



IGNORANTIA NOCET

# Ilaris<sup>®</sup> (kanakinumab) w leczeniu czynnej postaci choroby Stilla

Analiza ekonomiczna  
Wersja 1.1

Wykonawca:  
MAHTA sp. z o. o.  
ul. Modra 90/111  
02-661 Warszawa  
Tel. biuro: +48 533 399 146  
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:  
Novartis Poland Sp. z o.o.

Warszawa, 25.06.2024 r.

Osoby do kontaktu:

**Cezary Pruszko**

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

**Michał Jachimowicz**

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

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

Warszawa 02-661  
ul. Modra 90/111

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

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

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

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

25 czerwca 2024 r. Analiza ekonomiczna została zaktualizowana w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.423.1.33.2024.3.AKP z dnia 7 czerwca 2024 r. Pierwotnie analiza została zakończona 15 marca 2024 r.

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

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

**Konflikt interesów:**

Raport wykonano na zlecenie firmy Novartis Poland Sp. z o.o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

---

## Spis treści

<b>Indeks skrótów .....</b>	<b>7</b>
<b>Streszczenie .....</b>	<b>10</b>
<b>1. Cel i zakres analizy ekonomicznej.....</b>	<b>21</b>
<b>2. Strategia analityczna.....</b>	<b>23</b>
<b>3. Perspektywa .....</b>	<b>24</b>
<b>4. Technika analityczna.....</b>	<b>25</b>
<b>5. Modelowanie.....</b>	<b>27</b>
5.1. Struktura modeli.....	27
5.2. Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelach.....	31
5.3. Jakość życia w modelach.....	36
5.4. Horyzont czasowy w modelach .....	43
5.5. Dyskontowanie.....	46
<b>6. Analiza kosztów.....</b>	<b>48</b>
6.1. Koszt leków.....	49
6.1.1. Dawkowanie leków.....	49
6.1.2. Ceny leków .....	52
6.2. Koszty przepisania i podania leków.....	60
6.3. Koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia .....	64
6.4. Koszty wizyt ambulatoryjnych poza programem lekowym .....	64
6.5. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.....	66

---

---

6.5.1. Podsumowanie kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych.....	66
6.5.2. Obniżka użyteczności wynikająca z wystąpienia zdarzeń niepożądanych .....	67
6.6. Koszty leczenia zespołu aktywacji makrofagów.....	68
6.6.1. Podsumowanie kosztów leczenia .....	69
6.6.2. Obniżka użyteczności wynikająca z wystąpienia MAS.....	70
6.7. Koszty procedury przeszczepienia szpiku kostnego .....	70
6.8. Podsumowanie kosztów różniących .....	71
6.8.1. AOSD.....	71
6.8.2. uMIZS .....	74
<b>7. Założenia i dane wejściowe .....</b>	<b>77</b>
<b>8. Wyniki analizy .....</b>	<b>90</b>
8.1. Analiza kosztów-użyteczności .....	90
8.1.1. AOSD.....	90
8.1.2. uMIZS .....	92
8.2. Analiza minimalizacji kosztów .....	96
8.2.1. AOSD.....	96
8.2.2. uMIZS .....	97
<b>9. Jednokierunkowa analiza wrażliwości .....</b>	<b>100</b>
9.1. Analiza wartości skrajnych .....	100
9.1.1. AOSD.....	101
9.1.2. uMIZS .....	115
<b>10. Wielokierunkowa analiza wrażliwości .....</b>	<b>130</b>

---

---

10.1. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie ilościowej.....	131
10.2. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie jakościowej (graficznej) .....	132
<b>11. Walidacja modeli .....</b>	<b>135</b>
11.1. Walidacja wewnętrzna.....	135
11.1.1. AOSD.....	136
11.1.2. uMIZS .....	138
11.2. Walidacja konwergencji.....	141
11.3. Walidacja zewnętrzna .....	142
<b>12. Ograniczenia.....</b>	<b>143</b>
<b>13. Podsumowanie i wnioski końcowe .....</b>	<b>145</b>
<b>14. Dyskusja .....</b>	<b>149</b>
<b>15. Załączniki .....</b>	<b>151</b>
15.1. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych .....	151
15.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych .....	151
15.1.2. Strategia wyszukiwania .....	151
15.1.3. Selekcja badań.....	152
15.1.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeгляdu systematycznego i włączone do analizy .....	153
15.1.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych .....	154
15.2. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą .....	155
15.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych.....	155
15.2.2. Strategia wyszukiwania .....	156

---

---

15.2.3. Selekcja badań.....	156
15.2.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy .....	158
15.2.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych.....	159
15.3. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i> .....	160
<b>16. Spis tabel .....</b>	<b>163</b>
<b>17. Spis rysunków .....</b>	<b>170</b>
<b>18. Bibliografia.....</b>	<b>172</b>

---

## Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ACR	ang. <i>American College of Rheumatology response criteria</i> – kryteria odpowiedzi na leczenie określone przez Amerykańskie Towarzystwo Reumatologiczne
AE	analiza ekonomiczna
ANA	anakinra
AOSD	ang. <i>adult-onset Still's disease</i> – choroba Stilla u dorosłych
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AWA	analiza weryfikacyjna AOTMIT
AWMF	niem. <i>Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften</i> – Stowarzyszenie Naukowych Towarzystw Medycznych w Niemczech
AWW	analiza wrażliwości wielokierunkowa
BIA	ang. <i>Budget Impact Analysis</i> – analiza wpływu na budżet
BMT	ang. <i>Bone marrow transplant</i> – przeszczepienie szpiku kostnego
BSC	ang. <i>best supportive care</i> – najlepsze leczenie wspomagające, terapia paliatywna
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> – Kanadyjska Agencja ds. Leków i Technologii Medycznych
CCA	ang. <i>cost-consequences analysis</i> – analiza kosztów-konsekwencji
CEA	ang. <i>cost-effectiveness analysis</i> – analiza kosztów-efektywności
CEAC	ang. <i>cost-effectiveness acceptability curve</i> – krzywe opłacalności kosztowej
CHAQ	ang. <i>Childhood Health Assessment Questionnaire</i> – Kwestionariusz oceny stanu zdrowia dziecka
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CMA	ang. <i>cost-minimization analysis</i> – analiza minimalizacji kosztów
CUA	ang. <i>cost-utility analysis</i> – analiza kosztów-użyteczności
CYK	cyklosporyna
CZN	Cena zbytu netto
DAS	ang. <i>Disease Activity Score</i> – Stopień Aktywności Choroby
DDD	ang. <i>defined daily dose</i> – dobowy dawka leku
DGL	Departament Gospodarki Lekami
DSOZ	Departament Świadczeń Opieki Zdrowotnej
EAN	ang. <i>European Article Number</i> – Europejski Kod Towarowy
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
EQ-5D	ang. <i>European Quality of Life-5 Dimensions</i> – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 aspektach
EQ-VAS	ang. <i>Euroqol-Visual Analogue Scale</i> – wizualna skala analogowa kwestionariusza EQ-5D
EUROQoL	ang. <i>European Quality of Life Questionnaire</i> – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia
GKS	glikokortykosteroidy

Skrót	Rozwinięcie
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HLA	ang. <i>human leukocyte antigen</i> – antygen ludzkich leukocytów
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
i.v.	łac. <i>intravenous</i> – dożylnie
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
ICUR	ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
IL	Interleukina
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
JIA	ang. <i>juvenile idiopathic arthritis</i> – młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów
KAN	kanakinumab
kg	kilogram
KM	Kaplana-Meiera
m <sup>2</sup>	metr kwadratowy
MAS	ang. <i>Macrophage activation syndrome</i> – Zespół aktywacji makrofagów
mc.	masa ciała
MET	metyloprednizolon
mg	miligram
MIZS	młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów
MTX	metotreksat
MZ	Minister Zdrowia
n/d	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – Brytyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
NLPZ	niesteroidowe leki przeciwzapalne
PFS	ang. <i>progression free survival</i> – czas przeżycia wolny od progresji choroby
PICO	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PLN	polski złoty
PRE	prednizolon
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
PROG	ang. <i>progression</i> – progresja
PTR	Polskie Towarzystwo Reumatologiczne
QALY	ang. <i>quality adjusted life years</i> – lata życia skorygowane o jakość
QoL	ang. <i>quality of life</i> – jakość życia



Skrót	Rozwinięcie
r.ż.	rok życia
RMSE	ang. <i>Root Mean Square Error</i> – pierwiastek błędu średniokwadratowego
RSS	ang. <i>risk sharing scheme</i> – schemat podziału ryzyka
RZS	reumatoidalne zapalenie stawów
s.c.	ang. <i>subcutaneous</i> – podskórny
sJIA	ang. <i>systemic juvenile idiopathic arthritis</i> – układowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów
TA	ang. <i>Technology Appraisal</i> – ocena technologii
TOC	tocilizumab
uMIZS	układowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów
USD	dolar amerykański
VAT	ang. <i>value-added tax</i> – podatek od wartości dodanej

---

## Streszczenie

### CEL I ZAKRES ANALIZY

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce kanakinumabu (Ilaris®) w leczeniu czynnej postaci choroby Stilla. Populację docelową dla technologii wnioskowanej zgodnie z przedłożonym wnioskiem i *Analizą kliniczną* stanowią:

- ⊕ chorzy na chorobę Stilla z początkiem w wieku dorosłym (AOSD) oraz
- ⊕ chorzy na układowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (uMIZS)

w wieku 2 lat i starsi, u których nie uzyskano wystarczającej odpowiedzi na wcześniejsze leczenie NLPZ i kortykosteroidami o działaniu układowym.

Wskazana populacja chorych odznacza się szczególnie niekorzystnym rokowaniem. Brakuje zdefiniowanych standardów postępowania i istnieje duża niezaspokojona potrzeba chorych na wprowadzenie skutecznej terapii.

Choroby zapalne stawów stanowią istotny problem zdrowotny i społeczny. Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów oraz choroba Stilla z początkiem w wieku dorosłym to choroby nieuleczalne, stanowiące znaczne obciążenie zarówno dla samych chorych, jak i systemu opieki zdrowotnej [Gidman 2015]. Chorzy na chorobę Stilla często zmagają się z poważnymi objawami choroby obejmującymi stawy (m.in. zapalenia i uszkodzenia stawów), lecz często również z licznymi objawami pozastawowymi (m.in.: zapalenie aorty, osierdza, wady zastawek, choroba śródmiąższowa płuc). Występujące objawy oraz liczne powikłania choroby są niejednokrotnie przyczyną niepełnosprawności chorych oraz wywierają negatywny wpływ na jakość życia [Gidman 2015, Stajszczyk 2020, Dąbkowska 2019, Mrukowicz 2023].

Obecnie w Polsce dostęp do leczenia biologicznego, w tym inhibitorów interleukiny, a także innych innowacyjnych terapii jest nadal ograniczony w porównaniu z innymi państwami europejskimi. Wysoki koszt leków biologicznych oraz terapii celowanych ogranicza ich zastosowanie u chorych kwalifikowanych do odpowiednich programów lekowych. Warto zaznaczyć, że w wielu przypadkach kryteria włączenia do programu są zawężone w porównaniu z aktualnymi wytycznymi klinicznymi renomowanych towarzystw naukowych. Stanowi to jedną z przyczyn utrudnionego dostępu do skutecznego i bezpiecznego leczenia dla wielu chorych w Polsce [Stajszczyk 2020].

---

Warto zaznaczyć, że w obliczu ograniczonego dostępu do terapii biologicznych i małącząsteczkowych, powszechne jest stosowanie u chorych niesteroidowych leków przeciwzapalnych oraz glikokortykosteroidów. Należy jednak mieć na uwadze, że przewlekłe stosowanie leków z tej grupy niesie za sobą negatywne konsekwencje w postaci licznych działań niepożądanych [EMA 2013, AWMF 2023]. Według najnowszych wytycznych, w leczeniu choroby Stilla, dominującą rolę powinny odgrywać inhibitory IL-1 oraz IL-6, w tym m.in. kanakinumab [AWMF 2023].

Oprócz indywidualizacji terapii choroby Stilla, zalecanej w najnowszych wytycznych klinicznych, dotyczących leczenia chorób reumatycznych istotny jest również czas rozpoczęcia leczenia. Opóźnienie w podjęciu odpowiedniej terapii lub jej nieodpowiednie dobranie może prowadzić do poważnej, a nawet nieodwracalnej w skutkach niepełnosprawności. Upośledzenie sprawności niesie za sobą z kolei kaskadę konsekwencji, w tym wykluczenie społeczne wpływające negatywnie na samopoczucie chorego czy wykluczenie zawodowe wpływające na obciążenie ekonomiczne [Stajszczyk 2020]. W efekcie społeczeństwo obciążone jest istotnymi kosztami utraty produktywności. Koszty te są, tym wyższe im mniej skutecznie prowadzona jest terapia tych chorych. Obecnie chorzy nie mają zagwarantowanego dostępu do skutecznej metody leczenia przez co koszty społeczne są eskalowane. Refundacja kanakinumabu pomoże ograniczyć te koszty i będzie stanowiła odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę społeczną.

Obecnie, w ramach *Programu lekowego leczenia chorych z aktywną postacią RZS i MIZS* chorzy na uMIZS spośród inhibitorów IL-1 mają możliwość terapii tylko jednym lekiem – anakinrą (produkt leczniczy Kineret®) [Wykaz leków refundowanych]. Zgodnie z najnowszymi wytycznymi klinicznymi, inhibitory IL-1 stanowią ważną grupę leków w przebiegu choroby Stilla, ze względu na ich wysoką skuteczność [ACR 2021, PTR 2022]. Związane jest to głównie z patogenezą uMIZS, gdzie dominującą rolę odgrywają cytokiny prozapalne (m.in. IL-1, IL-6) [Paszowska 2021]. Rozszerzenie chorym bezpłatnego dostępu do większej liczby leków z grupy inhibitorów IL-1 jest zatem kluczowe w omawianej jednostce chorobowej i wciąż stanowi dużą niezaspokojoną potrzebę leczniczą. Warto zaznaczyć, że zgodnie ze stanowiskiem PTR, istnieje konieczność objęcia finansowaniem kanakinumabu, stanowiącego przedmiot niniejszej analizy. Według PTR dostęp do nowych substancji czynnych w chorobach reumatycznych, w tym uMIZS i AOSD umożliwi skuteczniejsze leczenie coraz większej liczby chorych oraz stworzy wielu chorym szansę na normalne życie bez aktywnej choroby i jej odległych skutków [PTR 2022c].

Pomimo znacznych postępów w zrozumieniu patogenezы AOSD nadal istnieje również niezaspokojona potrzeba medyczna związana zarówno z rozpoznawaniem choroby, jak i jej optymalnym leczeniem. Brakuje wiarygodnych danych epidemiologicznych na temat AOSD oraz MIZS, a rzeczywiste obciążenie chorobą jest trudne do oszacowania ze względu na brak krajowych rejestrów chorób i prospektywnych baz danych oraz dostępność głównie danych retrospektywnych. Co więcej, brakuje również badań oceniających bezpośrednio lub pośrednio koszty opieki zdrowotnej związane z AOSD. Według doniesień naukowych, przyszłe badania dotyczące AOSD powinny mieć na celu identyfikację i walidację narzędzi umożliwiających wczesne rozpoznanie choroby i optymalizację leczenia zapobiegającego przewlekłemu zapaleniu stawów, a w konsekwencji nieodwracalnemu uszkodzeniu stawów [Efthimiou 2021, Dąbkowska 2019, AOTMiT 2021].

Podsumowując, w świetle przedstawionych ograniczeń istnieje niezaspokojona potrzeba lecznicza polegająca na dostępie do szerszego wachlarza nowoczesnych terapii biologicznych/celowanych (w tym inhibitorów IL-1) u chorych z układowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów oraz chorobą Stilli w wieku dorosłym. Produkt leczniczy Ilaris® jako terapia odznaczająca się korzystnym profilem bezpieczeństwa oraz udowodnioną skutecznością stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę chorych w analizowanym wskazaniu.

## **METODYKA**

W analizie zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie w programie lekowym i wydawany będzie świadczeniobiorcy bezpłatnie. Uwzględniono ponadto finansowanie leku w oddzielnej grupie limitowej.

Biorąc pod uwagę obecną praktykę kliniczną, w analizie kanakinumab porównano z komparatorami wskazanymi w *Analizie problemu decyzyjnego*, tj. anakinrą, tocilizumabem oraz placebo.

Z uwagi na niewykazanie istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianą interwencją a anakinrą oraz tocilizumabem, zdecydowano o przeprowadzeniu analizy ekonomicznej techniką minimalizacji kosztów, polegającą na zestawieniu kosztów różniących dla ocenianej interwencji i komparatora przy braku różnic w wynikach zdrowotnych. Z kolei do oceny opłacalności stosowania kanakinumabu względem placebo wykonano analizę użyteczności kosztów. Jej wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności, w którym miarą

efektu zdrowotnego są lata życia skorygowane jego jakością. Oszacowanie efektów zdrowotnych badanych interwencji oparto na wynikach przeglądu systematycznego, przeprowadzonego w ramach *Analizy klinicznej*.

Należy podkreślić, iż nie zachodzą okoliczności opisane w art. 13. ust. 3. i 4. *Ustawy o refundacji* oraz w §5 ust. 6 pkt 2 i 3 *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań, Analiza kliniczna* zawiera randomizowane badania kliniczne dowodzące wyższości technologii wnioskowanej nad komparatorem (PLC).

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych opracowano modele Markowa. W modelach Markowa uwzględniono dane kosztowe oraz komparatory odpowiednie dla warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia. W modelach tych, w celu oceny obciążenia finansowego związanego z chorobą, uwzględniono wszystkie istotne kategorie kosztów (uwzględniono wyłącznie kategorie kosztów różniących): koszty leków, koszty związane z przepisaniem i podaniem leków, koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia w ramach programu lekowego, koszty wizyt ambulatoryjnych poza programem lekowym, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty leczenia zespołu aktywacji makrofagów, koszty procedury przeszczepienia szpiku kostnego. Ponadto, w obliczeniach uwzględniono założenia proponowanej przez Podmiot odpowiedzialny umowy podziału ryzyka. W związku z tym wyniki zaprezentowano w wariancie uwzględniającym i nieuwzględniającym proponowaną umowę podziału ryzyka.

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnik publiczny) oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (pacjent) w dożywotnim horyzoncie czasowym w przypadku porównania kanakinumabu z placebo dla chorych na AOSD oraz w 10-letnim horyzoncie, aż do osiągnięcia pełnoletności w przypadku chorych na uMIZS. Dla porównania kanakinumabu z anakinrą i tocilizumabem w przypadku chorych na AOSD i uMIZS przyjęto 2-letni horyzont czasowy.

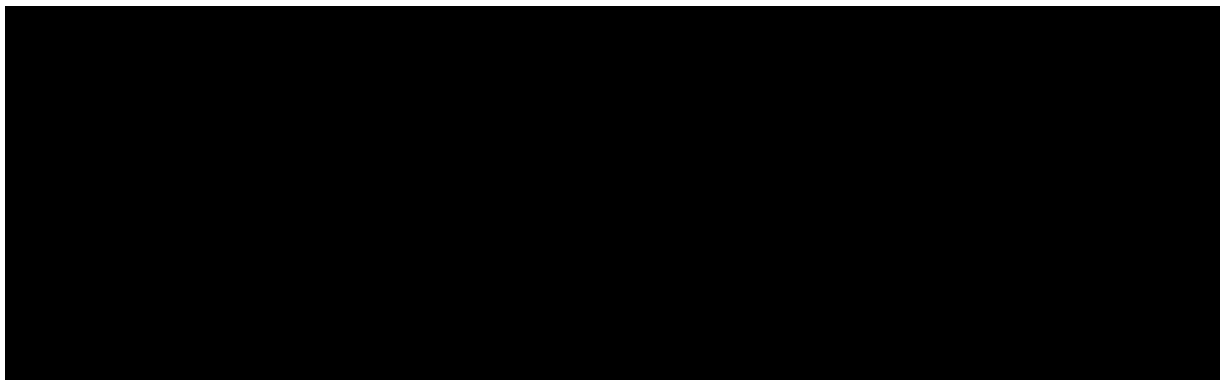
W ramach analizy przeprowadzono analizę wrażliwości w zakresie parametrów związanych z największym błędem oszacowania lub największą niepewnością.

