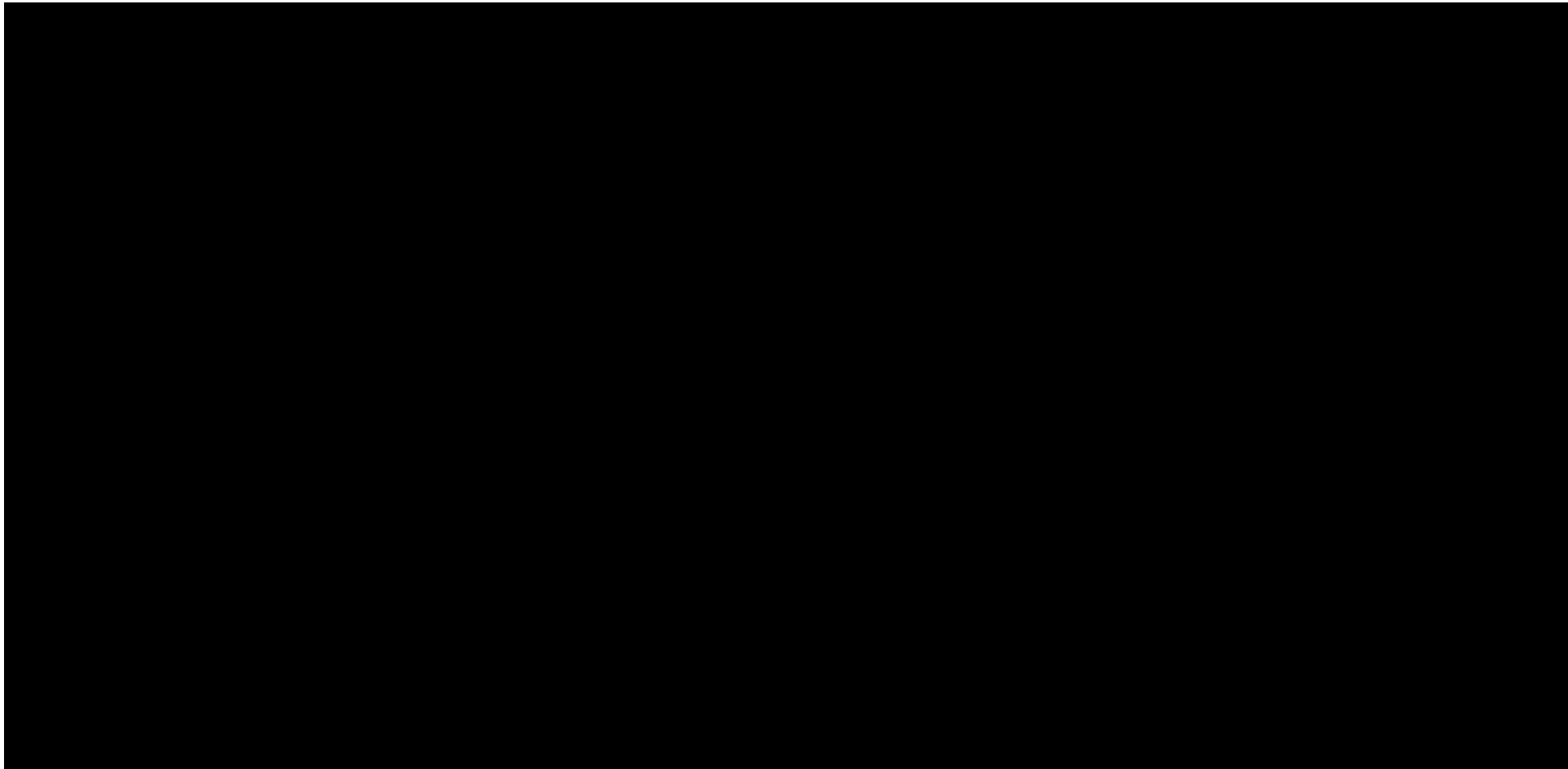












## 12.4. OCENA SPEŁNIENIA WYMOGÓW FORMALNYCH ANALIZY

**Tabela 27. Ocena zgodności analizy ekonomicznej z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań oraz ocena metodyki analizy ekonomicznej zgodna z kryteriami AOTMiT.**