## WYNIKI

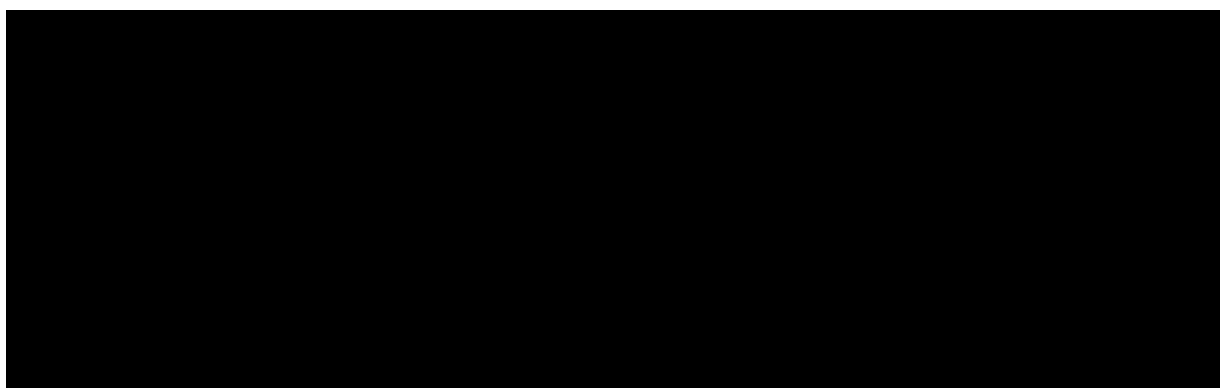
### Podstawowe wyniki analizy ekonomicznej (CMA) dla KAN vs ANA

#### Wyniki analizy ekonomicznej z uwzględnieniem RSS

##### AOSD



##### uMIZS



#### Wyniki analizy ekonomicznej bez uwzględnienia RSS

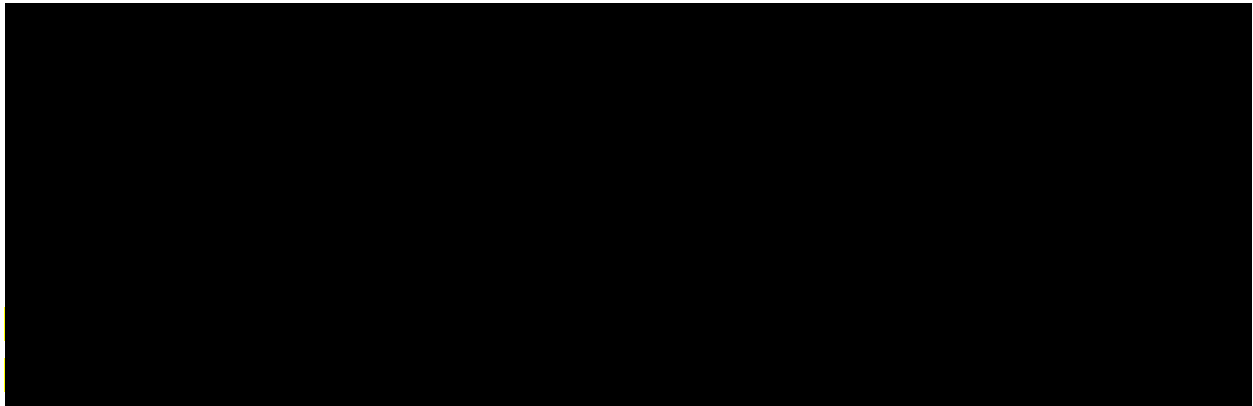
##### AOSD

Kategoria wynikowa	KAN	ANA	Wartość inkrementalna
<b>Koszty różniące (PLN)</b>			
Całkowity koszt różniący w perspektywie płatnika publicznego/wspólnej	2 336 080,34	159 160,84	2 176 919,50
<b>Cena zrównująca koszty terapii (PLN)</b>			
Cena zbytu netto leku Ilaris® zrównująca koszty terapii w perspektywie płatnika publicznego/wspólnej	3 329,62		

uMIZS

Kategoria wynikowa	KAN	ANA	Wartość inkrementalna
<b>Koszty różniące (PLN)</b>			
Całkowity koszt różniący w perspektywie płatnika publicznego/wspólnej	839 935,53	122 306,68	717 628,85
<b>Cena zrównująca koszty terapii (PLN)</b>			
Cena zbytu netto leku Ilaris® zrównująca koszty terapii w perspektywie płatnika publicznego/wspólnej	7 085,94		

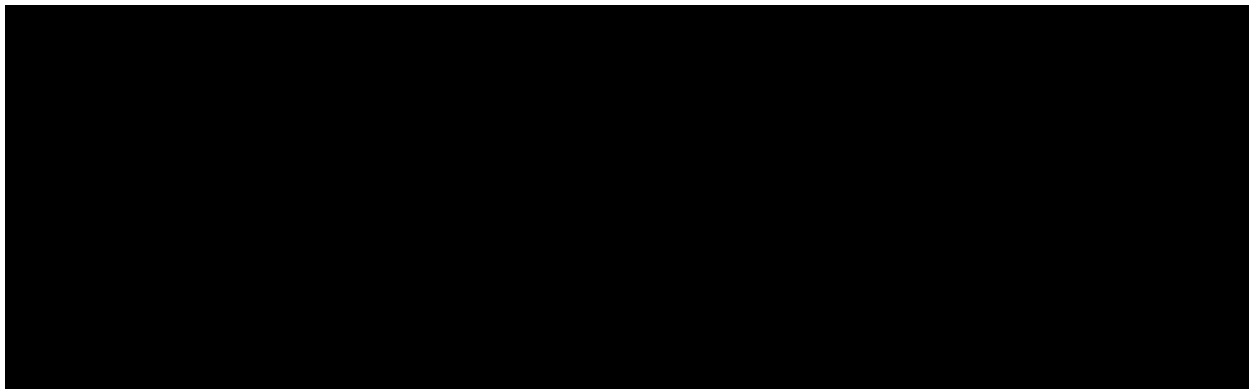
Wyniki przeprowadzonej jednokierunkowej analizy wrażliwości wskazują, że największy wpływ (zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i z perspektywy wspólnej) na wyniki porównania kanakinumabu z anakinrą mają następujące parametry:



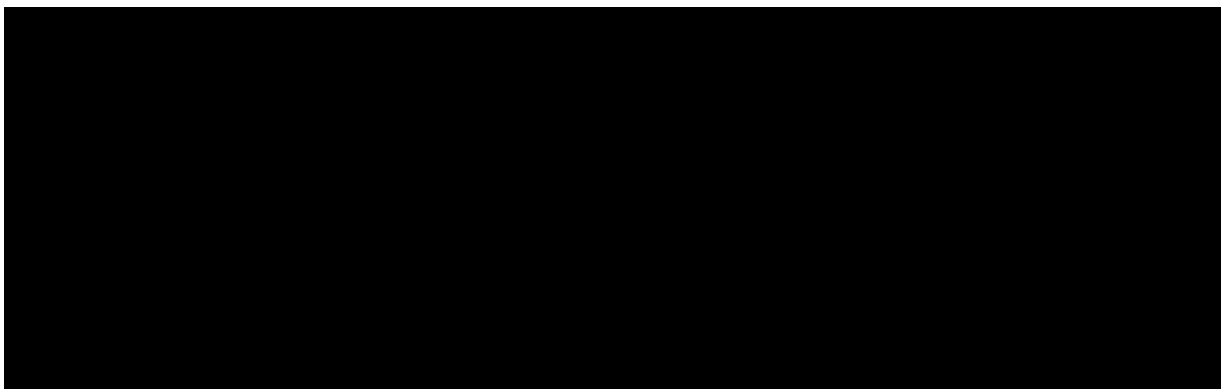
**Podstawowe wyniki analizy ekonomicznej (CMA) dla KAN vs TOC**

Wyniki analizy ekonomicznej z uwzględnieniem RSS

AOSD



uMIZS



Wyniki analizy ekonomicznej bez uwzględnienia RSS

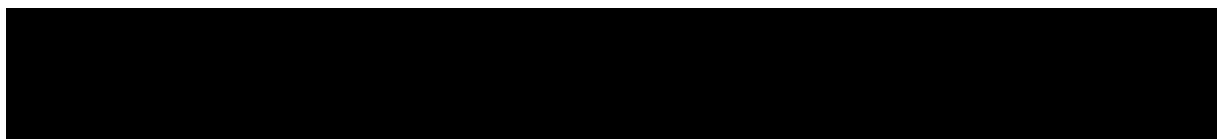
AOSD

Kategoria wynikowa	KAN	TOC	Wartość inkrementalna
<b>Koszty różniące (PLN)</b>			
Całkowity koszt różniący w perspektywie płatnika publicznego/wspólnej	2 336 080,34	56 501,93	2 279 578,41
<b>Cena zrównująca koszty terapii (PLN)</b>			
Cena zbytu netto leku Ilaris® zrównująca koszty terapii w perspektywie płatnika publicznego/wspólnej	1 132,04		

uMIZS

Kategoria wynikowa	KAN	TOC	Wartość inkrementalna
<b>Koszty różniące (PLN)</b>			
Całkowity koszt różniący w perspektywie płatnika publicznego/wspólnej	839 935,53	80 548,89	759 386,64
<b>Cena zrównująca koszty terapii (PLN)</b>			
Cena zbytu netto leku Ilaris® zrównująca koszty terapii w perspektywie płatnika publicznego/wspólnej	4 592,89		

Wyniki przeprowadzonej jednokierunkowej analizy wrażliwości wskazują, że największy wpływ (zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i z perspektywy wspólnej) na wyniki porównania kanakinumabu z toczilizumabem mają następujące parametry:





---

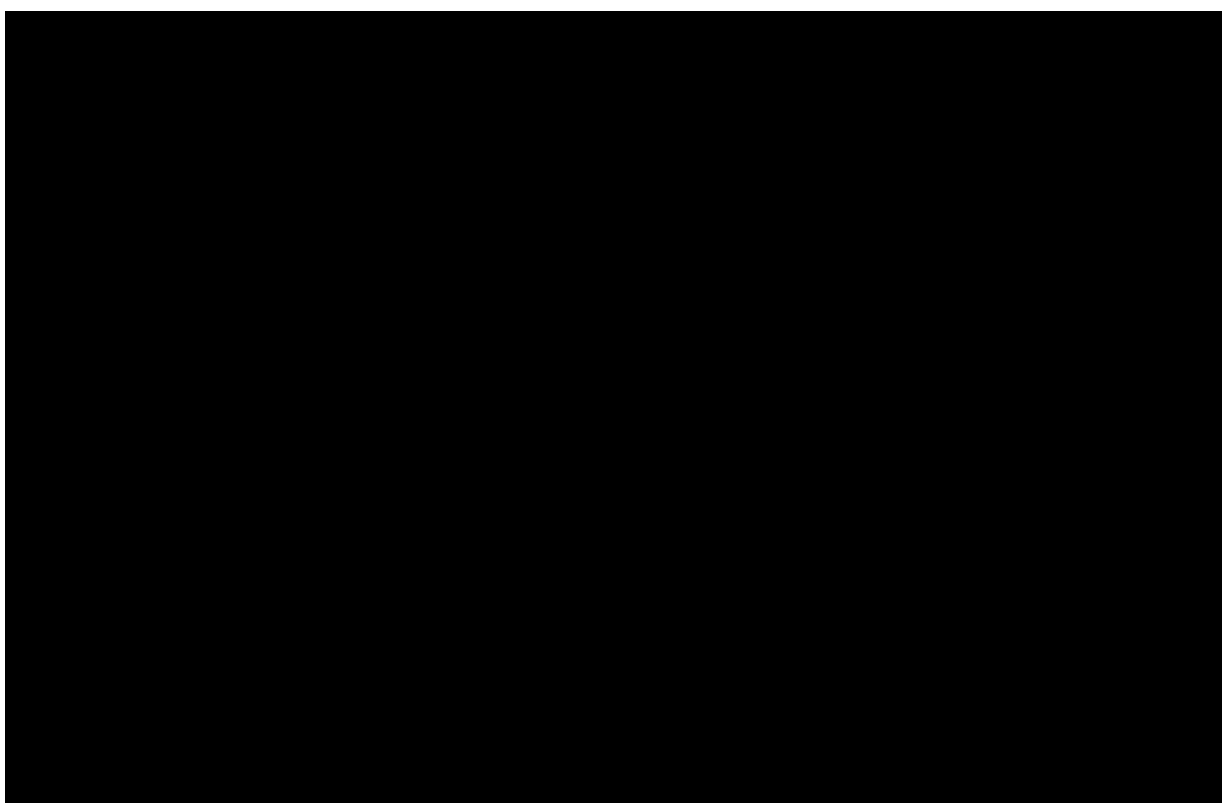
## Podstawowe wyniki analizy ekonomicznej (CUA) dla KAN vs PLC

### Wyniki analizy ekonomicznej z uwzględnieniem RSS

#### AOSD

#### uMIZS

---



Wyniki analizy ekonomicznej bez uwzględnienia RSS

AOSD

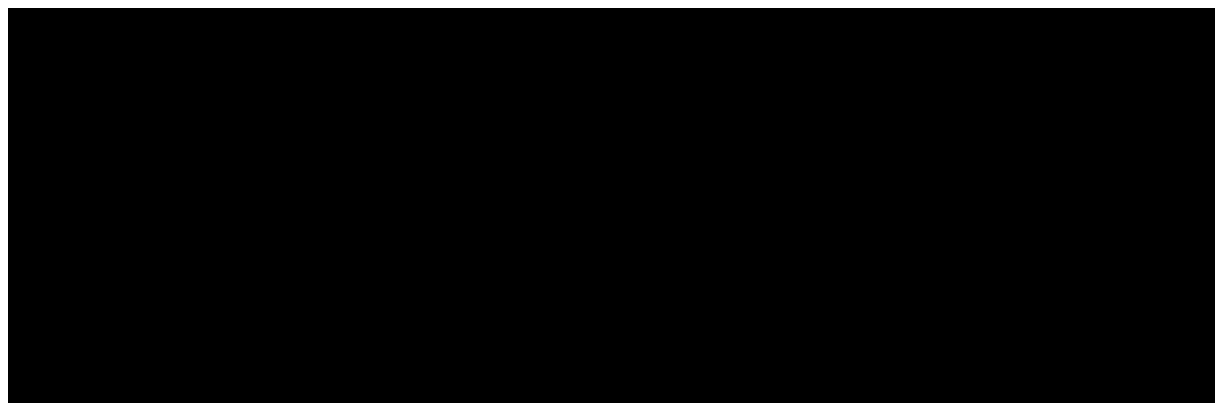
Kategoria wynikowa	KAN	PLC	Wartość inkrementalna
<b>Wynik zdrowotny</b>			
Całkowita wartość QALY	9,19	7,69	1,50
<b>Koszty różniące (PLN)</b>			
Całkowity koszt różniący w perspektywie płatnika publicznego	12 292 742,42	102 901,79	12 189 840,64
Całkowity koszt różniący w perspektywie wspólnej	12 299 619,49	107 051,81	12 192 567,69
<b>ICUR</b>			
Inkrementalny współczynnik kosztów do wyników zdrowotnych w perspektywie płatnika publicznego	8 132 644,38		
Inkrementalny współczynnik kosztów do wyników zdrowotnych w perspektywie wspólnej	8 134 463,78		
<b>Cena progowa (PLN)</b>			
Progowa cena zbytu netto leku Ilaris® w perspektywie płatnika publicznego	1 099,27		

Kategoria wynikowa	KAN	PLC	Wartość inkrementalna
Progowa cena zbytu netto leku Ilaris® w perspektywie wspólnej		1 088,09	

### uMIZS

Kategoria wynikowa	KAN	PLC	Wartość inkrementalna
<b>Wynik zdrowotny</b>			
Całkowita wartość QALY	4,47	3,72	0,75
<b>Koszty różniące (PLN)</b>			
Całkowity koszt różniący w perspektywie płatnika publicznego	3 912 075,30	48 498,93	3 863 576,37
Całkowity koszt różniący w perspektywie wspólnej	3 916 017,63	50 407,10	3 865 610,53
<b>ICUR</b>			
Inkrementalny współczynnik kosztów do wyników zdrowotnych w perspektywie płatnika publicznego		5 140 828,93	
Inkrementalny współczynnik kosztów do wyników zdrowotnych w perspektywie wspólnej		5 143 535,55	
<b>Cena progowa (PLN)</b>			
Progowa cena zbytu netto leku Ilaris® w perspektywie płatnika publicznego		1 668,21	
Progowa cena zbytu netto leku Ilaris® w perspektywie wspólnej		1 641,83	

Wyniki przeprowadzonej jednokierunkowej analizy wrażliwości wskazują, że największy wpływ (zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i z perspektywy wspólnej) na wyniki porównania kanakinumabu z placebo mają następujące parametry:



## PODSUMOWANIE I WNIOSKI

Zastosowanie kanakinumabu związane jest z konkretnymi i istotnymi korzyściami zdrowotnymi, które obejmują wygenerowanie dodatkowych lat życia skorygowanych o jakość.

Lek Ilaris® charakteryzuje się 28-krotnie mniejszą częstotliwością podawania niż anakinra oraz placebo (dotyczy chorych na AOSD oraz uMIZS), 4-krotnie mniejszą częstotliwością podawania niż tocilizumab w postaci podskórnej (dotyczy chorych na AOSD) oraz 2-krotnie mniejszą częstotliwością podawania niż tocilizumab w postaci dożyłnej (dotyczy chorych na uMIZS). Mniejsza częstotliwość podawania kanakinumabu w porównaniu do komparatorów będzie mieć wpływ na lepsze samopoczucie oraz wygodę chorych.

Biorąc pod uwagę ultra-rzadkie wskazanie do stosowania leku Ilaris®, wagę problemu zdrowotnego oraz udowodnioną skuteczność leczenia produktem Ilaris®, finansowanie kanakinumabu z budżetu płatnika publicznego należy uznać za zasadne. Dodatkowo mając na uwadze racjonalizację środków w ochronie zdrowia oraz wychodząc naprzeciw oczekiwaniom Ministerstwa Zdrowia oraz Narodowego Funduszu Zdrowia w zakresie refundacji leków, Wnioskodawca proponuje zawarcie umowy podziału ryzyka (RSS).

Finansowanie kanakinumabu u pacjentów we wnioskowanym wskazaniu przyczyni się do wprowadzenia nowego standardu postępowania terapeutycznego w leczeniu czynnej postaci choroby Stilla oraz przyczyni się do poprawy diagnostyki i leczenia chorób rzadkich w Polsce, co jest jednym z priorytetów zdrowotnych Ministerstwa Zdrowia.

## 1. Cel i zakres analizy ekonomicznej

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce kanakinumabu (Ilaris®) w leczeniu czynnej postaci choroby Stilla, w tym:

- ⊕ choroby Stilla z początkiem w wieku dorosłym (AOSD) oraz
- ⊕ układowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (uMIZS)

u chorych w wieku 2 lat i starszych, u których nie uzyskano wystarczającej odpowiedzi na wcześniejsze leczenie NLPZ i kortykosteroidami o działaniu układowym.

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

POPULACJA	<p>Wnioskowane wskazanie obejmuje czynną postać <b>choroby Stilla</b>, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ chorobę Stilla z początkiem w wieku dorosłym (<b>AOSD</b>) oraz</li> <li>⊕ układowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (<b>uMIZS</b>)</li> </ul> <p>u chorych w wieku 2 lat i starszych, u których nie uzyskano wystarczającej odpowiedzi na wcześniejsze leczenie NLPZ i kortykosteroidami o działaniu układowym.</p>
INTERWENCJA	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ Kanakinumab (KAN)</li> </ul>
KOMPARATORZY	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ Anakinra (ANA),</li> <li>⊕ Tocilizumab (TOC),</li> <li>⊕ Placebo (PLC).</li> </ul>
WYNIKI	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ koszty interwencji medycznych wyrażone w polskich złotych (PLN)</li> <li>⊕ efekty zdrowotne mierzono za pomocą               <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ odpowiedź na leczenie,</li> <li>⊕ lata życia skorygowane o jakość.</li> </ul> </li> </ul>

---

Analiza ekonomiczna została oparta na wynikach przeglądu systematycznego, dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych interwencji w leczeniu czynnej postaci choroby Stilli [*Analiza kliniczna*].

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów oraz pełną charakterystykę ocenianych interwencji przedstawiono w *Analizie problemu decyzyjnego* i *Analizie klinicznej*.

---

## 2. Strategia analityczna

Analiza ekonomiczna opiera się na wykonanych od podstaw modelach (modele wykonane *de novo*), w których uwzględniono wyniki porównania bezpośredniego dla kanakinumabu względem placebo, stosowanych w Polsce w leczeniu czynnej postaci choroby Stilla. Za miarę korzyści zdrowotnych w modelach przyjęto: lata życia skorygowane jakością (QALY). [REDACTED]

[REDACTED] Obliczenia oparto na badaniach odnalezionych w ramach *Analizy klinicznej* oraz badaniach odnalezionych w przeglądzie do jakości życia.

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

---

### 3. Perspektywa

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, jakie muszą spełniać analizy ekonomiczne, analiza została przeprowadzona w dwóch wariantach:

- ⊕ z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (zgodnie z art. 14 *Ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej* jest nim płatnik publiczny, czyli Narodowy Fundusz Zdrowia);
  - ⊕ z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (tj. pacjenta).
-



## 4. Technika analityczna

Z uwagi na wykazane istotne statystycznie różnice pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego a placebo<sup>1</sup> oraz możliwość wyrażenia wyników zdrowotnych porównywanych terapii w latach życia skorygowanych o jakość (QALY) w analizie ekonomicznej zastosowana została technika analityczna **kosztów-użyteczności** (CUA). W ramach analizy oszacowano inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR), tj. oszacowano koszt uzyskania dodatkowego roku skorygowanego o jakość (PLN/QALY).

Ze względu na wykazanie w ramach *Analizy klinicznej* podobnej skuteczności między KAN a ANA oraz KAN a TOC w przypadku powyższych porównań zastosowano technikę analityczną **minimalizacji kosztów** (CMA) polegającą na zestawieniu kosztów różniących dla ocenianej interwencji i komparatora.

Przyjęcie takiego podejścia analitycznego należy uznać za zgodne ze sposobem postępowania wskazanym w *Ustawie o refundacji* oraz *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań*.

Ponadto zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* opracowano analizę **kosztów i konsekwencji** (CCA).

Należy podkreślić, iż nie zachodzą okoliczności opisane w art. 13. ust. 3. i 4. *Ustawy o refundacji* oraz w §5 ust. 6 pkt 2 i 3 *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań*, *Analiza kliniczna* zawiera randomizowane badania kliniczne dowodzące wyższości technologii wnioskowanej nad komparatorem (PLC).

Wybór techniki analitycznej determinuje sposób kalkulacji ceny progowej. W przypadku analizy CUA cena progowa oznacza taką cenę zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w wyniku zastąpienia technologii opcjonalnych wnioskowaną, jest równy wysokości progu określonego na podstawie *Ustawy o refundacji*. Próg ten (nazywany dalej zamiennie progiem opłacalności) zdefiniowano jako trzykrotność Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca (w rozumieniu *Ustawy o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto*). Określono, że zgodnie z

---

<sup>1</sup> Grupa PLC z badań dla kanakinumabu jest utożsamiana z leczeniem standardowym, ponieważ w badaniach dla kanakinumabu dopuszczalne było jednoczesne stosowanie GKS i/lub MTX i/lub NLPZ.