Nr <sup>a</sup>	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie <sup>b</sup>	Uwagi
<b>Część I. Pytania związane z oceną spełnienia minimalnych wymagań</b>				
<b>§ 2.</b>	Czy informacje zawarte w analizie ekonomicznej są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały: 2. i 3.	wrzesień 2021
	Czy informacje w zakresie cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały 2.1. i 3.6.	Aktualne Obwieszczenie Ministra Zdrowia (od 1 wrz 2021)
	Czy informacje w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.5.	Aktualny przegląd (ref. [41])
	Czy przedstawiane w analizie wyniki przeglądów systematycznych (użyteczności, konwergencji wyników, itp.) są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały 12.1, 12.2	Ostatnie aktualizacje: sty 2021
<b>§ 5. ust 1.</b>	Czy analiza ekonomiczna zawiera:			
<b>pkt 1</b>	• analizę podstawową?	TAK	Rozdział 4.1.	-
<b>pkt 2</b>	• analizę wrażliwości?	TAK	Rozdział 4.2.	-
<b>pkt 3</b>	• przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku, a jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane - w populacji szerszej niż wskazana we wniosku?	TAK	Rozdziały 6.2. i 12.2.	-
<b>§ 5. ust 2.</b>	<b>Czy analiza podstawowa zawiera:</b>			
<b>pkt 1 lit a</b>	• zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii?	TAK	Tabela 18	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.
<b>pkt 1 lit b</b>	• zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem oszacowania	TAK	Tabela 18	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.



	wyników zdrowotnych każdej z technologii?			
<b>pkt 2</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego, o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią?</li> </ul>	TAK	Tabela 18; Por. rozdziały 2.4. i 3.4.	-
<b>pkt 3</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią- w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2?</li> </ul>	TAK	Tabela 18; Por. rozdziały 2.4. i 3.4.	-
<b>pkt 4</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu- koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy?</li> </ul>	TAK	Tabela 18; Por. rozdziały 2.4. i 3.4.	-
<b>pkt 5</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie, których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3?</li> </ul>	TAK	Rozdziały: 2., 3.; podsumowanie – Tabela 16.	-
<b>pkt 6</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wyszczególnienie założeń, na podstawie, których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3?</li> </ul>	TAK	Rozdziały: 2., 3.; podsumowanie – Tabela 16.	-
<b>pkt 7</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6, jak również przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii?</li> </ul>	TAK	Mowa o nim m.in. w rozdziale 3.5.	-
<b>§ 5. ust 3.</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej, zamiast</li> </ul>	TAK	Tabela 18; Por. rozdziały 2.4. i 3.4.	-

	oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 2 i 3?			
<b>§ 5. ust 4.</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4, jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w ust. 3?</li> </ul>	TAK	Tabela 18; Por. rozdziały 2.4. i 3.4.	-
<b>§ 5. ust 5.</b>	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, o których mowa w art. 11 ust. 2 pkt 7 ustawy, oszacowania, oszacowania i kalkulacje, o których mowa w ust. 2 pkt 1 lit. a, pkt 2-4 oraz ust. 6, przedstawiono w następujących wariantach:			
<b>pkt 1</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?</li> </ul>	TAK	Rozdział 4.1.	-
<b>pkt 2</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?</li> </ul>	TAK	Rozdział 4.1.	-
<b>§ 5. ust 6.</b>	Czy rozważano zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy (obecność randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu)?	TAK	Rozdział 3.4.	-
<b>pkt 1</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Czy jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych, jako liczba lat życia skorygowanych, o jakości, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby, jako liczba lat życia?</li> </ul>	TAK	Rozdział 3.4.	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.
<b>pkt 2</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Czy jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych, jako liczba lat życia skorygowanych, o jakości, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby -jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych?</li> </ul>	TAK	Rozdział 3.4.	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.
<b>pkt 3</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Czy jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze</li> </ul>	TAK	Rozdział 3.4.	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.