---

Obwieszczeniem Prezesa GUS PKB per capita wyniosło w Polsce 63 460 PLN, a tym samym wysokość progu opłacalności wynosi w Polsce obecnie **190 380 PLN**.

W przypadku analizy CMA cena zrównująca koszty terapii oznacza taką cenę zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero.

## 5. Modelowanie

W celu porównania opłacalności stosowania KAN vs ANA, KAN vs TOC, KAN vs PLC w rozpatrywanym wskazaniu skonstruowano modele Markowa. Na podstawie danych z badań włączonych do *Analizy klinicznej* stwierdzono, że zarówno prawdopodobieństwo progresji choroby oraz prawdopodobieństwo śmierci chorego nie są stałe w czasie. W obliczu tego faktu uznano, że znacznie bardziej wiarygodnym będzie wykorzystanie modeli niejednorodnych, a więc takich, w których macierz prawdopodobieństw przejścia nie jest stała, lecz zależy od czasu jaki minął od rozpoczęcia leczenia chorego.

### 5.1. Struktura modeli

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

Modele wykonano w dożywotnim horyzoncie czasowym w przypadku porównania kanakinumabu z placebo dla chorych na AOSD oraz w 10-letnim horyzoncie, aż do osiągnięcia pełnoletności w przypadku chorych na uMIZS. Dla porównania kanakinumabu z anakinrą i tocilizumabem w przypadku chorych na AOSD i uMIZS przyjęto 2-letni horyzont czasowy.

Do wykonania modeli wykorzystano program MS Excel.

Populacja chorych AOSD w modelu odzwierciedla kohortę z badania klinicznego *CONSIDER* (Kedor 2020), w którym porównywano skuteczność stosowania kanakinumabu oraz placebo w populacji chorych na AOSD. Średni wiek wejściowy w modelu to 40,80 lat (średnia wieku ważona liczbą chorych w poszczególnych ramionach leczenia). W modelu uwzględniono także odsetki chorych ze względu na płeć, gdzie odsetek kobiet wyniósł 65,71%, w celu uzyskania informacji na temat ogólnej śmiertelności. Na podstawie *NICE TA685* określono średnie wartości parametrów związanych z masą ciała na poziomie 75,00 kg, w celu uzyskania informacji na temat kosztów stosowania poszczególnych terapii.

Początkową charakterystykę chorych na AOSD w analizie podstawowej i wrażliwości przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 1.**  
**Początkowa charakterystyka chorych na AOSD w modelu**

Parametr	Wartość w analizie wrażliwości – wariant podstawowy	Źródło
Wiek początkowy (lata)	40,80	Badanie CONSIDER
Odsetek płci żeńskiej	65,71%	Badanie CONSIDER
Średnia masa ciała (kg)	75,00	NICE TA685

Populacja chorych na uMIZS w modelu odzwierciedla kohortę z badania klinicznego *β-SPECIFIC 1* (Ruperto 2012), w którym porównywano skuteczność stosowania kanakinumabu oraz placebo w populacji chorych na uMIZS. Średni wiek wejściowy w modelu to 8,49 lat (średnia wieku ważona liczbą chorych w poszczególnych ramionach leczenia). W modelu uwzględniono także odsetki chorych ze względu na płeć, gdzie odsetek kobiet wyniósł 59,52%, w celu uzyskania informacji na temat ogólnej śmiertelności.

Początkową charakterystykę chorych na uMIZS w analizie podstawowej i wrażliwości przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 2.**  
**Początkowa charakterystyka chorych na uMIZS w modelu**

Parametr	Wartość w analizie wrażliwości – wariant podstawowy	Źródło
Wiek początkowy (lata)	8,49	Badanie <i>β-SPECIFIC 1</i>
Odsetek płci żeńskiej	59,52%	Badanie <i>β-SPECIFIC 1</i>

Na podstawie danych z raportu *AE Kineret 2021* określono masę ciała oraz powierzchnię ciała chorych na uMIZS w zależności od wieku, w celu uzyskania informacji na temat kosztów stosowania poszczególnych terapii. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 3.**  
**Masa oraz powierzchnia ciała chorych na uMIZS w zależności od wieku**

Wiek chorych	Masa ciała (kg)	Powierzchnia ciała (m <sup>2</sup> )	Źródło
8	25,00	0,92	AE Kineret 2021
9	27,50	0,99	
10	31,00	1,07	

Wiek chorych	Masa ciała (kg)	Powierzchnia ciała (m <sup>2</sup> )	Źródło
11	34,75	1,15	
12	39,25	1,25	
13	44,50	1,36	
14	49,00	1,46	
15	52,00	1,52	
16	55,75	1,59	
17	59,50	1,66	
18	62,50	1,71	
19	65,50	1,77	
20	68,50	1,82	

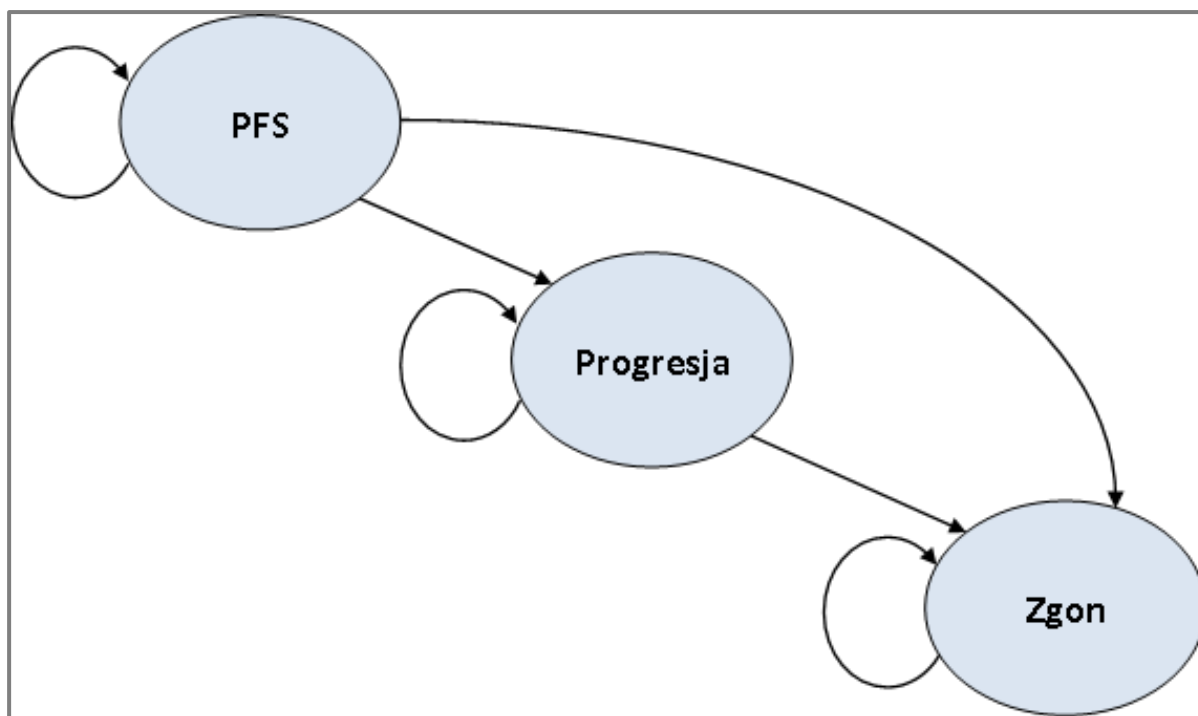
W każdym z modeli uwzględniono trzy stany<sup>2</sup>:

1. brak progresji choroby utożsamiany z brakiem zaostrzenia choroby (PFS),
2. progresja choroby utożsamiana z zaostrzeniem choroby (PROG),
3. zgon (ZGON).

Zmiana pomiędzy stanami zachodzić mogła w cyklach 3-miesięcznych (co odpowiada długości jednego cyklu w każdym z modeli) w dożywotnim horyzoncie czasowym w przypadku porównania kanakinumabu z placebo dla chorych na AOSD oraz w 10-letnim horyzoncie w przypadku chorych na uMIZS. Dla porównania kanakinumabu z anakinrą i tocilizumabem w przypadku chorych na AOSD i uMIZS zmiana pomiędzy stanami również zachodzić mogła w cyklach 3-miesięcznych, jednakże w 2-letnim horyzoncie czasowym. Zdarzenia, takie jak progresja choroby albo zgon, mogły nastąpić w dowolnym momencie poza końcem cyklu. Aby to uwzględnić, zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT*, w obu modelach zastosowano korektę połowy cyklu. Każdorazowo wyznaczano liczbę chorych na początku danego cyklu i po jego zakończeniu oraz wyznaczono średnią liczbę tych chorych. Korekta polegała na uwzględnieniu kosztu i jakości życia nie dla liczby chorych na początku danego cyklu a dla obliczonej średniej.

Możliwe przejścia chorych pomiędzy stanami prezentuje rysunek poniżej.

**Rysunek 1.**  
**Struktura modeli uwzględnionych w analizie ekonomicznej**



Poniżej przedstawiono opis poszczególnych stanów uwzględnionych w modelach.

Stanem początkowym, czyli stanem, w którym chory pojawia się w modelach, jest stan PFS. W stanie PFS chory może pozostać do momentu wystąpienia progresji choroby (wówczas przechodzi do stanu PROG) lub do śmierci (wówczas przechodzi do stanu ZGON).

Stan PROG jest stanem przejściowym. Stan przejściowy to taki stan, do którego chory może trafić, ale nie musi. Chory może trafić do stanu PROG ze stanu PFS. W stanie PROG chory otrzymuje leczenie w postaci prednizolonu i pozostaje w tym stanie do śmierci (stan ZGON).

Stanem końcowym w modelach jest stan ZGON. Stan końcowy jest stanem pochłaniającym. Oznacza to, że chory nie ma możliwości przejścia z tego stanu do innego. Do stanu tego mogą przejść chorzy ze wszystkich innych stanów, tj. ze stanów PFS oraz PROG.

W analizie uwzględniono, że miarą efektu zdrowotnego są lata życia skorygowane o jakość (QALY). Jakość życia chorych w poszczególnych stanach przedstawiono w rozdziale 5.3.

W kolejnym podrozdziale opisano sposób obliczenia prawdopodobieństw przejścia pomiędzy uwzględnionymi stanami.

## 5.2. Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelach

Pierwszorzędownym punktem końcowym etapu II w badaniu  $\beta$ -SPECIFIC 2 (Ruperto 2012) było porównanie czasu do zaostrzenia choroby u chorych w grupie KAN i PLC. W modelach, został on wykorzystany do określenia czasu przejścia między stanem PFS a stanem PROG. Dane KM z badania  $\beta$ -SPECIFIC 2 zostały wykorzystane do modelowania parametrycznych krzywych PFS: wykładniczej, Weibulla, log-normalnej, log-logistycznej, Gamma i Gomperta.

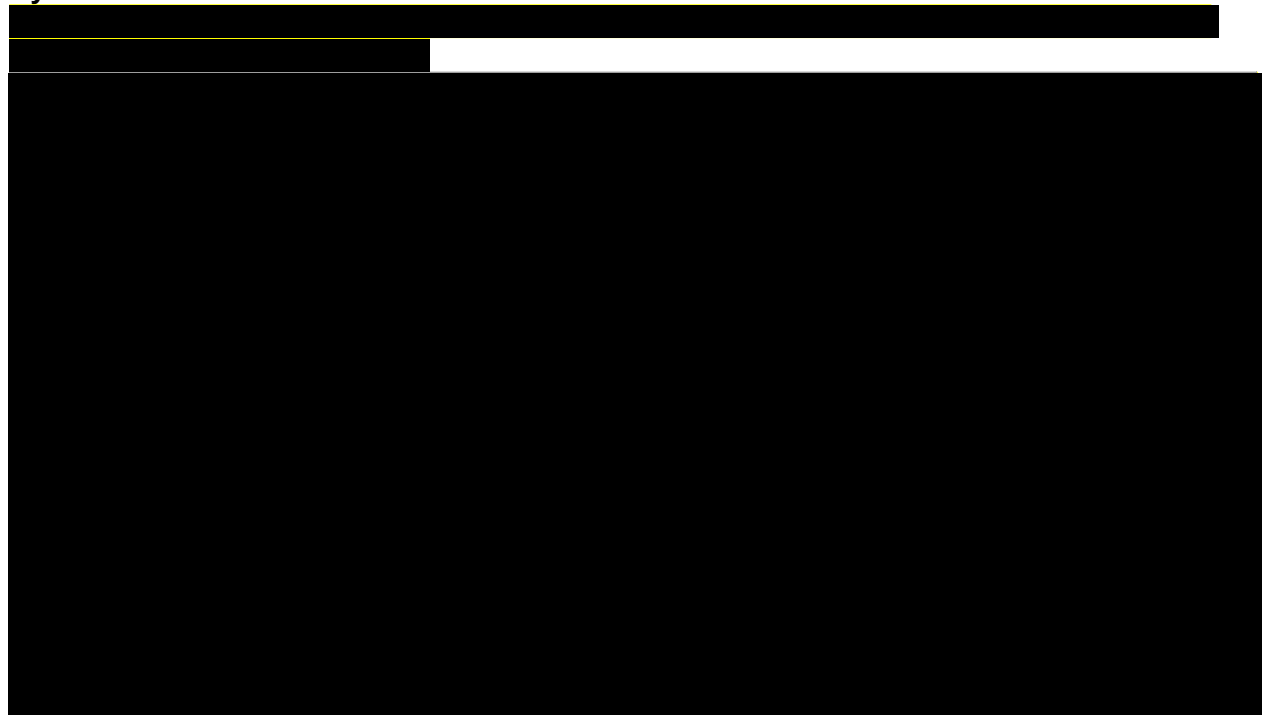


Na poniższym wykresie zaprezentowano krzywą KM dla punktu końcowego czas do zaostrzenia choroby z podziałem na ramię leczenia KAN oraz PLC.





**Rysunek 3.**



**Rysunek 4.**

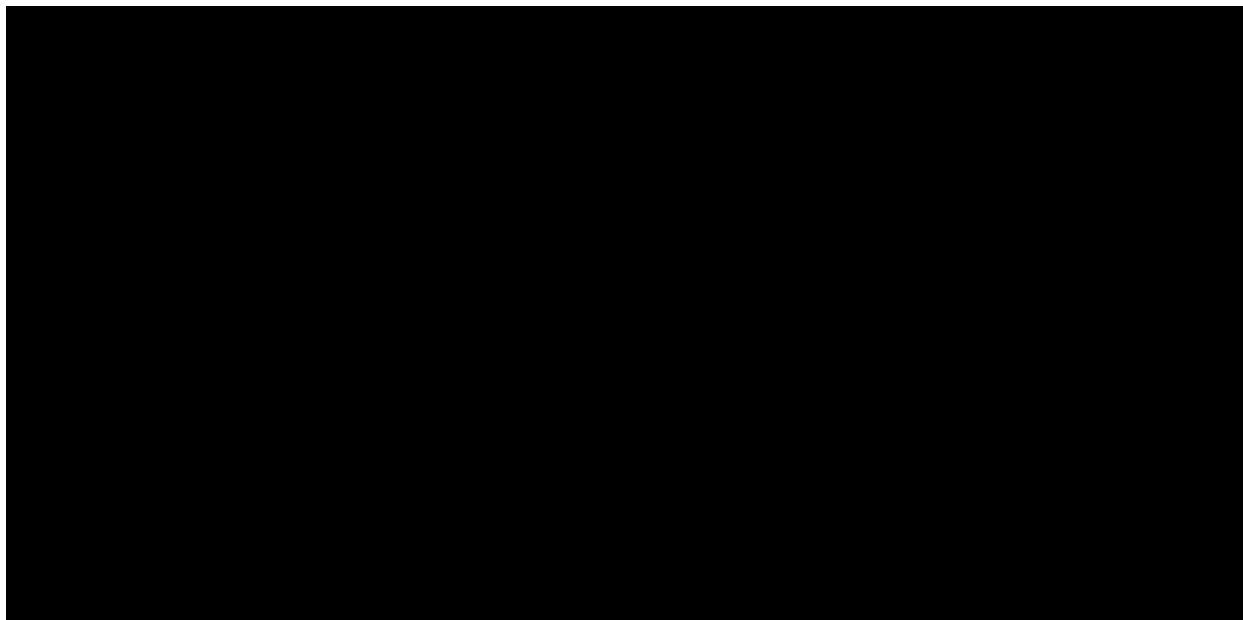


[Redacted text block]

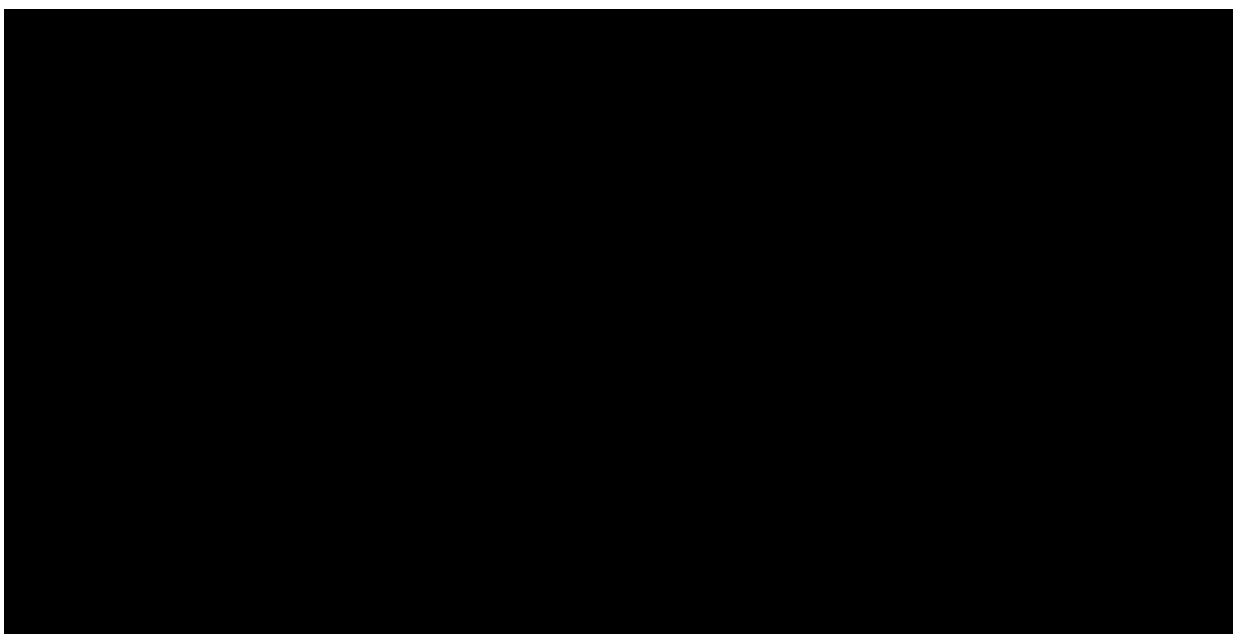
**Tabela 4.**

[Redacted table content]

**Rysunek 5.**



**Rysunek 6.**



[Redacted text block]

**Tabela 5.**

[Redacted table content]

Dodatkowo w niniejszej analizie uwzględniono możliwość wystąpienia zespołu aktywacji makrofagów (MAS) wśród wszystkich chorych, tj. zarówno wśród chorych znajdujących się w stanie PFS jak i PROG. Na podstawie publikacji *Grom 2016* określono, iż prawdopodobieństwo wystąpienia MAS wynosi 0,7% (2,8/100/4) na cykl. Ponadto wśród chorych u których nastąpiła progresja (chorzy znajdujący się w stanie PROG) może wystąpić konieczność przeszczepienia szpiku kostnego (BMT). Na podstawie raportu *NICE TA685* określono, iż prawdopodobieństwo wykonania transplantacji szpiku wynosi 0,25% (1/100/4) na cykl.

Prawdopodobieństwa przejść do stanu ZGON szczegółowo opisano w rozdziale 5.4.

### 5.3. Jakość życia w modelach

Stany uwzględnione w wykorzystanych w analizie modelach Markowa wskazano w rozdziale 5.1. Dla poszczególnych stanów konieczne było określenie jakości życia chorych, w związku

z koniecznością wyrażenia efektów zdrowotnych w postaci lat życia skorygowanych o jakość (na podstawie *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań*).

Preferowaną przez AOTMiT (*Wytyczne AOTMiT*) oraz NICE (*NICE technology appraisals*) skalą oceny jakości życia jest kwestionariusz EQ-5D (europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 wymiarach). EQ-5D jest kwestionariuszem do oceny jakości życia w dwóch częściach: opisowej i liczbowej (EQ-VAS). Część opisowa zawiera 5 kategorii: mobilność, samoopieka, aktywności dnia codziennego, ból/dyskomfort, niepokój/depresja. W ramach każdej z kategorii na pytanie można odpowiedzieć: brak problemów, niewielkie problemy, ciężkie problemy. Stan zdrowia definiowany jest jako kombinacja wyników uzyskanych w poszczególnych kategoriach.

W związku z powyższym, w analizie brano pod uwagę przede wszystkim jakość życia chorych mierzoną za pomocą EQ-5D. W analizie uwzględniono trzy stany: PFS, PROG oraz ZGON.

Użyteczność poszczególnych stanów zdrowia uwzględnionych w modelach określono na podstawie użyteczności zmapowanych z kwestionariusza CHAQ na kwestionariusz EQ-5D na podstawie algorytmu opisanego w raporcie *NICE TA238* (funkcja kwadratowa). [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] W przypadku wystąpienia zgonu w analizie przyjęto zerową jakość życia chorych.