	współczynników, o których mowa w pkt 2?			
<b>§ 5. ust 7.</b>	Czy jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1—4 przeprowadzono z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych?	TAK	Rozdział 3.8.	-
<b>§ 5. ust 8.</b>	Czy jeżeli wartości, o których mowa w ust. 2 pkt 5, obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby?	TAK	Rozdział 12.1.; sposób wykorzystania w rozdziale 3.5.	-
<b>§ 5. ust 9.</b>	Czy analiza wrażliwości zawiera:			
<b>pkt 1</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5?</li> </ul>	TAK	Rozdziały 2. i 3.	-
<b>pkt 2</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>uzasadnienie zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1?</li> </ul>	TAK	Rozdział 3.9.	-
	<ul style="list-style-type: none"> <li>brak parametrów z zakresem zmienności ustalonym arbitralnie?</li> </ul>	TAK	Rozdział 3.9.	-
<b>pkt 3</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1 (zestawienie kosztów-konsekwencji, koszty całkowite z obydwu perspektyw ekonomicznych, wyniki zdrowotne w grupie), uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej?</li> </ul>	TAK	Rozdział 4.2.	-
	<ul style="list-style-type: none"> <li>oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 2 (ICER jeżeli liczony w analizie podstawowej), uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej?</li> </ul>	TAK	Rozdział 4.2.	-
	<ul style="list-style-type: none"> <li>oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 3 (ICUR jeżeli liczony w analizie podstawowej), uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej?</li> </ul>	TAK	Rozdział 4.2.	-
	<ul style="list-style-type: none"> <li>oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 4 (ceny zbytu netto przy których ICUR lub ostatecznie ICER = próg), uzyskane przy założeniu wartości</li> </ul>	TAK	Rozdział 4.2.	-

	stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej?			
<b>§ 5. ust 10.</b>	<b>Czy analiza ekonomiczna została przeprowadzona w dwóch wariantach:</b>			
<b>pkt 1</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych?</li> </ul>	TAK	Rozdział 3.2.	-
<b>pkt 2</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy?</li> </ul>	TAK	Rozdział 3.2.	-
<b>§ 5. ust 10.</b>	Czy analizę podstawową przeprowadzono w dwóch ww. wariantach?	TAK	Rozdział 4.1.	-
<b>§ 5. ust 10.</b>	Czy analizę wrażliwości przeprowadzono w dwóch ww. wariantach?	TAK	Rozdział 4.2.	-
<b>§ 5. ust 5.</b>	Czy analizę podstawową przeprowadzono zarówno z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli dotyczy) jak i bez wspomnianego instrumentu?	TAK	Rozdział 4.1.	-
<b>§ 5. ust 5.</b>	Czy analizę wrażliwości przeprowadzono zarówno z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli dotyczy) jak i bez wspomnianego instrumentu?	TAK	Rozdział 4.2.	-
<b>§ 5. ust 11.</b>	Czy oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1—4 dokonywano w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej?	TAK	Rozdział 3.3.	-
	Czy przyjęto horyzont czasowy umożliwiający odzwierciedlenie w analizach wszystkich istotnych różnic w zakresie wyników zdrowotnych i kosztów, występujących pomiędzy porównywanymi technologiami?	TAK	Rozdział 3.3.	-
<b>§ 5. ust 11.</b>	Czy do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, zastosowano przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4, tj. czy przedstawiono:			
<b>§ 4 ust. 3 pkt 3</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych dla przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych (ust. 1 pkt 3)?</li> </ul>	TAK	Tabela 21., Tabela 22	-
<b>§ 4 ust. 3 pkt 3</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych dla przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby (ust. 8)?</li> </ul>	TAK	Tabela 20.	-
<b>§ 4 ust. 3 pkt 4</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów - w postaci</li> </ul>	TAK	Rysunek 8.	-