**Tabela 6.**  
**Wartości użyteczności uzyskane przy pomocy kwestionariusza EQ-5D przyjęte dla poszczególnych stanów zdrowia w modelach**

Stan zdrowia	Użyteczność	Źródło
Analiza podstawowa (AOSD i uMIZS)		
PFS	0,605	Algorytm szacowania użyteczności: funkcja kwadratowa na podstawie raportu <i>NICE TA238</i>
PROG	0,415	

[REDACTED]

Stan zdrowia	Użyteczność	Źródło

Wartości użyteczności oraz uzasadnienie ich wyboru do analizy podstawowej i testowania w analizie wrażliwości przedstawiono w rozdziale 7.

Zgodnie z opinią ekspercką przedstawioną w *AWA Hyrimoz* w zapaleniu stawów obwodowych alternatywnie zamiennie stosowane są kryteria ACR50 oraz DAS 28 <5,1. W związku z tym przyjęto, że we wnioskowanej populacji osiągnięcie odpowiedzi na leczenie wg kryterium ACR50 jest porównywalne z osiągnięciem co najmniej umiarkowanej aktywności choroby mierzonej wskaźnikiem DAS 28, co utożsamiać można z brakiem zaostrzenia choroby. Dlatego też użyteczność chorych w stanie PFS w analizie podstawowej przyjęto na podstawie wartości jakości życia dla stanu zdrowia odpowiadającego ACR50. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 7.**  
**Wartości użyteczności w stanie PFS w zależności od stopnia odpowiedzi na leczenie według kryteriów ACR**

Stopień odpowiedzi na leczenie według ACR	Wartość użyteczności (chorzy na AOSD i uMIZS)
ACR50 – analiza podstawowa	0,605

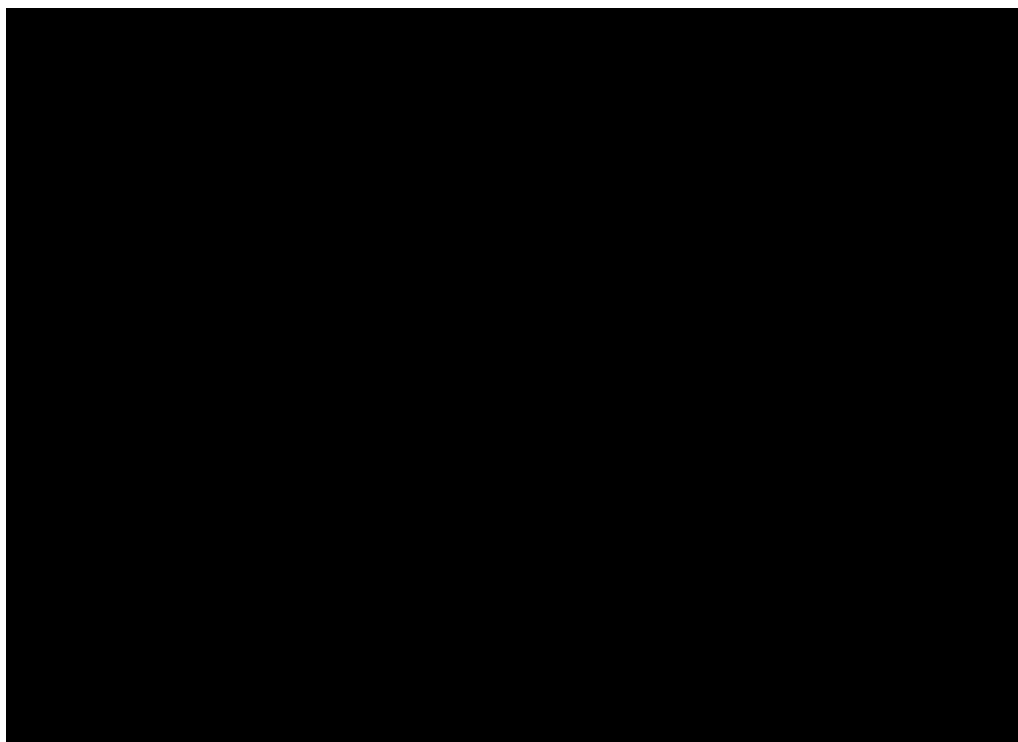
W analizie podstawowej uwzględniono współczynnik korygujący użyteczność chorych w zależności od wieku. W celu oszacowania współczynników korygujących wykorzystano dane z publikacji *Golicki 2021*. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 8.**  
**Wartość jakości życia populacji generalnej w Polsce według podziału na grupy wiekowe**

Metoda pomiaru jakości życia	Grupa wieku	Średnia wieku	Waga użyteczności	Liczebność próby w badaniu	Źródło
EQ-5D-5L	0	0,0	1,000	n/d	Założenie
	18-24	21,0	0,983	456	<i>Golicki 2021</i>
	25-34	29,5	0,975	617	
	35-44	39,5	0,967	654	
	45-54	49,5	0,935	612	
	55-64	59,5	0,900	797	
	65-74	69,5	0,860	525	
	≥75	87,5	0,760	302	

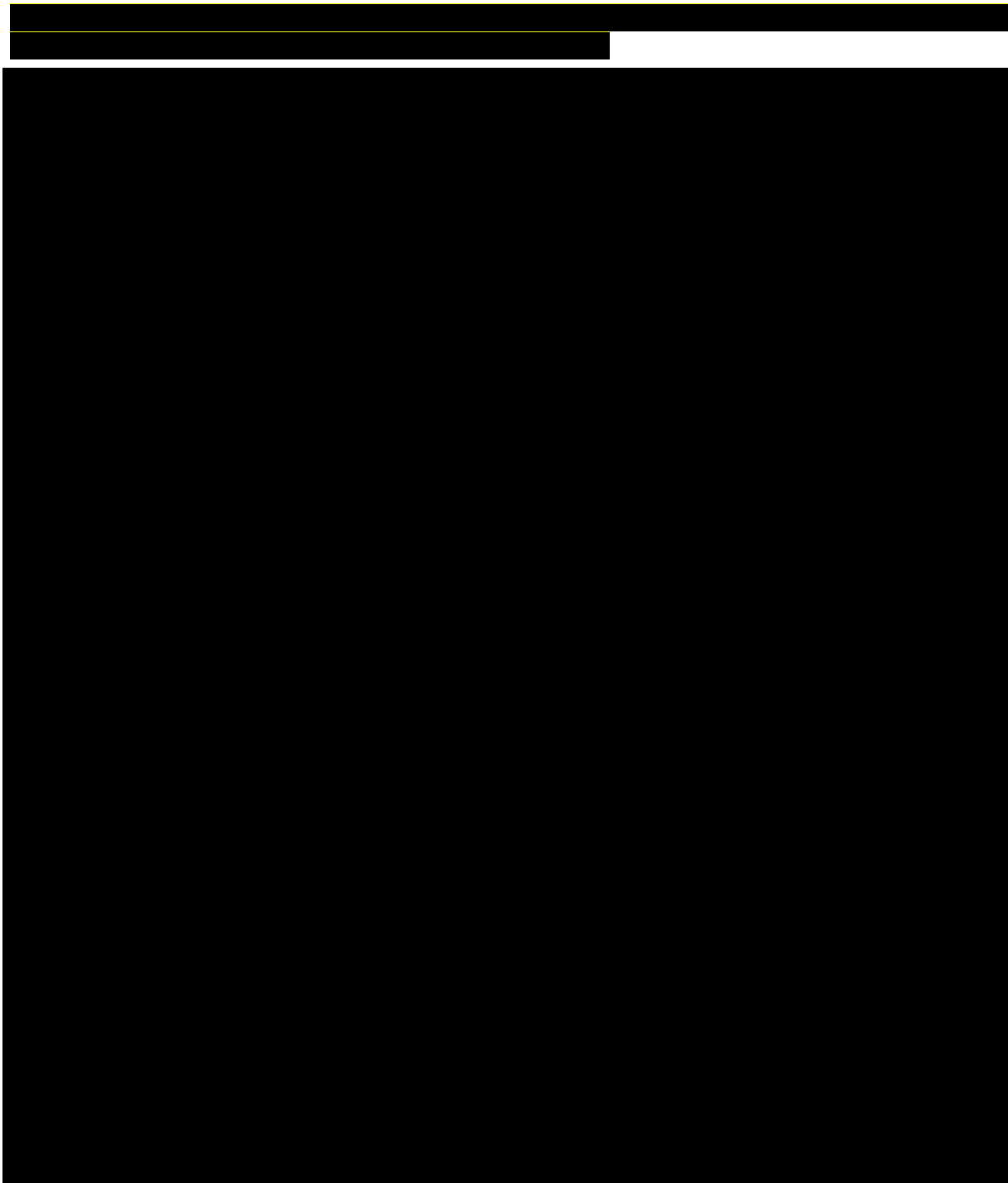
Graficzną prezentację powyższej tabeli wraz z ekstrapolacją do 100 lat przedstawiono poniżej.

**Rysunek 7.**

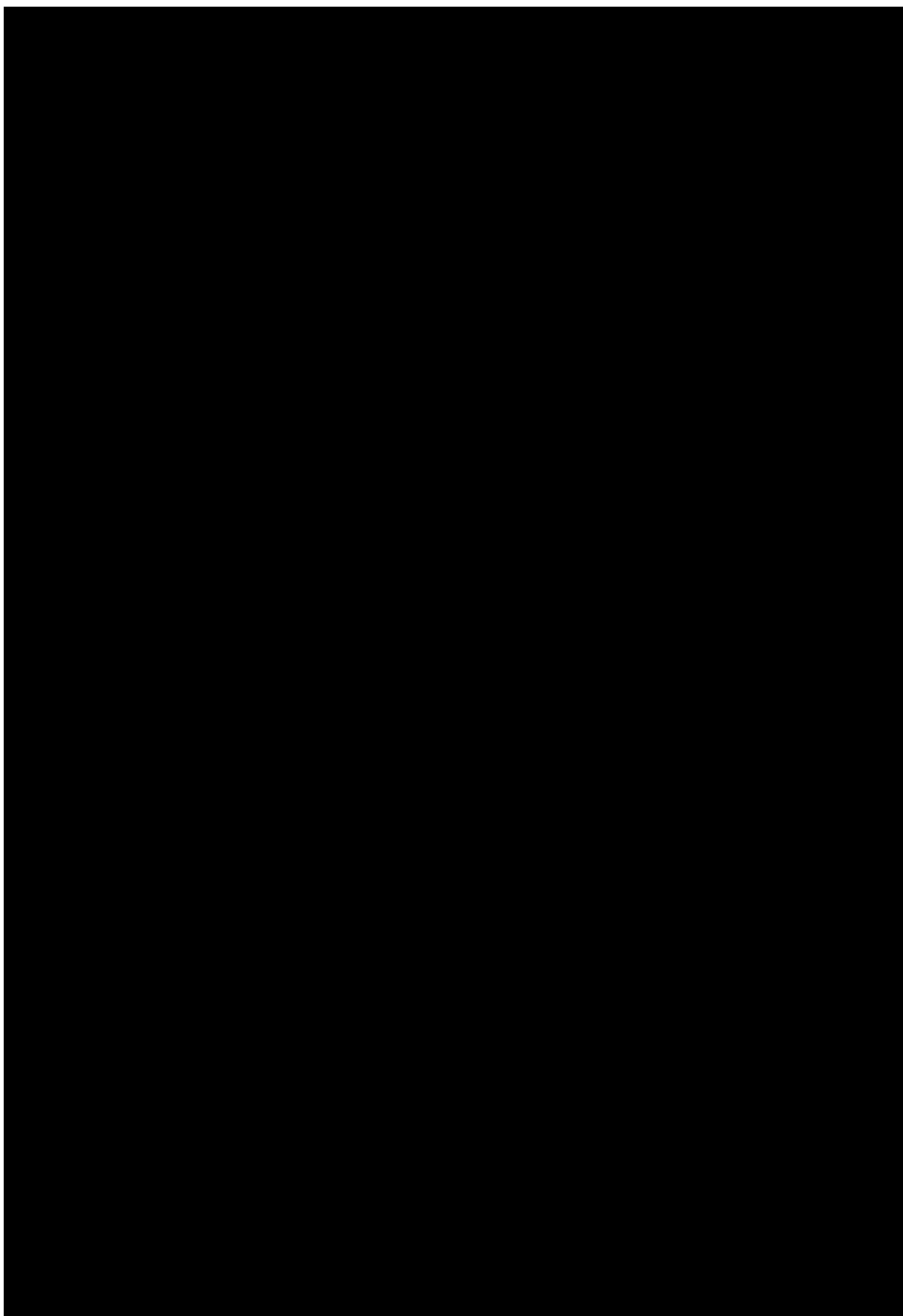


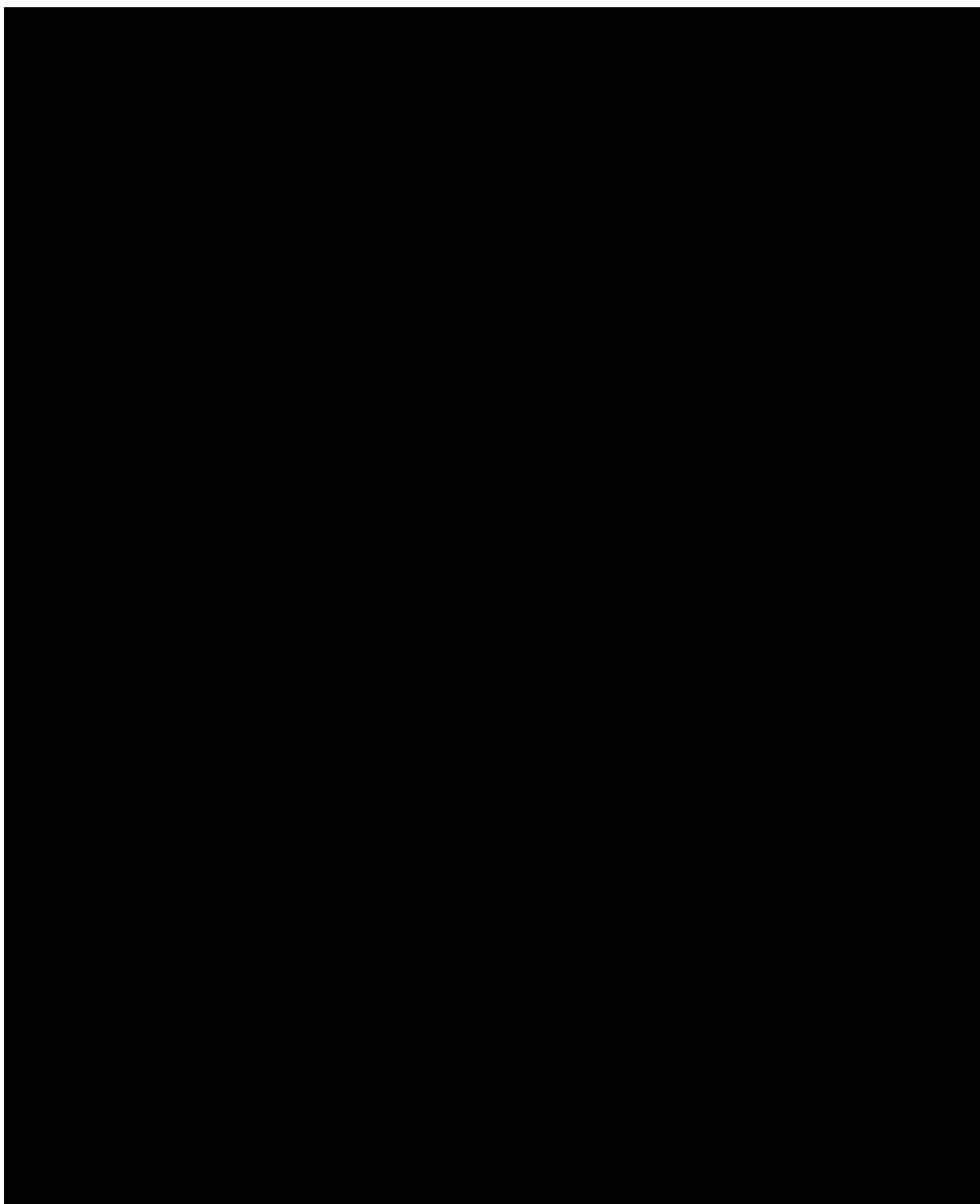
Ze względu na zaobserwowany spadek wartości użyteczności EQ-5D w populacji generalnej w Polsce, oszacowano współczynnik korygujący, który jest ilorazem wagi użyteczności dla danego roku życia oraz wagi użyteczności dla zaokrąglonego w dół do jedności wieku początkowego (8 r.ż. dla uMIZS oraz 40 r.ż. dla AOSD). Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 9.**









[Redacted text]

Ponadto w analizie podstawowej uwzględniono obniżkę użyteczności z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych oraz zespołu aktywacji makrofagów. [Redacted text]

[Redacted text]

Szczegóły przedstawiono odpowiednio w rozdziale 6.5.2. i rozdziale 6.6.2.

## 5.4. Horyzont czasowy w modelach

### ANALIZA MINIMALIZACJI KOSZTÓW

Długość horyzontu czasowego w przypadku porównania KAN vs ANA oraz KAN vs TOC (dotyczy zarówno chorych na AOSD jak i uMIZS) determinowana jest zastosowaną techniką analityczną. W przypadku obu powyższych porównań została zastosowana technika minimalizacji kosztów. Tym samym w analizie podstawowej przyjęto 2-letni horyzont czasowy. Dodatkowym uzasadnieniem 2-letniego horyzontu czasowego jest fakt, iż pierwsza decyzja refundacyjna wydawana jest na 2 lata, co potwierdza zasadność przyjętego horyzontu czasowego analizy. Ponadto 2-letni horyzont czasowy jest spójny z długością horyzontu czasowego przyjętego w ramach *Analizy wpływu na system ochrony zdrowia*.

### ANALIZA KOSZTÓW-UŻYTECZNOŚCI

Dla porównania KAN vs PLC, zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena wszystkich istotnych różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. W przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien zamykać się w momencie zgonu pacjenta, co jest tożsame z przyjęciem dożywotniego horyzontu czasowego wśród chorych dorosłych AOSD. W przypadku populacji chorych na uMIZS przyjęto 10-letni horyzont czasowy, tj. do osiągnięcia pełnoletności przez chorych z populacji pediatrycznej.

Wobec powyższego przyjęcie dożywotniego horyzontu czasowego w przypadku populacji AOSD i 10-letniego horyzontu czasowego w przypadku chorych na uMIZS, a także testowanie wartości arbitralnych dla tego parametru w celu weryfikacji stabilności wyniku w analizie wrażliwości, wydaje się być uzasadnione.

W analizie podstawowej w przypadku populacji chorych na AOSD przyjęto 39-letni (dożywotni) horyzont czasowy. Jest to horyzont odpowiadający oczekiwanej długości życia osoby z

populacji generalnej Polski będącej w wieku chorego z analizowanej populacji. Na podstawie *Tablic trwania życia* ustalono, że oczekiwana dalsza długość życia kobiety i mężczyzny w wieku 40,80 lat w Polsce wynosiła odpowiednio 41,04 lat i 34,32 lat. Uwzględniając odsetek płci żeńskiej na poziomie 65,71% i męskiej na poziomie 34,29% określono, że oczekiwana długość życia wyniesie 38,74 lat (po zaokrągleniu do liczb całkowitych 39 lat).

W analizie podstawowej w przypadku populacji chorych na uMIZS przyjęto 10-letni (do osiągnięcia pełnoletności) horyzont czasowy.

Wnioskodawca nie jest w posiadaniu żadnych wytycznych (polskich lub zagranicznych), które zalecałyby wykonanie analizy dla innego horyzontu czasowego niż opisane, w tym horyzontu czasowego odpowiadającego okresowi trwania badań klinicznych. W związku z tym analiza kosztów-użyteczności nie obejmuje wariantu kalkulacji dla horyzontu czasowego odpowiedniego dla horyzontu badania klinicznego. Takie oszacowanie należy uznać za nieprawidłowe i nieinterpretowalne, ponieważ nie pozwala ono na wskazanie wszystkich wyników i kosztów związanych ze stosowaniem porównywanych terapii (koszty są niewspółmierne do wyniku zdrowotnego).

Należy przyjąć, że badanie kliniczne pokazuje jedynie początkowy fragment interesującej nas rzeczywistości, natomiast modelowanie służy do zaprezentowania najbardziej prawdopodobnego kształtu całości procesu (co pozwala uchwycić łączny efekt kliniczny). Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* modelowanie przeprowadza się, jeśli dostępne dane są niewystarczające do określenia opłacalności (jest to dokładanie sytuacja, z jaką mamy do czynienia w rozpatrywanym przypadku). Literatura w zakresie farmakoekonomiki wskazuje, że

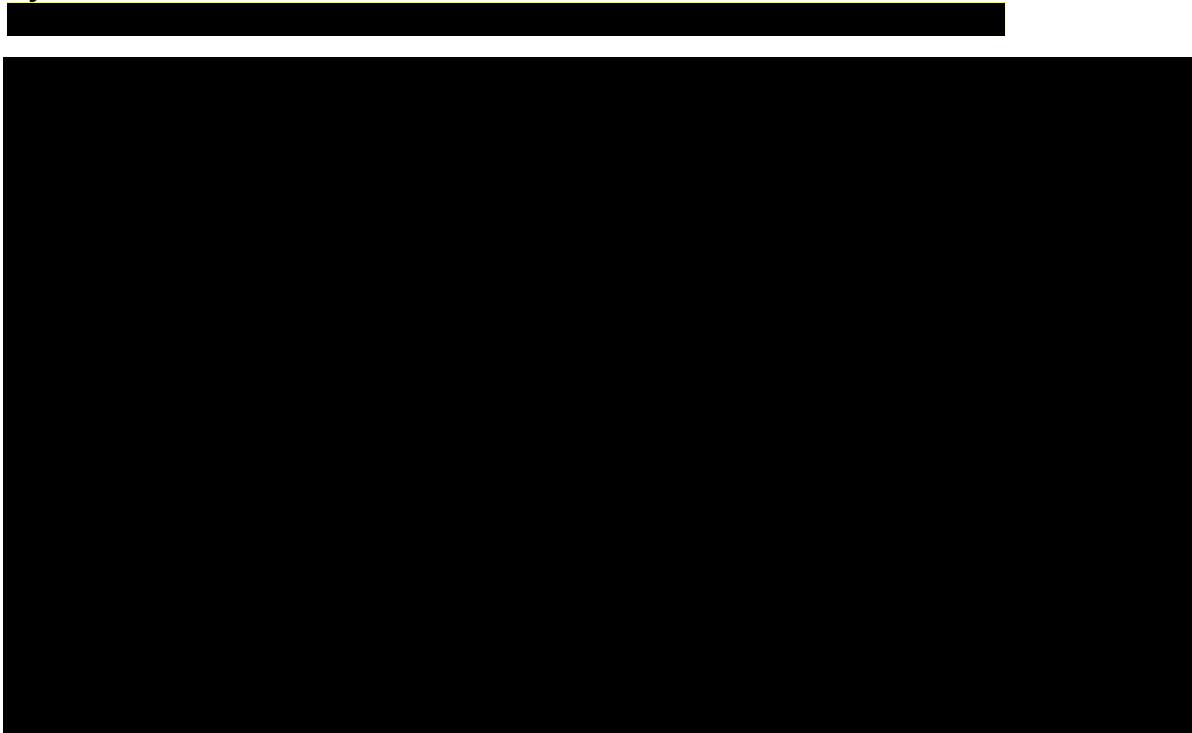
modelowanie powinno opierać się na danych z badań klinicznych, ale też powinno (jeśli ramy czasowe badania nie obejmują wszystkich różnic pomiędzy porównywanymi technologiami) sięgać poza ramy czasowe badań [Orlewska 1999, Drummond 2003].