	diagramu dla przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych (ust. 1 pkt 3)??			
<b>§ 4 ust. 3 pkt 4</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów - w postaci diagramu dla przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby (ust. 8)?</li> </ul>	TAK	Rysunek 7.	-
<b>§ 5. ust 11.</b>	Czy przedstawiono i opisano predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia z przeglądu badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby?	TAK	Rozdział 12.1.	-
	Czy przedstawiono i opisano predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia z przeglądu opublikowanych analiz ekonomicznych?	TAK	Rozdział 12.2.	-
	Czy przegląd badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby zawiera podstawowe informacje na temat: charakterystyki włączonych badań, oceny jakości tych badań i ekstrakcji wyników?	TAK	Rozdział 12.1.	-
	Czy przegląd opublikowanych analiz ekonomicznych zawiera podstawowe informacje na temat: charakterystyki włączonych badań, oceny jakości tych badań i ekstrakcji wyników?	TAK	Rozdział 12.2.	-
<b>§ 3. pkt 7 i 9</b>	Czy w analizie uwzględnione są procedury medyczne możliwe do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku lub przedstawiono komentarz argumentujący brak takich procedur?	TAK	Rozdział 2.2.	Szczegóły w Analizie problemu decyzyjnego
<b>§ 3. pkt 7 i 9</b>	Czy w analizie uwzględnione są refundowane na terenie Polski procedury medyczne możliwe do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku lub przedstawiono komentarz argumentujący brak takich procedur?	TAK	Rozdział 2.2.	-
<b>§ 8.</b>	Czy analiza zawiera:			
<b>pkt 1</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną</li> </ul>	TAK	Rozdział 9.	

	identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji?			
<b>pkt 2</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?</li> </ul>	TAK	Rozdziały 2.-3.; 12.3.	-
<b>Część II. Ocena metodyki analizy ekonomicznej zgodna z kryteriami AOTM (wypełnia audytor/koordynator)</b>				
<b>AWA</b>	Czy cel analizy został jasno sformułowany (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	Rozdział 2.	-
<b>AWA</b>	Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	Rozdział 2.2.	-
<b>AWA</b>	Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	Rozdział 2.3.	-
<b>AWA</b>	Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Rozdział 2.3.	-
<b>AWA</b>	Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Rozdział 2.2.	-
<b>AWA</b>	Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Rozdział 2.2.	-
<b>AWA</b>	Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.4.	-
<b>AWA</b>	Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Rozdział 3.2.	-
<b>AWA</b>	Czy skuteczność wnioskowanej technologii w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Rozdziały 2.4., 3.4., 3.5.	-
<b>AWA</b>	Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Rozdział 3.3.	-
<b>AWA</b>	Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	Rozdział 3.3.	-
<b>AWA</b>	Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Rozdział 3.8.	-
<b>AWA</b>	Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK	Rozdział 3.6.	-
<b>AWA</b>	Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	TAK	Rozdział 12.1.	-
<b>AWA</b>	Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	Rozdział 3.5., 12.1	-
<b>AWA</b>	Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Rozdział 3.8.	-
<b>AWA</b>	Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?	TAK	-	Nie stwierdzono

<b>Część III. Dodatkowe pytania związane z oceną analizy opracowane m.in. na podstawie Wytycznych AOTMiT (wypełnia audytor/koordynator)</b>				
<b>4. W.AOTM</b>	Czy przeprowadzono systematyczny przegląd literatury pod kątem zidentyfikowania wcześniejszych analiz poświęconych ocenie technologii w analizowanym wskazaniu (co najmniej MEDLINE przez PubMed oraz Biblioteka Cochrane)?	TAK	Rozdział 12.2.	-
<b>4. W.AOTM</b>	Czy dołączono uzasadnienie ceny w przypadku pierwszej technologii medycznej o udowodnionej efektywności klinicznej we wskazaniu ultrazdźwiękowym lub rzadkim?	Nie dotyczy	Rozdział 4.3.	Brak opublikowania wymogów
<b>4.1. W.AOTM</b>	Czy przedstawiono ogólną strategię analityczną analizy ekonomicznej zgodnie z rozdziałem 4.1. Wytycznych AOTM (uwzględniona analiza kliniczna, obecność modelowania, wykorzystanie modelu decyzyjnego)?	TAK	Rozdział 3.1.	-
<b>4.1. W.AOTM</b>	Czy w przypadku dostosowania istniejącej analizy uwzględniono lokalne, polskie dane dotyczące zużycia zasobów i kosztów, czy dostosowano do warunków polskich strukturę i parametry modelu dotyczące przebiegu postępowania diagnostyczno-terapeutycznego?	TAK	Rozdział 3.1.	-
<b>4.1. W.AOTM</b>	Czy model obliczeniowy jest edytowalny pod względem danych wejściowych?	TAK	-	-
<b>4.2. W.AOTM</b>	Czy uwzględniono perspektywę społeczną wraz z komentarzem uzasadniającym jej przyjęcie lub przedstawiono komentarz uzasadniający brak perspektywy społecznej z związanych z nią kategorii kosztów?	TAK	Rozdział 3.2.	-
<b>4.3., 4.5., 4.6. W.AOTM</b>	Czy w sytuacji ekstrapolowania wyników badań klinicznych na horyzont przekraczający okres ich obserwacji przedstawiono wyniki w horyzoncie obserwacji tych badań klinicznych?	TAK	Opisane w rozdziale 3.2., 3.5. i 3.8.	-
<b>4.4. W.AOTM</b>	Czy przedstawiono szczegółowe uzasadnienie przyjętej techniki analitycznej (w zakresie odniesienia do: wyników badań eksperymentalnych i/albo opracowań wtórnych, badań odnoszących się do efektywności praktycznej, opublikowanych analiz ekonomicznych, wymagań formalnych Ministra Zdrowia)?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.4.	-
<b>4.4., 4.5., 4.6. W.AOTM</b>	Czy uzasadniono przyjęte punkty końcowe dotyczące wyników zdrowotnych analizy ekonomicznej (lata życia, QALY, liczba zdarzeń, czas wolny od zdarzenia itd.)?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.4.	-
<b>4.4. W.AOTM</b>	Czy uzasadniono dobór parametrów użyteczności wraz z opisem metodologii ich uzyskania, opisem ich ograniczeń i wskazaniem źródła z którego pochodzą?	TAK	Rozdział 3.5., 12.1	-
<b>4.4.1. W.AOTM</b>	Czy zastosowano jedną metodę pomiaru użyteczności do oceny wszystkich stanów zdrowia uwzględnionych w analizie?	TAK	Rozdział 3.5., 12.1	-