Konkludując, nie jest właściwe uwzględnienie horyzontu czasowego tylko z badań, ponieważ modelowanie efektów zdrowotnych wykonuje się po to, aby uwzględnić efekty nieujęte w badaniach a występujące po zakończeniu badania klinicznego. Dla horyzontu z badań nie jest potrzebne modelowanie.

Chociaż terapia chorego najczęściej kończy się w okresie progresji (tu przestajemy naliczać koszt terapii podstawowej), to jednak opóźnienie tej progresji względem komparatora będzie miało istotny wpływ na dalszy przebieg procesu terapeutycznego i stan kliniczny chorego (wszystkie kolejne zdarzenia zostaną odsunięte w czasie). Zatem po zakończeniu leczenia efekt dodatkowy już nie występuje, ale efekt zdrowotny uzyskany w trakcie leczenia nie może zostać zniwelowany i odjęty. Dla skuteczniejszej terapii utrzymującym się efektem terapeutycznym jest utrzymanie przez chorego w dłuższym okresie odpowiedzi na leczenie.

Śmiertelność chorych na czynną postać choroby Stilli określono na podstawie *Tablic trwania życia*. Na poniższych wykresach przedstawiono prawdopodobieństwo zgonu w zależności od wieku.

#### Rysunek 8.



Do modelowania śmiertelności wykorzystano średnie prawdopodobieństwo zgonu w danym wieku ważone odsetkiem płci żeńskiej i męskiej (dotyczy populacji chorych na AOSD jak i uMIZS). [REDACTED]

Poza śmiertelnością z populacji generalnej, w niniejszej analizie uwzględniono także prawdopodobieństwo zgonu z powodu wystąpienia zespołu aktywacji makrofagów (dotyczy chorych znajdujących się w stanie PFS i PROG). Na podstawie publikacji *Kumakura 2014*, określono, iż wynosi ono 12,93% (15/116) na cykl. [REDACTED]

Ponadto w niniejszej analizie uwzględniono także prawdopodobieństwo zgonu z powodu przeszczepienia szpiku kostnego (dotyczy chorych znajdujących się w stanie PROG). Na podstawie publikacji *Silva 2018*, określono, iż wynosi ono 6,25% (1/16) na cykl.

Podsumowując, należy pamiętać, że podstawowy efekt zdrowotny determinujący wynik analizy ujawnia się już w okresie badania, jednak inkrementalny efekt krańcowy (w horyzoncie dożywočním) jest równie istotny i zgodnie z metodyką modelowania powinien zostać naliczony. Wytyczne HTA oraz literatura przedmiotu zalecają wykonywanie analiz w horyzoncie dożywočním, aby należyście uwzględnić wyżej opisany efekt rezydualny w wynikach analizy. Należy również zaznaczyć, że ewentualne testowanie w analizie wrażliwości innego niż dożywoćni horyzontu czasowego (w tym zwłaszcza krótkiego horyzontu odpowiadającego długości badania klinicznego) nie jest zasadne z uwagi na brak możliwości zaprezentowania wyników zdrowotnych adekwatnych do poniesionych kosztów terapii. Wyniki takie nie mogą być więc należyście interpretowane.

## 5.5. Dyskontowanie

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

---

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

---

## 6. Analiza kosztów

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

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

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

- ⊗ koszty leków;
- ⊗ koszty przepisania i podania leków;
- ⊗ koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia w ramach programu lekowego;
- ⊗ koszty wizyt ambulatoryjnych poza programem lekowym;
- ⊗ koszty leczenia zdarzeń niepożądanych;
- ⊗ koszty leczenia zespołu aktywacji makrofagów;
- ⊗ koszty procedury przeszczepienia szpiku kostnego.

Wymienione kategorie kosztowe stanowią całkowite koszty różniące kanakinumab oraz placebo<sup>3</sup>.

Cenę jednostkową wnioskowanej technologii uzyskano od Wnioskodawcy [*dane dostarczone przez Wnioskodawcę*]. Koszt pozostałych leków stosowanych w analizowanym problemie zdrowotnym oszacowano na podstawie *danych refundacyjnych NFZ, Wykazu leków refundowanych oraz Sprawozdania NFZ*. Koszt świadczeń zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych w ramach umów w rodzaju leczenie szpitalne i ambulatoryjna opieka

<sup>3</sup>

Tym samym w przypadku porównania KAN vs ANA oraz KAN vs TOC uwzględniono wyłącznie koszt danego leku oraz koszt jego podania (pozostałe koszty są nieróżniące).



specjalistyczna przyjęto w oparciu o Zarządzenia Prezesa NFZ [*Zarządzenie programy lekowej, Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna*], *Informator o umowach NFZ 2024* oraz *Statystyki NFZ*.

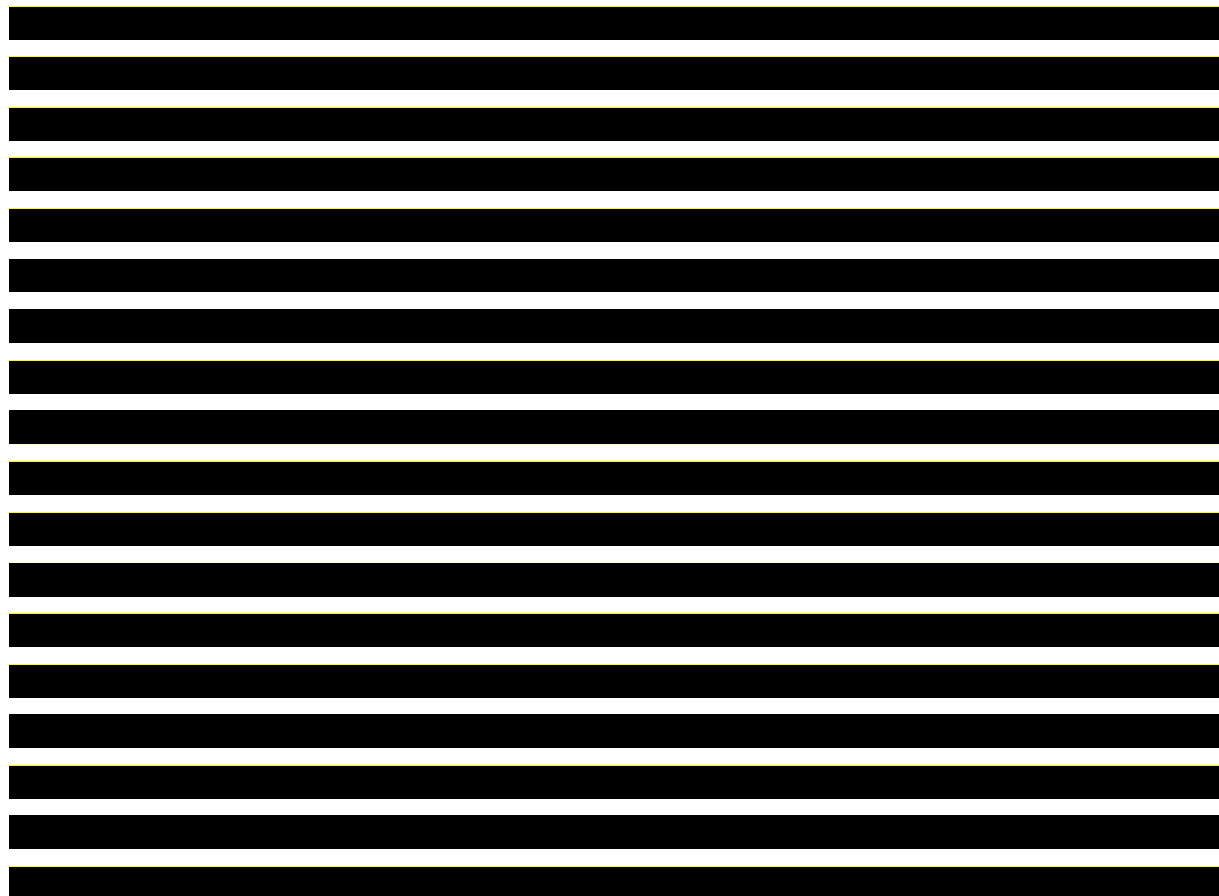
## 6.1. Koszt leków

Do obliczenia kosztu stosowania uwzględnianych technologii medycznych konieczne było określenie zużycia zasobów (dawkowania) oraz cen jednostkowych leków.

### 6.1.1. Dawkowanie leków

#### KANAKINUMAB (KAN)

Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Ilaris®* określono, że w leczeniu choroby Stilli z początkiem w wieku dorosłym (AOSD) oraz układowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (uMIZS), zalecana dawka kanakinumabu u chorych z i masą ciała  $\geq 7,5$  kg wynosi 4 mg/kg mc. (maksymalnie 300 mg), podawana co cztery tygodnie we wstrzyknięciu podskórnym.



### TOCILIZUMAB (TOC)


Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Tyenne®* określono, że w leczeniu choroby Stilla z początkiem w wieku dorosłym (AOSD), zalecana dawka tocilizumabu w postaci do podawania dożylnego wynosi 8 mg/kg masy ciała, podawana raz na cztery tygodnie.



W oparciu o *Charakterystykę Produktu Leczniczego RoActemra®* określono, że w leczeniu choroby Stilla z początkiem w wieku dorosłym (AOSD), zalecana dawka tocilizumabu w postaci do podawania podskórnego wynosi 162 mg, podawana raz w tygodniu.

Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Tyenne®* określono, że zalecana dawka u chorych na uMIZS powyżej 2 roku życia, wynosi 8 mg/kg masy ciała, podawana raz na dwa tygodnie u pacjentów o masie ciała większej lub równej 30 kg lub 12 mg/kg masy ciała podawana raz na dwa tygodnie u pacjentów o masie ciała poniżej 30 kg.


### ANAKINRA (ANA)



Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Kineret®* określono, że w leczeniu choroby Stilla z początkiem w wieku dorosłym (AOSD), zalecana dawka anakinry u pacjentów o masie ciała 50 kg lub większej wynosi 100 mg na dobę we wstrzyknięciu podskórnym.

U dzieci chorych na uMIZS o masie ciała poniżej 50 kg należy podawać dawkę odpowiednią do masy ciała po dawce początkowej wynoszącej 1-2 mg/kg mc./dobę. W analizie podstawowej przyjęto średnią, tj. 1,5 mg/kg mc./dobę. 

### PREDNIZOLON (PRE)

Na podstawie raportu *NICE TA685* określono, że w leczeniu choroby Stilla z początkiem w wieku dorosłym (AOSD) zalecana dawka prednizolonu wynosi 0,8-1 mg/kg mc./dobę. W analizie podstawowej przyjęto średnią, tj. 0,9 mg/kg mc./dobę. 

Ponadto na podstawie raportu *NICE TA685* określono, że w leczeniu dzieci chorych na uMIZS zalecana dawka prednizolonu wynosi 1-2 mg/kg mc./dobę. W analizie podstawowej przyjęto średnią, tj. 1,5 mg/kg mc./dobę. [REDACTED]

### **METOTREKSAT (MTX)**

Na podstawie publikacji *Nordstrom 2012* określono, że w leczeniu choroby Stilla z początkiem w wieku dorosłym (AOSD), zalecana dawka metotreksatu wynosi 15 mg na tydzień.

Na podstawie publikacji *Pardeo 2015* określono, że w leczeniu dzieci chorych na uMIZS, zalecana dawka metotreksatu wynosi 15 mg/m<sup>2</sup> na tydzień.

### **CYKLOSPORYNA (CYK)**

Na podstawie raportu *NICE TA685* określono, że w leczeniu zespołu aktywacji makrofagów u chorych na AOSD i uMIZS zalecana dawka cyklosporyny wynosi 4 mg/kg mc./dobę przez 3 dni.

### **METYLOPREDNIZOLON (MET)**

Na podstawie *ChPL Metypred®* określono, iż dawka początkowa metyloprednizolonu wynosi od 16 do 96 mg na dobę. W analizie podstawowej przyjęto średnią, tj. 56 mg na dobę. [REDACTED]

[REDACTED] W oparciu o raport *NICE TA685* określono, iż metyloprednizolon w leczeniu zespołu aktywacji makrofagów u chorych na AOSD stosuje się przez 3 dni.

Dawkowanie metyloprednizolonu u chorych na uMIZS również określono na podstawie *ChPL Metypred®*. Zgodnie z *ChPL Metypred®* w leczeniu dzieci stosuje się mniejsze dawki niż u dorosłych. Biorąc pod uwagę, iż dawka podtrzymująca wynosi 4-12 mg na dobę, w przypadku populacji pediatrycznej w leczeniu indukcyjnym przyjęto dawkowanie zgodne z dawką podtrzymującą u dorosłych. W analizie podstawowej przyjęto średnią, tj. 8 mg na dobę. [REDACTED]

[REDACTED] W oparciu o raport *NICE TA685* określono, iż metyloprednizolon w leczeniu zespołu aktywacji makrofagów u chorych na uMIZS stosuje się przez 3 dni.

## ZESTAWIENIE TABELARYCZNE

**Tabela 10.**  
**Dawkowanie leków uwzględnione w analizie podstawowej**

Substancja	Jednorazowa dawka leku (mg) – populacja AOSD	Jednorazowa dawka leku (mg) – populacja uMIZS
KAN	300,00	100,00*
TOC s.c.	162,00	n/d
TOC i.v.	600,00	300,00*
ANA	100,00	37,50*
PRE	67,50	37,50*
MTX	15,00	13,85**
CYK	300,00	100,00*
MET	56,00	8,00

\* W populacji chorych na uMIZS z każdym kolejnym rokiem masa ciała chorych zwiększa się, tym samym zwiększa się również dawka KAN, TOC i.v., ANA, PRE, CYK, szczegóły przedstawiono w modelu Markowa dla populacji uMIZS wykonanym *de novo*, stanowiącym nieodłączny element niniejszego opracowania

\*\* W populacji chorych na uMIZS z każdym kolejnym rokiem powierzchnia ciała chorych zwiększa się, tym samym zwiększa się również dawka MTX, szczegóły przedstawiono w modelu Markowa dla populacji uMIZS wykonanym *de novo*, stanowiącym nieodłączny element niniejszego opracowania

### 6.1.2. Ceny leków

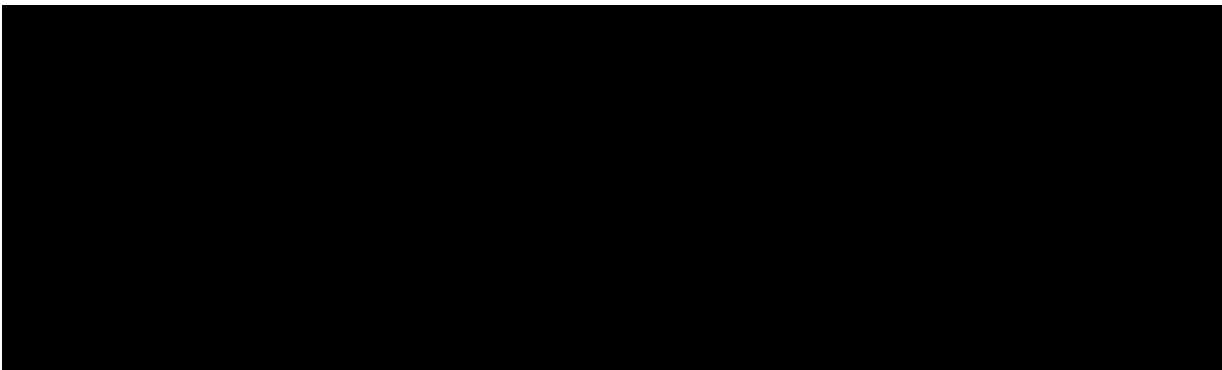
#### KANAKINUMAB

Obecnie lek nie jest finansowany w analizowanym wskazaniu. W analizie zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie w programie lekowym i wydawany będzie świadczeniobiorcy bezpłatnie. Uwzględniono ponadto finansowanie leku w oddzielnej grupie limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w *Analizie wpływu na system ochrony zdrowia*. W związku z powyższym przyjęto, że lek Ilaris® będzie wyznaczał podstawę limitu w grupie.




Wartości poszczególnych cen leku prezentuje poniższa tabela (Tabela 11.).

**Tabela 11.**  
**Ceny leku Ilaris® uwzględnione w analizie (PLN)**



### TOCILIZUMAB

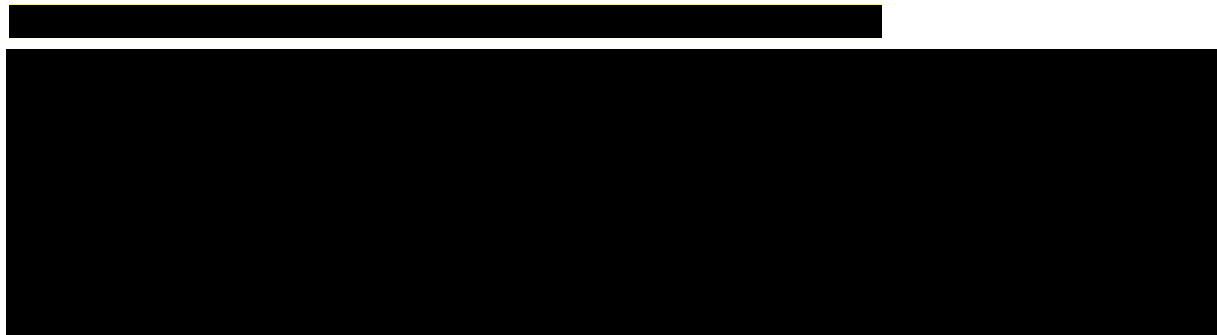
Tocilizumab w postaci do stosowania podskórnego refundowany jest w populacji chorych na AOSD. Z kolei tocilizumab w postaci do stosowania dożylnego refundowany jest w populacji chorych na AOSD i uMIZS. Obie postaci są obecnie finansowane w programie lekowym i wydawane jest świadczeniobiorcy bezpłatnie. W analizie podstawowej koszt tocilizumabu w postaci do podawania podskórnego i dożylnego oszacowano na podstawie *danych refundacyjnych NFZ* oraz *Sprawozdania NFZ*. Dane te umożliwiły określenie kwoty refundacji przeznaczonej na TOC s.c. oraz TOC i.v. oraz liczby zrefundowanych mg w okresie od stycznia do czerwca 2023 roku. Tym samym wyznaczono realny koszt za 1 mg TOC s.c. oraz TOC i.v. 

 Szczegóły przedstawiono w poniższych tabelach.

**Tabela 12.**  
**Koszt tocilizumabu uwzględniony w analizie podstawowej (PLN)**

Substancja	Liczba zrefundowanych mg (styczeń – czerwiec 2023 r.)	Wartość refundacji (styczeń – czerwiec 2023 r.)	Cena za 1 mg – pers. NFZ/wspólna
TOC s.c.	2 181 102,00	8 006 545,16	3,67
TOC i.v.	6 875 766,00	21 856 553,53	3,18

Tabela 13.




Ostateczny koszt w ramieniu TOC w populacji chorych na AOSD, tj. populacji, w której refundowane są obie postacie TOC, oszacowany został jako średnia kosztu TOC s.c. i TOC i.v. ważona udziałem liczby chorych stosujących TOC s.c. i TOC i.v. w *Programie lekowym leczenia chorych z aktywną postacią RZS i MIZS* w okresie od stycznia do czerwca 2023 r. (na podstawie danych ze *Sprawozdania NFZ*). Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 14.

**Udział tocilizumabu z podziałem na formę podania w ramieniu KAN vs TOC w grupie AOSD**

Program lekowy	Substancja	Liczba chorych leczonych od stycznia do czerwca 2023 roku	Udział poszczególnych substancji (%)
<i>Program lekowy leczenia chorych z aktywną postacią RZS i MIZS</i>	tocilizumab podawany dożylnie (i.v.)	919	27,51%
	tocilizumab podawany podskórnie (s.c.)	2 422	72,49%

## ANAKINRA

Anakinra jest obecnie finansowana w programie lekowym i wydawana świadczeniobiorcy bezpłatnie. W analizie podstawowej uwzględniono koszt oszacowany na podstawie *danych refundacyjnych NFZ* oraz *Sprawozdania NFZ*. Dane te umożliwiły określenie kwoty refundacji przeznaczonej na ANA oraz liczby zrefundowanych mg w okresie od stycznia do czerwca 2023 roku. Tym samym wyznaczono realny koszt za 1 mg ANA. 