<b>4.4.4. W.AOTM</b>	Czy w przypadku analizy kosztów konsekwencji przedstawiono wartości średnie wraz z miarą rozrzutu dla: konsekwencji/wyników zdrowotnych, składowych kosztów (w podziale na kategorie kosztowe)?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.4.	-
<b>4.4.4. W.AOTM</b>	Czy w przypadku analizy kosztów konsekwencji przedstawiono konsekwencje zdrowotne w postaci QALY/LY oraz wartość współczynnika CUR/CER?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.4.	-
<b>4.5. W.AOTM</b>	Czy przedstawiono uzasadnienie konieczności przeprowadzonego modelowania (np. zgodnie z sytuacjami opisanymi w rozdziale 4.5. Wytycznych)?	TAK	Rozdział 3.5.	-
<b>4.5. W.AOTM</b>	Czy przedstawiono: strukturę modelu wraz z opisem i uzasadnieniem wyboru stanów zdrowotnych oraz wyniki oceny konwergencji modelowanego przebiegu leczenia z praktyką kliniczną?	TAK	Rozdział 3.5.	-
<b>4.5. W.AOTM</b>	Czy założenia modelu przetestowano w ramach analizy wrażliwości?	TAK	Rozdział 3.5. i 3.8.	-
<b>4.5. W.AOTM</b>	Czy model opracowano przy użyciu powszechnie dostępnych narzędzi umożliwiających jego weryfikację?	TAK	Rozdział 3.5.	-
<b>4.5. W.AOTM</b>	Czy w sytuacji ekstrapolowania wyników badań klinicznych na horyzont przekraczający okres ich obserwacji w ramach analizy wrażliwości przedstawiono wyniki z uwzględnieniem scenariuszy: optymistycznego oraz pesymistycznego (np. dla założeń związanych z ekstrapolacją)?	TAK	Rozdziały 3.5	-
<b>4.5. W.AOTM</b>	Czy w sytuacji wykorzystania modelu Markowa przedstawiono i uzasadniono wybór długości cyklu?	TAK	Rozdział 3.5.	-
<b>4.5. W.AOTM</b>	Czy modelowanie przeprowadzono zgodnie z dobrą praktyką i wytycznymi krytycznej oceny modeli (zgodnie z tabelą 2. Wytycznych AOTM)?	TAK	Rozdziały 2.1. – 2.4. i 3.1. – 3.9.	-
<b>4.5. W.AOTM</b>	Czy zamieszczono stwierdzenie na temat przeprowadzenia walidacji wewnętrznej?	TAK	Rozdział 6.1.	-
<b>4.5. W.AOTM</b>	Czy przeprowadzono walidację zewnętrzną wyników modelowania (np. porównanie wyników modelowania z opublikowanymi wynikami długoterminowych badań, czy wynikami badań uwzględnionych w modelowaniu)?	TAK	Rozdział 6.3.	-
<b>4.6. W.AOTM</b>	Czy uzasadniono wybór badań klinicznych których wyniki uwzględniono w analizie i czy oceniono dostępność badań odnoszących się do efektywności praktycznej (badań postmarketingowych, badań IV fazy, badań obserwacyjnych, okresu przedłużonej fazy otwartej badań eksperymentalnych, analiz rejestrów)?	TAK	Rozdział 2.4.	-
<b>4.6. W.AOTM</b>	Czy oddzielnie przedstawiono i oceniono wiarygodność danych o efektywności praktycznej (w tym danych od płatnika) i eksperymentalnej (jeżeli są dostępne)?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.1. – 3.9.	-



	Czy przeanalizowano wpływ źródła danych na wynik analizy?			
<b>4.5., 4.6., 4.12. W.AOTM</b>	Czy uzasadniono wybór punktów końcowych uwzględnionych badań klinicznych (pierwszorzędowe punkty końcowe vs. drugorzędowe; istotne klinicznie vs. surogaty; związane z: kosztem, przeżyciem, jakością życia, itp.)?	TAK	Rozdziały 2.4.	-
<b>4.12. W.AOTM</b>	Czy jeżeli zaobserwowano rozbieżności we wnioskowaniu pomiędzy analizą kliniczną a analizą ekonomiczną (m.in. w zakresie różnego wnioskowania z badań dotyczących efektywności eksperymentalnej i badań odnoszących się do efektywności praktycznej) przedstawiono szczegółowe uzasadnienie obserwowanych różnic (uzasadnienie w oparciu o dowody naukowe lub o spójny wywód logiczny)?	TAK	Rozdział 2.4.	-
<b>4.7. W.AOTM</b>	Czy przedstawiono opis: procesu identyfikacji zasobów medycznych uwzględnionych w opracowaniu, procesu identyfikacji kosztu przypisanego zasobom, źródła informacji na temat tego kosztu oraz metody stosowanej przy ocenie kosztów (koszty ogólne/ mikrokoszty, zaplanowane badanie/ analiza rejestru/ analiza raportowanych kosztów z uwzględnieniem CPI itp.)?	TAK	Rozdziały 3.6.	-
<b>4.7.2. W.AOTM</b>	Czy utratę produktywności szacowano metodą kosztów frykcyjnych w przypadku uwzględnienia kosztów pośrednich?	TAK	Rozdziały 3.2.; 3.6.	-
<b>4.7.2. W.AOTM</b>	Czy koszt jednostkowy utraty produktywności związanej z płatną pracą określono w oparciu o wartość PKB na jednego pracującego mieszkańca i z uwzględnieniem korekty ze względu na krańcową produktywność?	TAK	Rozdziały 3.2.; 3.6.	-
<b>4.8. W.AOTM</b>	Czy w ramach analizy wrażliwości uwzględniono dyskontowanie na poziomie: 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych?	TAK	Rozdział 3.7.	-
<b>4.9. W.AOTM</b>	Czy dane wraz z miarami rozrzutu przedstawiono w formie tabelarycznej, wraz z podaniem źródła danych?	TAK	Rozdział 4.2.2.	-
<b>4.9. W.AOTM</b>	Czy w analizie probabilistycznej zdefiniowano i uzasadniono rozkład zmiennych wejściowych?	TAK	Rozdział 3.8.	-
<b>4.9. W.AOTM</b>	Czy przedstawiono opis i uzasadniono metody gromadzenia i analizy danych? Czy formularze użyte do gromadzenia danych dołączono do raportu jako załączniki?	TAK	Rozdział 12.3.	-
<b>4.11.1. W.AOTM</b>	Czy przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości i oceniono zakres niepewności uzyskanych wyników modelowania (np. zgodnie z 4.11.1. Wytucznych)?	TAK	Rozdział 4.2.2.	-
<b>4.11. W.AOTM</b>	Czy jeżeli przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości uzasadniono dobór i przedstawiono	TAK	Rozdział 3.8.	-