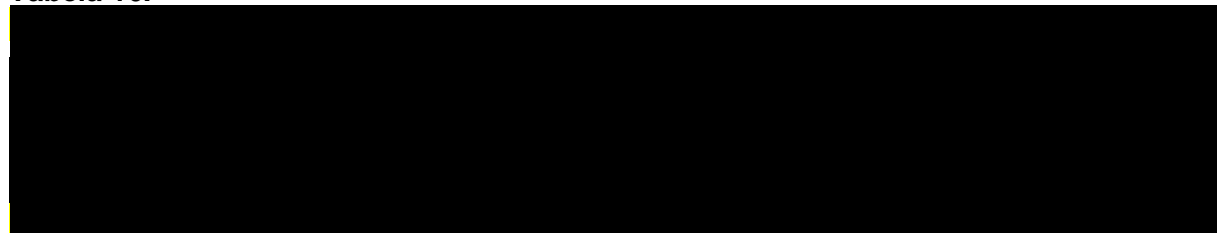
Szczegóły przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 15.

**Koszt anakinry uwzględniony w analizie podstawowej (PLN)**

Substancja	Liczba zrefundowanych mg (styczeń – czerwiec 2023 r.)	Wartość refundacji (styczeń – czerwiec 2023 r.)	Cena za 1 mg – pers. NFZ/wspólna
ANA	1 462 860,00	1 640 695,23	1,12

Tabela 16.



## PREDNIZOLON

Eksperci kliniczni, ankietowani przez Agencję na potrzeby *AWA Kineret 2021*, wskazywali, że w podgrupie pacjentów z uMIZS lub AOSD, u których wyczerpano możliwość zastosowania aktywnego leczenia, dostępnego w ramach *Programu lekowego leczenia chorych z aktywną postacią RZS i MIZS* aktualnie stosuje się GKS (według wytycznych klinicznych jest to leczenie stosowane głównie na początkowym etapie, na które pacjenci z ww. podgrup nie odpowiedzieli, dlatego można uznać, że terapia ta będzie odpowiadała braku aktywnego leczenia). W związku z powyższym prednizolon uznano jako placebo.

Prednizolon jest obecnie finansowany w ramach listy aptecznej *Wykazu leków refundowanych* i wydawany jest świadczeniobiorcy za odpłatnością ryczałtową. Do wyceny prednizolonu wykorzystano prezentację leku stanowiącą podstawę limitu w grupie limitowej 82.4, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego – prednisolon. Jako koszt prednizolonu w perspektywie NFZ przyjęto najniższą możliwą wycenę, tj. iloraz kwoty refundacji oraz liczby zrefundowanych opakowań za okres od stycznia do grudnia 2023 roku (na podstawie *danych refundacyjnych NFZ*). Z kolei jako koszt prednizolonu w perspektywie wspólnej przyjęto koszt PRE z perspektywy NFZ powiększony o wysokość opłaty ryczałtowej (4,27 PLN za 1 opakowanie). Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 17.

### Koszt prednizolonu uwzględniony w analizie (PLN)

Substancja	Liczba zrefundowanych opakowań w okresie styczeń-grudzień 2023	Kwota refundacji w okresie styczeń-grudzień 2023	Koszt za opakowanie – pers. NFZ	Koszt za opakowanie – pers. wspólna	Cena za 1 mg – pers. NFZ	Cena za 1 mg – pers. wspólna
PRE	3 681,00	115 744,77	31,44	35,71	0,08	0,09

## METOTREKSAT

Na podstawie *ChPL Ilaris®* określono, iż metotreksat stosowany jest w skojarzeniu z kanakinumabem. Koszt metotreksatu uwzględniono w ramieniu KAN w przypadku porównania

KAN vs PLC. W przypadku porównania KAN vs ANA oraz KAN vs TOC nie uwzględniono kosztu stosowania metotreksatu, gdyż jest to koszt nieróżniący powyższe porównania.

Metotreksat jest obecnie finansowany w ramach listy aptecznej *Wykazu leków refundowanych* i wydawany jest świadczeniobiorcy za odpłatnością ryczałtową. Do wyceny metotreksatu wykorzystano prezentację leku stanowiącą podstawę limitu w grupie limitowej 120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego. Iloraz kwoty refundacji oraz liczby zrefundowanych opakowań podstawy limitu grupy limitowej 120.2 za okres od stycznia do grudnia 2023 roku (na podstawie *danych refundacyjnych NFZ*) przewyższa koszt za opakowanie tego leku ponoszony przez NFZ, zgodny z *Wykazem leków refundowanych*. Tym samym jako koszt metotreksatu przyjęto najniższą możliwą wycenę, tj. wycenę zgodną z *Wykazem leków refundowanych*. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 18.**  
**Koszt metotreksatu uwzględniony w analizie (PLN)**

Substancja	Cena detaliczna / wysokość limitu finansowania	Dopłata świadczeniobiorcy	Koszt za opakowanie – pers. NFZ	Koszt za opakowanie – pers. wspólna	Cena za 1 mg – pers. NFZ	Cena za 1 mg – pers. wspólna
MTX	23,21	3,20	20,01	23,21	2,67	3,09

## CYKLOSPORYNA

Cyklosporyna jest obecnie finansowana w ramach listy aptecznej *Wykazu leków refundowanych* i wydawana jest świadczeniobiorcy za odpłatnością ryczałtową. Do wyceny cyklosporyny wykorzystano prezentację leku stanowiącą podstawę limitu w grupie limitowej 137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne. Jako koszt cyklosporyny w perspektywie NFZ przyjęto najniższą możliwą wycenę, tj. iloraz kwoty refundacji oraz liczby zrefundowanych opakowań za okres od stycznia do grudnia 2023 roku (na podstawie *danych refundacyjnych NFZ*). Z kolei jako koszt cyklosporyny w perspektywie wspólnej przyjęto koszt CYK z perspektywy NFZ powiększony o wysokość opłaty ryczałtowej (3,20 PLN za 1 opakowanie). Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.



**Tabela 19.**  
**Koszt cyklosporyny uwzględniony w analizie (PLN)**

Substancja	Liczba zrefundowanych opakowań w okresie styczeń-grudzień 2023	Kwota refundacji w okresie styczeń-grudzień 2023	Koszt za opakowanie – pers. NFZ	Koszt za opakowanie – pers. wspólna	Cena za 1 mg – pers. NFZ	Cena za 1 mg – pers. wspólna
CYK	48 400,00	6 354 810,40	131,30	134,50	0,053	0,054

### METYLOPREDNIZOLON

Metyloprednizolon jest obecnie finansowany w ramach listy aptecznej *Wykazu leków refundowanych* i wydawany jest świadczeniobiorcy za odpłatnością ryczałtową. Do wyceny metyloprednizolonu wykorzystano prezentację leku stanowiącą podstawę limitu w grupie limitowej 82.3, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - metyloprednisolon. Jako koszt metyloprednizolonu w perspektywie NFZ przyjęto najniższą możliwą wycenę, tj. iloraz kwoty refundacji oraz liczby zrefundowanych opakowań za okres od stycznia do grudnia 2023 roku (na podstawie *danych refundacyjnych NFZ*). Z kolei jako koszt metyloprednizolonu w perspektywie wspólnej przyjęto koszt MET z perspektywy NFZ powiększony o wysokość opłaty ryczałtowej (6,83 PLN za 1 opakowanie). Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 20.**  
**Koszt metyloprednizolonu uwzględniony w analizie (PLN)**

Substancja	Liczba zrefundowanych opakowań w okresie styczeń-grudzień 2023	Kwota refundacji w okresie styczeń-grudzień 2023	Koszt za opakowanie – pers. NFZ	Koszt za opakowanie – pers. wspólna	Cena za 1 mg – pers. NFZ	Cena za 1 mg – pers. wspólna
MET	145 864,00	3 819 638,58	26,19	33,02	0,05	0,07

## ZESTAWIENIE TABELARYCZNE

W poniższych tabelach przedstawiono podsumowanie kosztów leków w przeliczeniu na długość jednego cyklu w modelach, tj. 3 miesiące.

**Tabela 21.**

**Koszty leków w cyklu 3-miesięcznym dla wszystkich substancji w grupie chorych na AOSD – perspektywa płatnika publicznego i wspólna (PLN)**

Substancja	Koszt leku w sytuacji gdy na 3-miesięczny cykl przypadają 3 podania leku	Koszt leku w sytuacji gdy na 3-miesięczny cykl przypadają 4 podania leku	Koszt leku w sytuacji gdy na 3-miesięczny cykl przypada 13 podań leku	Koszt leku w sytuacji gdy na 3-miesięczny cykl przypada 14 podań leku	Koszt leku w sytuacji gdy stosowany jest on codziennie
KAN (z RSS)			n/d	n/d	n/d
KAN (bez RSS)			n/d	n/d	n/d
TOC i.v.	<b>6 607,57 (NFZ/wspólna)</b>	<b>8 810,09 (NFZ/wspólna)</b>	n/d	n/d	n/d
TOC s.c.	n/d	n/d	<b>6 694,51 (NFZ/wspólna)</b>	<b>7 209,48 (NFZ/wspólna)</b>	n/d
ANA	n/d	n/d	n/d	n/d	<b>10 241,31 (NFZ/wspólna)</b>
MTX	n/d	n/d	<b>520,26 (NFZ)</b> <b>603,46 (wspólna)</b>	<b>560,28 (NFZ)</b> <b>649,88 (wspólna)</b>	n/d
PRE	n/d	n/d	n/d	n/d	<b>484,52 (NFZ)</b> <b>550,31 (wspólna)</b>
CYK	<b>47,27 (NFZ)</b> <b>48,42 (wspólna)</b>	n/d	n/d	n/d	n/d
MET	<b>9,17 (NFZ)</b> <b>11,56 (wspólna)</b>	n/d	n/d	n/d	n/d

W przypadku chorych na uMIZS dla substancji, których dawkowanie uzależnione jest od masy ciała oraz powierzchni ciała chorego (dotyczy wszystkich substancji oprócz metyloprednizolonu) poglądowo zaprezentowano koszt w pierwszym cyklu leczenia, tj. dla masy ciała wynoszącej 25 kg oraz powierzchni ciała wynoszącej 0,92 m<sup>2</sup>. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 22.

Koszty leków w cyklu 3-miesięcznym dla wszystkich substancji w grupie chorych na uMIZS – perspektywa płatnika publicznego i wspólna (PLN)

Substancja	Koszt leku w sytuacji gdy na 3-miesięczny cykl przypadają 3 podania leku	Koszt leku w sytuacji gdy na 3-miesięczny cykl przypadają 4 podania leku	Koszt leku w sytuacji gdy na 3-miesięczny cykl przypada 6 podań leku	Koszt leku w sytuacji gdy na 3-miesięczny cykl przypada 7 podań leku	Koszt leku w sytuacji gdy na 3-miesięczny cykl przypada 13 podań leku	Koszt leku w sytuacji gdy na 3-miesięczny cykl przypada 14 podań leku	Koszt leku w sytuacji gdy stosowany jest on codziennie
KAN (z RSS)			n/d	n/d	n/d	n/d	n/d
KAN (bez RSS)			n/d	n/d	n/d	n/d	n/d
TOC i.v.	n/d	n/d	<b>6 607,57 (NFZ/wspólna)</b>	<b>7 708,83 (NFZ/wspólna)</b>	n/d	n/d	n/d
ANA	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	<b>3 840,49 (NFZ/wspólna)</b>
MTX	n/d	n/d	n/d	n/d	<b>480,38 (NFZ) 557,20 (wspólna)</b>	<b>517,33 (NFZ) 600,06 (wspólna)</b>	n/d
PRE	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	<b>269,18 (NFZ) 305,73 (wspólna)</b>
CYK	<b>15,76 (NFZ) 16,14 (wspólna)</b>	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d
MET	<b>1,31 (NFZ) 1,65 (wspólna)</b>	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d

## 6.2. Koszty przepisania i podania leków

W analizie przyjęto, iż koszt przepisania i podania leków zależeć będzie od formy w jakiej występują.

Kanakinumab występuje w postaci do podawania podskórnego. Założono, iż koszt podania wnioskowanej technologii będzie rozliczany w ramach świadczenia *Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu*, którego wycena punktowa wynosi 108,16 zgodnie z *Zarządzeniem programy lekowe*. Analogiczny sposób wyceny kosztu podania przyjęto w przypadku anakinry oraz tocilizumabu w postaci do stosowania podskórnego (dotyczy zarówno populacji chorych na AOSD jak i uMIZS).

Tocilizumab oprócz postaci do podawania podskórnego występuje również w postaci do stosowania dożylnego. Założono, iż koszt podania TOC i.v. w populacji chorych na AOSD będzie rozliczany w ramach świadczenia *Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu*, którego wycena punktowa wynosi 486,72 zgodnie z *Zarządzeniem programy lekowe*. Z kolei w populacji chorych na uMIZS przyjęto, iż koszt podania TOC i.v. będzie rozliczany w ramach świadczenia *Hospitalizacja związana z wykonaniem programu u dzieci*, którego wycena punktowa wynosi 540,80 zgodnie z *Zarządzeniem programy lekowe*.

Wycenę za 1 pkt dla świadczeń realizowanych w ramach *Programu lekowego leczenia chorych z aktywną postacią RZS i MIZS* określono na podstawie *Informatora o umowach NFZ 2024*. Jako wycenę przyjęto średnią z wyceny 1 pkt dla pięciu losowo wybranych województw: Dolnośląskiego, Kujawsko-Pomorskiego, Lubelskiego, Lubuskiego oraz Łódzkiego. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 23.**

**Wycena za 1 pkt dla świadczeń realizowanych w ramach Programu lekowego leczenia chorych z aktywną postacią RZS i MIZS (PLN)**

Województwo	Wycena za 1 pkt	Średnia wycena za 1 pkt	Źródło
Dolnośląskie	1,64	1,64	<i>Informator o umowach NFZ 2024</i>
Kujawsko-Pomorskie	1,64		
Lubelskie	1,64		
Lubuskie	1,64		
Łódzkie	1,64		

Z kolei w poniższej tabeli przedstawiono jednorazowy koszt podania poszczególnych leków.

**Tabela 24.**  
**Jednorazowy koszt podania poszczególnych leków z podziałem na populację chorych na AOSD i uMIZS**

Substancja	Wycena punktowa	Koszt świadczenia (PLN)
<b>AOSD</b>		
KAN	108,16	177,38
TOC s.c.	108,16	177,38
TOC i.v.	486,72	798,22
ANA	108,16	177,38
<b>uMIZS</b>		
KAN	108,16	177,38
TOC i.v.	540,80	886,91
ANA	108,16	177,38

## ZESTAWIENIE TABELARYCZNE

W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie kosztów podania leków w przeliczeniu na długość jednego cyklu w modelach, tj. 3 miesiące.

**Tabela 25.**

**Koszty podania leków w cyklu 3-miesięcznym z podziałem na chorych z populacji AOSD oraz uMIZS – perspektywa płatnika publicznego/wspólna (PLN)**

Populacja chorych na AOSD					
Substancja	Koszt podania leku w sytuacji gdy na 3-miesięczny cykl przypadają 3 podania leku	Koszt podania leku w sytuacji gdy na 3-miesięczny cykl przypadają 4 podania leku	Koszt leku w sytuacji gdy na 3-miesięczny cykl przypada 13 podań leku	Koszt leku w sytuacji gdy na 3-miesięczny cykl przypada 14 podań leku	Koszt leku w sytuacji gdy stosowany jest on codziennie
KAN	532,15	709,53	n/d	n/d	n/d
TOC i.v.	2 394,66	3 192,88	n/d	n/d	n/d
TOC s.c.	n/d	n/d	2 305,97	2 483,35	n/d
ANA	n/d	n/d	n/d	n/d	16 197,23
Populacja chorych na uMIZS					
Substancja	Koszt podania leku w sytuacji gdy na 3-miesięczny cykl przypadają 3 podania leku	Koszt podania leku w sytuacji gdy na 3-miesięczny cykl przypadają 4 podania leku	Koszt leku w sytuacji gdy na 3-miesięczny cykl przypada 6 podań leku	Koszt leku w sytuacji gdy na 3-miesięczny cykl przypada 7 podań leku	Koszt leku w sytuacji gdy stosowany jest on codziennie
KAN	532,15	709,53	n/d	n/d	n/d
TOC i.v.	n/d	n/d	5 321,47	6 208,38	n/d
ANA	n/d	n/d	n/d	n/d	16 197,23

Ostateczny koszt podania w ramieniu TOC w populacji chorych na AOSD, tj. populacji, w której refundowane są obie postacie TOC, oszacowany został jako średnia kosztu podania TOC s.c. i TOC i.v. ważona udziałem liczby chorych stosujących TOC s.c. i TOC i.v. w *Programie lekowym*

---

*leczenia chorych z aktywną postacią RZS i MIZS w okresie od stycznia do czerwca 2023 r. (na podstawie danych ze Sprawozdania NFZ).  
Szczegóły przedstawiono w Tabeli 14.*

---

### 6.3. Koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia

Koszt diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia jest nieróżniący w przypadku porównania KAN z ANA oraz TOC. Koszt ten jest różniący dla porównania kanakinumabu z placebo.

Na podstawie opisu proponowanego programu lekowego określono, iż zestaw badań wykonywanych w ramach monitorowania leczenia w przypadku chorych leczonych kanakinumabem nie różni się w zasadniczych kwestiach od badań wykonywanych w ramach monitorowania leczenia w *Programie lekowym leczenia chorych z aktywną postacią RZS i MIZS*. W związku z powyższym przyjęto, iż monitorowanie leczenia chorych stosujących kanakinumab rozliczane będzie w ramach świadczenia *Diagnostyka w programie leczenia chorych z aktywną postacią reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów*, którego wycena punktowa wynosi 778,75 zgodnie z *Zarządzeniem programy lekowe*. Tym samym biorąc pod uwagę wycenę za 1 pkt dla świadczeń realizowanych w ramach *Programu lekowego leczenia chorych z aktywną postacią RZS i MIZS*, wynoszącą 1,64 PLN (szczegóły wyceny 1 pkt opisano w poprzednim rozdziale) roczny koszt monitorowania w ramieniu KAN wyniósł 1 277,15 PLN, a w przeliczeniu na cykl 319,29 PLN w perspektywie płatnika publicznego oraz wspólnej.

### 6.4. Koszty wizyt ambulatoryjnych poza programem lekowym

Odbywanie wizyt ambulatoryjnych poza programem lekowym dotyczy chorych stosujących prednizolon, tj. substancję refundowaną w ramach listy aptecznej, a nie w ramach programu lekowego oraz chorych z ramienia kanakinumabu<sup>4</sup>, u których doszło do zaostrzenia choroby i nastąpiła progresja (chorzy trafiający do stanu PROG).

---

4

Niemniej jednak koszt monitorowania w ramach programu lekowego dla porównania KAN vs ANA oraz KAN vs TOC stanowi koszt nieróżniący.



Założono, iż chory znajdujący się w stanie PFS odbywać będzie wizyty ambulatoryjne poza programem lekowym raz na 3,5 miesiąca. Z kolei chory znajdujący się w stanie PROG odbywać będzie wizyty ambulatoryjne poza programem lekowym raz na 2 miesiące. Przyjęto, iż chorzy, u których doszło do zaostrzenia choroby wymagać będą częstszych wizyt ambulatoryjnych.

Założono, iż koszt wizyty ambulatoryjnej poza programem lekowym będzie rozliczany w ramach świadczenia *W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu*, którego wycena punktowa wynosi 75,00 zgodnie z *Zarządzeniem ambulatoryjna opieka specjalistyczna*.

Wycenę za 1 pkt dla świadczeń realizowanych w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej określono na podstawie *Informatora o umowach NFZ 2024*. Jako wycenę przyjęto średnią z wyceny 1 pkt dla pięciu losowo wybranych województw: Dolnośląskiego, Kujawsko-Pomorskiego, Lubelskiego, Lubuskiego oraz Łódzkiego. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 26.**

**Wycena za 1 pkt dla świadczeń realizowanych w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej**

Województwo	Wycena za 1 pkt	Średnia wycena za 1 pkt	Źródło
Dolnośląskie	1,61	1,60	<i>Informator o umowach NFZ 2024</i>
Kujawsko-Pomorskie	1,61		
Lubelskie	1,60		
Lubuskie	1,60		
Łódzkie	1,59		

Biorąc pod uwagę wycenę za 1 pkt dla świadczeń realizowanych w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej, wynoszącą 1,60 PLN koszt jednej wizyty wyniósł 120,06 PLN w perspektywie płatnika publicznego oraz wspólnej. W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie kosztu wizyt ambulatoryjnych poza programem lekowym.

**Tabela 27.**

**Podsumowanie kosztu wizyt ambulatoryjnych poza programem lekowym (PLN)**

Stan zdrowia	Częstość wizyt ambulatoryjnych	Koszt jednej wizyty – pers. NFZ/wspólna	Koszt wizyt ambulatoryjnych na cykl – pers. NFZ/wspólna
PFS	Raz na 3,5 miesiąca	120,06	102,91
PROG	Raz na 2 miesiące	120,06	180,09

## 6.5. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

Częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych określono na podstawie danych z badania  $\beta$ -SPECIFIC 1. Uwzględniono zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u co najmniej 5% w co najmniej jednym z porównywanych ramion leczenia. Jako iż w ramach *Analizy klinicznej* wyniki dla populacji chorych na uMIZS ekstrapolowano na populację chorych na AOSD w przypadku populacji dorosłej uwzględniono takie same zdarzenia niepożądane jak w przypadku populacji pediatrycznej. Szczegóły dotyczące uwzględnionych zdarzeń niepożądanych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 28.**  
**Częstość występowania zdarzeń niepożądanych**

Ramie leczenia	KAN		PLC	
	Liczba zdarzeń	Odsetek występowania	Liczba zdarzeń	Odsetek występowania
Zakażenie	13	30,23%	5	12,20%
Ból brzucha	3	6,98%	1	2,44%
Zapalenie nosogardzieli / Zapalenie gardła	3	6,98%	1	2,44%
Zakażenie górnych dróg oddechowych	3	6,98%	0	0,00%

Założono, iż koszt związany z leczeniem każdego z wymienionych wyżej zdarzeń niepożądanych będzie rozliczany w ramach świadczenia *W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu*, którego wycena punktowa wynosi 75,00 zgodnie z *Zarządzeniem ambulatoryjna opieka specjalistyczna*. Biorąc pod uwagę wycenę za 1 pkt dla świadczeń realizowanych w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej, wynoszącą 1,60 PLN (szczegóły wyceny 1 pkt opisano w poprzednim rozdziale) jednorazowy koszt leczenia zdarzenia niepożądanego wyniósł 120,06 PLN w perspektywie płatnika publicznego oraz wspólnej.

### 6.5.1. Podsumowanie kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych

Na podstawie oszacowań kosztów leczenia poszczególnych zdarzeń niepożądanych oraz częstości ich występowania wyznaczono koszt leczenia na cykl w zależności od ramienia leczenia. W ramach niniejszej analizy koszt leczenia zdarzeń niepożądanych uwzględniono wyłącznie w pierwszym cyklu. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 29.**
**Podsumowanie kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych w grupie chorych na AOSD i uMIZS (PLN)**

Ramię leczenia	KAN	PLC
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych w pierwszym cyklu	61,43	20,50

### 6.5.2. Obniżka użyteczności wynikająca z wystąpienia zdarzeń niepożądanych

Wystąpienie zdarzeń niepożądanych może przyczynić się do pogorszenia jakości życia chorych. W związku z powyższym w niniejszej analizie uwzględniono obniżkę jakości życia wynikającą z wystąpienia konkretnych zdarzeń niepożądanych. Szczegóły dotyczące wartości obniżki użyteczności przypisanej danemu zdarzeniu niepożądanemu przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 30.**
**Obniżki użyteczności wynikające z wystąpienia zdarzeń niepożądanych**

Zdarzenie niepożądane	Wartość obniżki użyteczności	Źródło
Zakażenie	-0,22	Wehler 2018
Ból brzucha	-0,07	Doyle 2008
Zapalenie nosogardzieli / Zapalenie gardła	-0,22	Przyjęto taki sam spadek użyteczności jak w przypadku zakażenia górnych dróg oddechowych
Zakażenie górnych dróg oddechowych	-0,22	Wehler 2018

W celu wyznaczenia wartości obniżki przypadającej na cykl w zależności od stosowanego leczenia przyjęto założenie, iż czas trwania obniżki użyteczności wynikającej z wystąpienia danego zdarzenia niepożądanego wynosi miesiąc.

Na podstawie powyższych danych określono obniżki użyteczności wynikające z wystąpienia zdarzeń niepożądanych przypadające na cykl w zależności od stosowanego leczenia. W ramach niniejszej analizy obniżki użyteczności wynikające z wystąpienia zdarzeń niepożądanych uwzględniono wyłącznie w pierwszym cyklu. W poniższej tabeli przedstawiono szczegóły.

**Tabela 31.**
**Obniżki użyteczności wynikające z wystąpienia zdarzeń niepożądanych w grupie chorych na AOSD i uMIZS**

Ramię leczenia	KAN	PLC
Obniżka użyteczności wynikająca z wystąpienia zdarzeń niepożądanych	-0,034	-0,011

## 6.6. Koszty leczenia zespołu aktywacji makrofagów

W ramach niniejszej analizy założono, iż zespół aktywacji makrofagów może wystąpić zarówno u chorych znajdujących się w stanie PFS jak i chorych ze stanu PROG. Koszt leczenia MAS uwzględniono w przypadku porównania KAN vs PLC, gdyż dla porównania KAN vs ANA i KAN vs TOC jest to koszt nieróżniący. Prawdopodobieństwo wystąpienia zespołu MAS przedstawiono w rozdziale 5.2. Z kolei prawdopodobieństwo zgonu z powodu MAS przedstawiono w rozdziale 5.4.

### KOSZT HOSPITALIZACJI

Koszt hospitalizacji chorych, u których wystąpił zespół aktywacji makrofagów oszacowano na podstawie średniej wartości hospitalizacji w grupie JGP S02: *Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego > 10 dni* oraz S53: *Posocznica o ciężkim przebiegu* ważonej liczbą hospitalizacji w tych grupach JGP w 2022 roku [Statystyki NFZ]. Szczegóły wyceny przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 32.**
**Koszt hospitalizacji chorych, u których wystąpił zespół aktywacji makrofagów w grupie chorych na AOSD i uMIZS (PLN)**

Kod grupy JGP	Nazwa grupy	Kod produktu	Średnia wartość hospitalizacji – 2022 rok	Liczba hospitalizacji – 2022 rok	Średni ważony koszt świadczenia – pers. NFZ/wspólna
S02	Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego > 10 dni	5.51.01.0016002	42 685,37	5 381,00	20 032,67
S56	Posocznica o ciężkim przebiegu	5.51.01.0016056	14 583,91	22 371,00	

Koszt hospitalizacji chorych, u których wystąpił zespół aktywacji makrofagów wynosi 20 032,67 PLN w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej.

## KOSZT PRZETOCZENIA IMMUNOGLOBULIN

Na podstawie raportu *NICE TA685* określono, iż w leczeniu MAS wykonuje się przetoczenie immunoglobulin (dotyczy 50% chorych, u których wystąpił zespół aktywacji makrofagów).

Koszt hospitalizacji związanej z przetoczeniem immunoglobulin oszacowano na podstawie średniej wartości hospitalizacji dla świadczenia *Hospitalizacja związana z przetoczeniem krwi, produktów krwiopochodnych w tym immunoglobulin* w 2022 roku [Statystyki NFZ]. Ponadto na podstawie raportu *NICE TA685* określono, iż hospitalizacja związana z przetoczeniem immunoglobulin trwa 2 dni. Szczegóły wyceny przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 33.**

**Koszt hospitalizacji związanej z przetoczeniem immunoglobulin w leczeniu zespołu aktywacji makrofagów w grupie chorych na AOSD i uMIZS – perspektywa płatnika publicznego oraz wspólna (PLN)**

Nazwa świadczenia	Średnia wartość hospitalizacji – 2022 rok	Odsetek chorych z MAS wymagających przetoczeń immunoglobulin	Dzienny koszt hospitalizacji	2-dniowy koszt hospitalizacji
Hospitalizacja związana z przetoczeniem krwi, produktów krwiopochodnych w tym immunoglobulin	5 370,41	50%	2 685,21	5 370,41

## KOSZT CYKLOSPORYNY I METYLOPREDNIZOLONU

Ponadto, na podstawie raportu *NICE TA685* określono, iż w leczeniu MAS stosuje się cyklosporynę oraz metyloprednizolon. Dawkowanie oraz koszt stosowania cyklosporyny i metyloprednizolonu przedstawiono w rozdziale 6.1.

### 6.6.1. Podsumowanie kosztów leczenia

Na podstawie sumy poszczególnych kategorii kosztowych wchodzących w skład całkowitego kosztu leczenia zespołu aktywacji makrofagów oszacowano łączny koszt leczenia MAS. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 34.

Podsumowanie kosztów leczenia zespołu aktywacji makrofagów z podziałem na populację chorych na AOSD i uMIZS (PLN)

Rodzaj kosztu	Łączny koszt – pers. NFZ (populacja AOSD)	Łączny koszt – pers. wspólna (populacja AOSD)	Łączny koszt – pers. NFZ (populacja uMIZS)	Łączny koszt – pers. wspólna (populacja uMIZS)
Łączny koszt leczenia chorego z zespołem aktywacji makrofagów (MAS)	25 459,51	25 463,05	25 420,14*	25 420,87*

\* W przypadku chorych na uMIZS poglądowo zaprezentowano koszt leczenia MAS w pierwszym cyklu leczenia, tj. dla masy ciała wynoszącej 25 kg

### 6.6.2. Obniżka użyteczności wynikająca z wystąpienia MAS

Wystąpienie zespołu aktywacji makrofagów może przyczynić się do pogorszenia jakości życia chorych. W związku z powyższym w niniejszej analizie uwzględniono obniżkę jakości życia wynikającą z wystąpienia zespołu aktywacji makrofagów. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 35.

Obniżka użyteczności wynikająca z wystąpienia zespołu aktywacji makrofagów

Obniżka użyteczności z powodu	Wartość obniżki użyteczności	Źródło
Wystąpienia zespołu aktywacji makrofagów	-0,0718149	Beauchemin 2016

### 6.7. Koszty procedury przeszczepienia szpiku kostnego

Wśród chorych, u których doszło do zaostrzenia choroby, tj. nastąpiła progresja może wystąpić konieczność przeszczepienia szpiku kostnego. Koszt tej procedury uwzględniono w przypadku porównania KAN vs PLC, gdyż dla porównania KAN vs ANA i KAN vs TOC jest to koszt nieróżniący. Prawdopodobieństwo wykonania procedury transplantacji szpiku przedstawiono w rozdziale 5.2. Z kolei prawdopodobieństwo zgonu z powodu przeprowadzenia procedury przeszczepienia szpiku przedstawiono w rozdziale 5.4.

Koszt przeszczepienia szpiku kostnego oszacowano na podstawie średniej wartości hospitalizacji w grupie JGP S22: *Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od rodzeństwa identycznego w HLA* oraz S23: *Przeszczepienie allogenicznych komórek*

krwiotwórczych od dawcy alternatywnego ważonej liczbą hospitalizacji w tych grupach JGP w 2022 roku [Statystyki NFZ]. Szczegóły wyceny przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 36.**  
**Koszt przeszczepienia szpiku kostnego w grupie chorych na AOSD i uMIZS (PLN)**

Kod grupy JGP	Nazwa grupy	Kod produktu	Średnia wartość hospitalizacji – 2022 rok	Liczba hospitalizacji – 2022 rok	Średni ważony koszt świadczenia – pers. NFZ/wspólna
S22	Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od rodzeństwa identycznego w HLA	5.51.01.0016022	190 751,38	142	344 920,62
S23	Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od dawcy alternatywnego	5.51.01.0016023	388 704,68	500	

Jednorazowy koszt procedury przeszczepienia szpiku kostnego wynosi 344 920,62 PLN w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej.

## 6.8. Podsumowanie kosztów różniących

Całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne, z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej dla obu wersji: z uwzględnieniem RSS oraz bez uwzględnienia RSS, w podziale na chorych z AOSD i uMIZS zaprezentowano w tabelach poniżej.

### 6.8.1. AOSD

Zestawienie oszacowań kosztów wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej, anakinry i tocilizumabu przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 37.**  
**Zestawienie oszacowań kosztów wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej, anakinry oraz tocilizumabu – chorzy na AOSD**

Kategoria wynikowa	KAN	ANA	TOC
Koszty różniące w perspektywie płatnika publicznego/wspólnej z uwzględnieniem RSS (PLN)			
Całkowity koszt różniący (PLN)			

Kategoria wynikowa	KAN	ANA	TOC
Koszt wnioskowanej technologii lekowej (PLN)			
Koszt leków (PLN)			
Koszt podania leków (PLN)			
<b>Koszty różniące w perspektywie płatnika publicznego/wspólnej bez uwzględnienia RSS (PLN)</b>			
Całkowity koszt różniący (PLN)			
Koszt wnioskowanej technologii lekowej (PLN)			
Koszt leków (PLN)			
Koszt podania leków (PLN)			

Z kolei w poniższej tabeli przedstawiono zestawienie oszacowań kosztów dla porównania KAN vs PLC.

**Tabela 38.**

**Zestawienie oszacowań kosztów wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz placebo – chorzy na AOSD**

Kategoria wynikowa	KAN	PLC
<b>Koszty różniące w perspektywie płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS (PLN)</b>		
Całkowity koszt różniący (PLN)		
Koszt wnioskowanej technologii lekowej (PLN)		
Koszt leków (PLN)		
Koszt podania leków (PLN)		
Koszt diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia w ramach programu lekowego (PLN)		
Koszt wizyt ambulatoryjnych poza programem lekowym (PLN)		
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych (PLN)		
Koszt leczenia zespołu aktywacji makrofagów (PLN)		
Koszt procedury przeszczepienia szpiku kostnego (PLN)		
<b>Koszty różniące w perspektywie wspólnej z uwzględnieniem RSS (PLN)</b>		
Całkowity koszt różniący (PLN)		
Koszt wnioskowanej technologii lekowej (PLN)		
Koszt leków (PLN)		
Koszt podania leków (PLN)		
Koszt diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia w ramach programu lekowego (PLN)		



Kategoria wynikowa	KAN	PLC
Koszt wizyt ambulatoryjnych poza programem lekowym (PLN)		
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych (PLN)		
Koszt leczenia zespołu aktywacji makrofagów (PLN)		
Koszt procedury przeszczepienia szpiku kostnego (PLN)		
<b>Koszty różniące w perspektywie płatnika publicznego bez uwzględnienia RSS (PLN)</b>		
Całkowity koszt różniący (PLN)		
Koszt wnioskowanej technologii lekowej (PLN)		
Koszt leków (PLN)		
Koszt podania leków (PLN)		
Koszt diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia w ramach programu lekowego (PLN)		
Koszt wizyt ambulatoryjnych poza programem lekowym (PLN)		
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych (PLN)		
Koszt leczenia zespołu aktywacji makrofagów (PLN)		
Koszt procedury przeszczepienia szpiku kostnego (PLN)		
<b>Koszty różniące w perspektywie wspólnej bez uwzględnienia RSS (PLN)</b>		
Całkowity koszt różniący (PLN)		
Koszt wnioskowanej technologii lekowej (PLN)		
Koszt leków (PLN)		
Koszt podania leków (PLN)		
Koszt diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia w ramach programu lekowego (PLN)		
Koszt wizyt ambulatoryjnych poza programem lekowym (PLN)		
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych (PLN)		
Koszt leczenia zespołu aktywacji makrofagów (PLN)		
Koszt procedury przeszczepienia szpiku kostnego (PLN)		

## 6.8.2. uMIZS

Zestawienie oszacowań kosztów wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej, anakinry i tocilizumabu przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 39.**

**Zestawienie oszacowań kosztów wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej, anakinry oraz tocilizumabu – chorzy na uMIZS**

Kategoria wynikowa	KAN	ANA	TOC
<b>Koszty różniące w perspektywie płatnika publicznego/wspólnej z uwzględnieniem RSS (PLN)</b>			
Całkowity koszt różniący (PLN)			
Koszt wnioskowanej technologii lekowej (PLN)			
Koszt leków (PLN)			
Koszt podania leków (PLN)			
<b>Koszty różniące w perspektywie płatnika publicznego/wspólnej bez uwzględnienia RSS (PLN)</b>			
Całkowity koszt różniący (PLN)			
Koszt wnioskowanej technologii lekowej (PLN)			
Koszt leków (PLN)			
Koszt podania leków (PLN)			

Z kolei w poniższej tabeli przedstawiono zestawienie oszacowań kosztów dla porównania KAN vs PLC.

**Tabela 40.**

**Zestawienie oszacowań kosztów wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz placebo – chorzy na uMIZS**

Kategoria wynikowa	KAN	PLC
<b>Koszty różniące w perspektywie płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS (PLN)</b>		
Całkowity koszt różniący (PLN)		
Koszt wnioskowanej technologii lekowej (PLN)		
Koszt leków (PLN)		
Koszt podania leków (PLN)		
Koszt diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia w ramach programu lekowego (PLN)		
Koszt wizyt ambulatoryjnych poza programem lekowym (PLN)		
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych (PLN)		
Koszt leczenia zespołu aktywacji makrofagów (PLN)		

Kategoria wynikowa	KAN	PLC
Koszt procedury przeszczepienia szpiku kostnego (PLN)		
<b>Koszty różniące w perspektywie wspólnej z uwzględnieniem RSS (PLN)</b>		
Całkowity koszt różniący (PLN)		
Koszt wnioskowanej technologii lekowej (PLN)		
Koszt leków (PLN)		
Koszt podania leków (PLN)		
Koszt diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia w ramach programu lekowego (PLN)		
Koszt wizyt ambulatoryjnych poza programem lekowym (PLN)		
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych (PLN)		
Koszt leczenia zespołu aktywacji makrofagów (PLN)		
Koszt procedury przeszczepienia szpiku kostnego (PLN)		
<b>Koszty różniące w perspektywie płatnika publicznego bez uwzględnienia RSS (PLN)</b>		
Całkowity koszt różniący (PLN)		
Koszt wnioskowanej technologii lekowej (PLN)		
Koszt leków (PLN)		
Koszt podania leków (PLN)		
Koszt diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia w ramach programu lekowego (PLN)		
Koszt wizyt ambulatoryjnych poza programem lekowym (PLN)		
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych (PLN)		
Koszt leczenia zespołu aktywacji makrofagów (PLN)		
Koszt procedury przeszczepienia szpiku kostnego (PLN)		
<b>Koszty różniące w perspektywie wspólnej bez uwzględnienia RSS (PLN)</b>		
Całkowity koszt różniący (PLN)		
Koszt wnioskowanej technologii lekowej (PLN)		
Koszt leków (PLN)		
Koszt podania leków (PLN)		

Kategoria wynikowa	KAN	PLC
Koszt diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia w ramach programu lekowego (PLN)		
Koszt wizyt ambulatoryjnych poza programem lekowym (PLN)		
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych (PLN)		
Koszt leczenia zespołu aktywacji makrofagów (PLN)		
Koszt procedury przeszczepienia szpiku kostnego (PLN)		

---

## 7. Założenia i dane wejściowe

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

**Tabela 41.**  
**Dane wejściowe do modeli i przyjęte założenia**

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
<b>Parametry modeli</b>					
Stopa dyskonta kosztów i wyników zdrowotnych	5% dla kosztów, 3,5% dla wyników zdrowotnych	min	0%	W wariacie minimalnym testowano jak na wyniki analizy wpływa nieuwzględnienie stopy dyskonta kosztów i wyników zdrowotnych.  W wariacie maksymalnym testowano jak na wyniki analizy wpływa przyjęcie stopy dyskonta kosztów i wyników zdrowotnych na poziomie 5%.  Ponadto przetestowano wariant, w którym przyjęto stopę dyskonta kosztów na poziomie 5% a stopę dyskonta wyników zdrowotnych na poziomie 0%.	Wytyczne AOTMiT
		max	5%		
VAT	8%	n/d		n/d	Ustawa o refundacji
Liczba dni w roku	365,25	n/d		n/d	Założenie
Liczba dni w miesiącu	30,44	n/d		n/d	Założenie
Długość jednego cyklu (liczba miesięcy)	3,00	n/d		n/d	Założenie
Długość jednego cyklu (liczba dni)	91,31	n/d		n/d	Założenie
Liczba cykli w roku	4,00	n/d		n/d	Założenie
Liczba cykli w miesiącu	0,33	n/d		n/d	Założenie
Próg opłacalności (PLN)	190 380,00	n/d		n/d	Obwieszczenie Prezesa GUS

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)	Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)	Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Średnia masa ciała (kg) – uMIZS	Rozdział 5.1.	n/d	n/d	Rozdział 5.1.
Średnia powierzchnia ciała (m <sup>2</sup> ) – uMIZS	Rozdział 5.1.	n/d	n/d	Rozdział 5.1.



Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)	Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Odsetek chorych stosujących postać podskórną tocilizumabu spośród wszystkich chorych leczonych tocilizumabem	72,49%	n/d	n/d	Sprawozdanie NFZ
Dawkowanie	Rozdział 6.1.1.	Rozdział 6.1.1.	Rozdział 6.1.1.	Rozdział 6.1.1.