	rozkłady zmiennych przypisane parametrom niepewnym?			
<b>4.11.1. W.AOTM</b>	Czy wyniki AW przedstawiono w postaci tabelarycznej i ewentualnie graficznej (wykres rozrzutu na płaszczyźnie opłacalności, krzywa akceptowalności, wykres tornado, <i>cost disutility plane</i> )?	TAK	Rozdział 4.2.	-
<b>4.11.2. W.AOTM</b>	Czy w ramach PSA określono średnią i przedziały ufności wyników (np. 95%) lub przedstawiono je w inny sposób, np. za pomocą krzywej akceptowalności lub inkrementalnego zysku netto (ang. <i>net monetary benefit, NMB</i> )?	TAK	Rozdział 4.2.	-
<b>4.11.2. W.AOTM</b>	Czy wybór metod oceny niepewności wyników został opisany i uzasadniony?	TAK	Rozdziały 3.8.; 4.2.	-
<b>4.11.1. W.AOTM</b>	Czy w analizie wrażliwości: zidentyfikowano niepewne parametry, określono i uzasadniono zakres ich zmienności, obliczono główne wyniki analizy (wyniki zdrowotne oraz różnicę pomiędzy nimi, koszty całkowite oraz różnicę pomiędzy nimi, ICER/ICUR, CER/CUR)?	TAK	Rozdziały 3.8.; 4.2.	-
<b>4.12. W.AOTM</b>	Czy ograniczenia i dyskusja są od siebie oddzielone?	TAK	Rozdziały 5., 7.	-
<b>4.12.1. W.AOTM</b>	Czy w ramach ograniczeń omówiono cechy samej analizy i dostępnych danych wejściowych oraz źródła niepewności tych danych, a także właściwości zakresu analizy w kontekście sprecyzowanego problemu decyzyjnego? Czy odniesiono się do kwestii, czy analizę ekonomiczną wykonano na bazie danych o efektywności klinicznej, które osiągnęły istotność statystyczną?	TAK	Rozdział 5.	-
<b>4.13. W.AOTM</b>	Czy przedstawiono i przedyskutowano ograniczenia przeprowadzonej analizy?	TAK	Rozdział 5.	-

<sup>a</sup> fragment tekstu Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku ( Dz. U. Min. Zdr. 2012, poz. 388) do którego odnoszą się wskazane pytania; AWA – pytania zaczerpnięte z analiz weryfikacyjnych AOTMiT; W.AOTM – dodatkowe pytania zgodności analizy z Wytycznymi AOTMiT z 2016 roku;

<sup>b</sup> numer rozdziału, tabeli, wykresu, strony umożliwiające identyfikację fragmentu(ów) analizy odnoszącego(ych) się do wskazanego zagadnienia.