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)	Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Parametry kliniczne (skuteczność i bezpieczeństwo)				

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)	Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Obniżka użyteczności wynikająca z wystąpienia zdarzeń niepożądanych w ramieniu KAN (uwzględniona tylko w pierwszym cyklu)	-0,034	n/d	n/d	Obliczenia własne na podstawie: badania <i>β-SPECIFIC 1</i> oraz publikacji <i>Wehler 2018, Doyle 2008</i>
Obniżka użyteczności wynikająca z wystąpienia zdarzeń niepożądanych w ramieniu PLC (uwzględniona tylko w pierwszym cyklu)	-0,011	n/d	n/d	Obliczenia własne na podstawie: badania <i>β-SPECIFIC 1</i> oraz publikacji <i>Wehler 2018, Doyle 2008</i>

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)	Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Prawdopodobieństwo wystąpienia MAS w stanie PFS i PROG (na cykl)	0,70%	n/d	n/d	<i>Grom 2016</i>
Prawdopodobieństwo wykonania procedury BMT w stanie PROG (na cykl)	0,25%	n/d	n/d	<i>NICE TA685</i>

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)	Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Źródło danych dotyczących prawdopodobieństwa zgonu z przyczyn innych niż MAS i BMT	<i>Tablice trwania życia</i>	n/d	n/d	<i>Tablice trwania życia</i>
Prawdopodobieństwo zgonu z powodu BMT (dotyczy tylko chorych z BMT w danym cyklu)	6,25%	n/d	n/d	<i>Silva 2018</i>
Parametry kosztowe				

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)	Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)	Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Jednorazowy koszt podania KAN (PLN) – pers. NFZ/wspólna	177,38	n/d	n/d	Zarządzenie programy lekowe, Informator o umowach NFZ 2024
Jednorazowy koszt podania ANA (PLN) – pers. NFZ/wspólna	177,38	n/d	n/d	Zarządzenie programy lekowe, Informator o umowach NFZ 2024
Jednorazowy koszt podania TOC s.c. (PLN) – pers. NFZ/wspólna	177,38	n/d	n/d	Zarządzenie programy lekowe, Informator o umowach NFZ 2024
Jednorazowy koszt podania TOC i.v. (PLN) – pers. NFZ/wspólna, populacja AOSD	798,22	n/d	n/d	Zarządzenie programy lekowe, Informator o umowach NFZ 2024
Jednorazowy koszt podania TOC i.v. (PLN) – pers. NFZ/wspólna, populacja uMIZS	886,91	n/d	n/d	Zarządzenie programy lekowe, Informator o umowach NFZ 2024
Koszt monitorowania w ramach programu lekowego na 3-miesięczny cykl (PLN) – pers. NFZ/wspólna	319,29	n/d	n/d	Zarządzenie programy lekowe
Jednorazowy koszt wizyty ambulatoryjnej poza programem lekowym (PLN) – pers. NFZ/wspólna	120,06	n/d	n/d	Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna, Informator o umowach NFZ 2024

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)	Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych w ramieniu KAN uwzględniony w pierwszym cyklu (PLN) – pers. NFZ/wspólna	61,43	n/d	n/d	Obliczenia własne na podstawie: badania <i>β-SPECIFIC 1</i> , Zarządzenia ambulatoryjna opieka specjalistyczna, Informatora o umowach NFZ 2024
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych w ramieniu PLC uwzględniony w pierwszym cyklu (PLN) – pers. NFZ/wspólna	20,50	n/d	n/d	Obliczenia własne na podstawie: badania <i>β-SPECIFIC 1</i> , Zarządzenia ambulatoryjna opieka specjalistyczna, Informatora o umowach NFZ 2024
Koszt leczenia chorego z MAS na cykl (PLN) – pers. NFZ, populacja AOSD	25 459,51	n/d	n/d	Statystyki NFZ, NICA TA685, Dane refundacyjne NFZ, Wykaz leków refundowanych
Koszt leczenia chorego z MAS na cykl (PLN) – pers. wspólna, populacja AOSD	25 463,05	n/d	n/d	Statystyki NFZ, NICA TA685, Dane refundacyjne NFZ, Wykaz leków refundowanych
Koszt leczenia chorego z MAS w pierwszym cyklu (PLN) – pers. NFZ, populacja uMIZS	25 420,14	n/d	n/d	Statystyki NFZ, NICA TA685, Dane refundacyjne NFZ, Wykaz leków refundowanych
Koszt leczenia chorego z MAS w pierwszym cyklu (PLN) – pers. wspólna, populacja uMIZS	25 420,87	n/d	n/d	Statystyki NFZ, NICA TA685, Dane refundacyjne NFZ, Wykaz leków refundowanych



Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)	Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Jednorazowy koszt procedury przeszczepienia szpiku kostnego (PLN) - pers. NFZ/wspólna	344 920,62	n/d	n/d	Statystyki NFZ

## 8. Wyniki analizy

### 8.1. Analiza kosztów-użyteczności

Podstawowymi wynikami analizy kosztów-użyteczności są inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR) oraz cena progowa wnioskowanej technologii medycznej.

Koszty przedstawiono osobno w perspektywie płatnika publicznego oraz w perspektywie wspólnej w wariancie z RSS i bez RSS, z podziałem na chorych z AOSD i uMIZS.

Koszty i wyniki zdrowotne generowane przez porównywane technologie medyczne, które uwzględniono w kalkulacjach tych wartości wynikowych przedstawiono w tabelach poniżej.

#### 8.1.1. AOSD

Zestawienie oszacowań kosztów wynikających z zastosowania KAN vs PLC przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 42.**

**Zestawienie oszacowań kosztów wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz placebo w populacji chorych na AOSD**

Kategoria wynikowa	KAN	PLC
<b>Wynik zdrowotny</b>		
Całkowita wartość QALY	9,19	7,69
<b>Koszty różniące w perspektywie płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS (PLN)</b>		
Całkowity koszt różniący (PLN)		
Koszt wnioskowanej technologii lekowej (PLN)		
Koszt leków (PLN)		
Koszt podania leków (PLN)		
Koszt diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia w ramach programu lekowego (PLN)		
Koszt wizyt ambulatoryjnych poza programem lekowym (PLN)		
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych (PLN)		
Koszt leczenia zespołu aktywacji makrofagów (PLN)		

Kategoria wynikowa	KAN	PLC
Koszt procedury przeszczepienia szpiku kostnego (PLN)		
<b>Koszty różniące w perspektywie wspólnej z uwzględnieniem RSS (PLN)</b>		
Całkowity koszt różniący (PLN)		
Koszt wnioskowanej technologii lekowej (PLN)		
Koszt leków (PLN)		
Koszt podania leków (PLN)		
Koszt diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia w ramach programu lekowego (PLN)		
Koszt wizyt ambulatoryjnych poza programem lekowym (PLN)		
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych (PLN)		
Koszt leczenia zespołu aktywacji makrofagów (PLN)		
Koszt procedury przeszczepienia szpiku kostnego (PLN)		
<b>Koszty różniące w perspektywie płatnika publicznego bez uwzględnienia RSS (PLN)</b>		
Całkowity koszt różniący (PLN)		
Koszt wnioskowanej technologii lekowej (PLN)		
Koszt leków (PLN)		
Koszt podania leków (PLN)		
Koszt diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia w ramach programu lekowego (PLN)		
Koszt wizyt ambulatoryjnych poza programem lekowym (PLN)		
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych (PLN)		
Koszt leczenia zespołu aktywacji makrofagów (PLN)		
Koszt procedury przeszczepienia szpiku kostnego (PLN)		
<b>Koszty różniące w perspektywie wspólnej bez uwzględnienia RSS (PLN)</b>		
Całkowity koszt różniący (PLN)		
Koszt wnioskowanej technologii lekowej (PLN)		
Koszt leków (PLN)		
Koszt podania leków (PLN)		

Kategoria wynikowa	KAN	PLC
Koszt diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia w ramach programu lekowego (PLN)		
Koszt wizyt ambulatoryjnych poza programem lekowym (PLN)		
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych (PLN)		
Koszt leczenia zespołu aktywacji makrofagów (PLN)		
Koszt procedury przeszczepienia szpiku kostnego (PLN)		

Wartości inkrementalnych kosztów, QALY i współczynnika kosztów-użyteczności oraz cenę progową leku przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 43.**

**Inkrementalne wartości QALY, kosztów oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności i cena progowa wnioskowanej technologii – KAN vs PLC w populacji chorych na AOSD**

Kategoria wynikowa	Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa wspólna
<b>Inkrementalny wynik zdrowotny</b>		
Inkrementalna całkowita wartość QALY	1,50	1,50
<b>Koszty inkrementalne (PLN)</b>		
Inkrementalny całkowity koszt różniący porównywanych terapii z uwzględnieniem RSS		
Inkrementalny całkowity koszt różniący porównywanych terapii bez RSS	12 189 840,64	12 192 567,69
<b>ICUR (PLN/QALY)</b>		
ICUR z RSS		
ICUR bez RSS	8 132 644,38	8 134 463,78
<b>Cena progowa leku Ilaris® (PLN)</b>		
Progowa CZN z RSS		
Progowa CZN bez RSS	1 099,27	1 088,09

### 8.1.2. uMIZS

Zestawienie oszacowań kosztów wynikających z zastosowania KAN vs PLC przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 44.**
**Zestawienie oszacowań kosztów wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz placebo w populacji chorych na uMIZS**

Kategoria wynikowa	KAN	PLC
<b>Wynik zdrowotny</b>		
Całkowita wartość QALY	4,47	3,72
<b>Koszty różniące w perspektywie płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS (PLN)</b>		
Całkowity koszt różniący (PLN)		
Koszt wnioskowanej technologii lekowej (PLN)		
Koszt leków (PLN)		
Koszt podania leków (PLN)		
Koszt diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia w ramach programu lekowego (PLN)		
Koszt wizyt ambulatoryjnych poza programem lekowym (PLN)		
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych (PLN)		
Koszt leczenia zespołu aktywacji makrofagów (PLN)		
Koszt procedury przeszczepienia szpiku kostnego (PLN)		
<b>Koszty różniące w perspektywie wspólnej z uwzględnieniem RSS (PLN)</b>		
Całkowity koszt różniący (PLN)		
Koszt wnioskowanej technologii lekowej (PLN)		
Koszt leków (PLN)		
Koszt podania leków (PLN)		
Koszt diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia w ramach programu lekowego (PLN)		
Koszt wizyt ambulatoryjnych poza programem lekowym (PLN)		
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych (PLN)		
Koszt leczenia zespołu aktywacji makrofagów (PLN)		
Koszt procedury przeszczepienia szpiku kostnego (PLN)		
<b>Koszty różniące w perspektywie płatnika publicznego bez uwzględnienia RSS (PLN)</b>		
Całkowity koszt różniący (PLN)		
Koszt wnioskowanej technologii lekowej (PLN)		

Kategoria wynikowa	KAN	PLC
Koszt leków (PLN)		
Koszt podania leków (PLN)		
Koszt diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia w ramach programu lekowego (PLN)		
Koszt wizyt ambulatoryjnych poza programem lekowym (PLN)		
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych (PLN)		
Koszt leczenia zespołu aktywacji makrofagów (PLN)		
Koszt procedury przeszczepienia szpiku kostnego (PLN)		
<b>Koszty różniące w perspektywie wspólnej bez uwzględnienia RSS (PLN)</b>		
Całkowity koszt różniący (PLN)		
Koszt wnioskowanej technologii lekowej (PLN)		
Koszt leków (PLN)		
Koszt podania leków (PLN)		
Koszt diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia w ramach programu lekowego (PLN)		
Koszt wizyt ambulatoryjnych poza programem lekowym (PLN)		
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych (PLN)		
Koszt leczenia zespołu aktywacji makrofagów (PLN)		
Koszt procedury przeszczepienia szpiku kostnego (PLN)		

Wartości inkrementalnych kosztów, QALY i współczynnika kosztów-użyteczności oraz cenę progową leku przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 45.**

**Inkrementalne wartości QALY, kosztów oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności i cena progowa wnioskowanej technologii – KAN vs PLC w populacji chorych na uMIZS**

Kategoria wynikowa	Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa wspólna
<b>Inkrementalny wynik zdrowotny</b>		
Inkrementalna całkowita wartość QALY	0,75	0,75
<b>Koszty inkrementalne (PLN)</b>		

Kategoria wynikowa	Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa wspólna
Inkrementalny całkowity koszt różniący porównywanych terapii z uwzględnieniem RSS		
Inkrementalny całkowity koszt różniący porównywanych terapii bez RSS	3 863 576,37	3 865 610,53
<b>ICUR (PLN/QALY)</b>		
ICUR z RSS		
ICUR bez RSS	5 140 828,93	5 143 535,55
<b>Cena progowa leku Ilaris® (PLN)</b>		
Progowa CZN z RSS		
Progowa CZN bez RSS	1 668,21	1 641,83

## 8.2. Analiza minimalizacji kosztów

Podstawowymi wynikami analizy minimalizacji kosztów są inkrementalny koszt całkowity oraz zrównująca koszty terapii cena wnioskowanej technologii medycznej. Analizę CMA wykonano w przypadku porównania KAN z ANA oraz TOC.

Koszty przedstawiono w perspektywie płatnika publicznego/wspólnej w wariancie z RSS i bez RSS, z podziałem na chorych z AOSD i uMIZS.

Koszty generowane przez porównywane technologie medyczne, które uwzględniono w kalkulacjach tych wartości wynikowych przedstawiono w tabelach poniżej.

### 8.2.1. AOSD

Zestawienie oszacowań kosztów wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz anakinry i tocilizumabu przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 46.**

**Zestawienie oszacowań kosztów wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej, anakinry oraz tocilizumabu w populacji chorych na AOSD**

Kategoria wynikowa	KAN	ANA	TOC
<b>Koszty różniące w perspektywie płatnika publicznego/wspólnej z uwzględnieniem RSS (PLN)</b>			
Całkowity koszt różniący (PLN)			
Koszt wnioskowanej technologii lekowej (PLN)			
Koszt leków (PLN)			
Koszt podania leków (PLN)			
<b>Koszty różniące w perspektywie płatnika publicznego/wspólnej bez uwzględnienia RSS (PLN)</b>			
Całkowity koszt różniący (PLN)			
Koszt wnioskowanej technologii lekowej (PLN)			
Koszt leków (PLN)			
Koszt podania leków (PLN)			

Wartości inkrementalnych kosztów oraz zrównującą koszty terapii cenę kanakinumabu przedstawiono w poniższych tabelach.



**Tabela 47.**
**Inkrementalne wartości kosztów oraz zrównująca koszty terapii cena wnioskowanej technologii – KAN vs ANA w populacji chorych na AOSD**

Kategoria wynikowa	Perspektywa płatnika publicznego/wspólna
<b>Koszty inkrementalne (PLN)</b>	
Inkrementalny całkowity koszt różniący porównywanych terapii z uwzględnieniem RSS	
Inkrementalny całkowity koszt różniący porównywanych terapii bez RSS	2 176 919,50
<b>Cena leku Ilaris® zrównująca koszty terapii (PLN)</b>	
CZN leku Ilaris® zgodna z Rozp. (par. 5 ust. 4) (PLN) z RSS	
CZN leku Ilaris® zgodna z Rozp. (par. 5 ust. 4) (PLN) bez RSS	3 329,62

**Tabela 48.**
**Inkrementalne wartości kosztów oraz zrównująca koszty terapii cena wnioskowanej technologii – KAN vs TOC w populacji chorych na AOSD**

Kategoria wynikowa	Perspektywa płatnika publicznego/wspólna
<b>Koszty inkrementalne (PLN)</b>	
Inkrementalny całkowity koszt różniący porównywanych terapii z uwzględnieniem RSS	
Inkrementalny całkowity koszt różniący porównywanych terapii bez RSS	2 279 578,41
<b>Cena leku Ilaris® zrównująca koszty terapii (PLN)</b>	
CZN leku Ilaris® zgodna z Rozp. (par. 5 ust. 4) (PLN) z RSS	
CZN leku Ilaris® zgodna z Rozp. (par. 5 ust. 4) (PLN) bez RSS	1 132,04

**Tabela 49.**
**Cena zbytu netto wnioskowanej technologii zgodna z art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji – populacja chorych na AOSD**

Kategoria wynikowa	Perspektywa płatnika publicznego/wspólna
<b>Cena leku Ilaris® zgodna z art. 13 (PLN)</b>	
CZN leku Ilaris® zgodna z art. 13 (PLN) z RSS	
CZN leku Ilaris® zgodna z art. 13 (PLN) bez RSS	1 132,04

### 8.2.2. uMIZS

Zestawienie oszacowań kosztów wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz anakinry i tocilizumabu przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 50.**
**Zestawienie oszacowań kosztów wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej, anakinry oraz tocilizumabu w populacji chorych na uMIZS**

Kategoria wynikowa	KAN	ANA	TOC
<b>Koszty różniące w perspektywie płatnika publicznego/wspólnej z uwzględnieniem RSS (PLN)</b>			
Całkowity koszt różniący (PLN)			
Koszt wnioskowanej technologii lekowej (PLN)			
Koszt leków (PLN)			
Koszt podania leków (PLN)			
<b>Koszty różniące w perspektywie płatnika publicznego/wspólnej bez uwzględnienia RSS (PLN)</b>			
Całkowity koszt różniący (PLN)			
Koszt wnioskowanej technologii lekowej (PLN)			
Koszt leków (PLN)			
Koszt podania leków (PLN)			

Wartości inkrementalnych kosztów oraz zrównującą koszty terapii cenę kanakinumabu przedstawiono w poniższych tabelach.

**Tabela 51.**
**Inkrementalne wartości kosztów oraz zrównująca koszty terapii cena wnioskowanej technologii – KAN vs ANA w populacji chorych na uMIZS**

Kategoria wynikowa	Perspektywa płatnika publicznego/wspólna
<b>Koszty inkrementalne (PLN)</b>	
Inkrementalny całkowity koszt różniący porównywanych terapii z uwzględnieniem RSS	
Inkrementalny całkowity koszt różniący porównywanych terapii bez RSS	717 628,85
<b>Cena leku Ilaris® zrównująca koszty terapii (PLN)</b>	
CZN leku Ilaris® zgodna z Rozp. (par. 5 ust. 4) (PLN) z RSS	
CZN leku Ilaris® zgodna z Rozp. (par. 5 ust. 4) (PLN) bez RSS	7 085,94

**Tabela 52.**
**Inkrementalne wartości kosztów oraz zrównująca koszty terapii cena wnioskowanej technologii – KAN vs TOC w populacji chorych na uMIZS**

Kategoria wynikowa	Perspektywa płatnika publicznego/wspólna
<b>Koszty inkrementalne (PLN)</b>	
Inkrementalny całkowity koszt różniący porównywanych terapii z uwzględnieniem RSS	
Inkrementalny całkowity koszt różniący porównywanych terapii bez RSS	759 386,64
<b>Cena leku Ilaris® zrównująca koszty terapii (PLN)</b>	

Kategoria wynikowa	Perspektywa płatnika publicznego/wspólna
CZN leku Ilaris® zgodna z Rozp. (par. 5 ust. 4) (PLN) z RSS	
CZN leku Ilaris® zgodna z Rozp. (par. 5 ust. 4) (PLN) bez RSS	4 592,89

**Tabela 53.**

**Cena zbytu netto wnioskowanej technologii zgodna z art. 13 ust. 3 *Ustawy o refundacji* – populacja chorych na uMIZS**

Kategoria wynikowa	Perspektywa płatnika publicznego/wspólna
<b>Cena leku Ilaris® zgodna z art. 13 (PLN)</b>	
CZN leku Ilaris® zgodna z art. 13 (PLN) z RSS	
CZN leku Ilaris® zgodna z art. 13 (PLN) bez RSS	4 592,89

---

## 9. Jednokierunkowa analiza wrażliwości

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

Parametry użyte w analizie wrażliwości, wraz z zakresem zmienności, źródłem danych oraz uzasadnieniem zakresów zmienności wskazano w rozdziale 7.

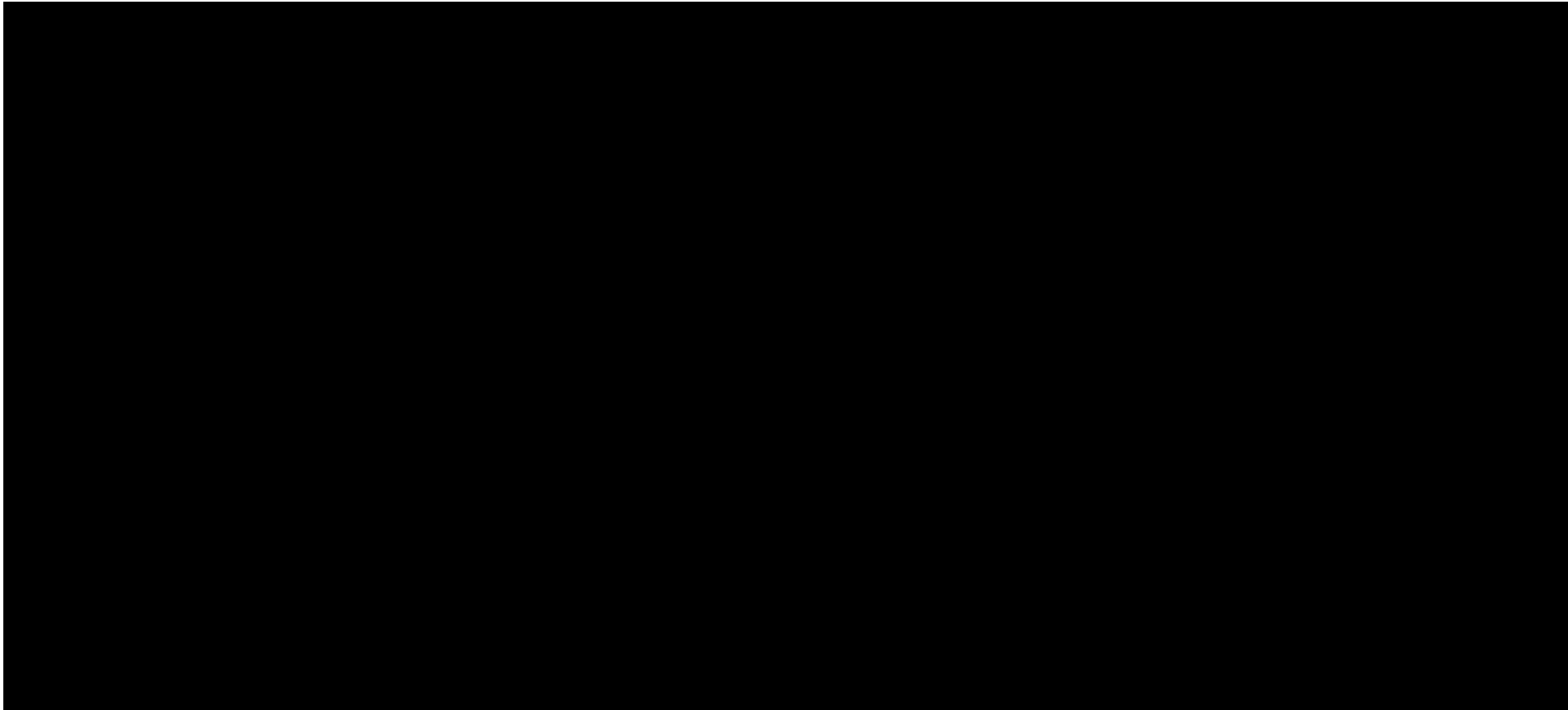
### 9.1. Analiza wartości skrajnych

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości, przeprowadzonej dla wyników analizy minimalizacji kosztów, analizy kosztów-użyteczności oraz kosztów-konsekwencji, w przypadku wersji bez RSS i z uwzględnieniem RSS, w perspektywie płatnika publicznego oraz w perspektywie wspólnej, z podziałem na chorych z AOSD i uMIZS zebrano w poniższych tabelach.

### 9.1.1. AOSD

Tabela 54.

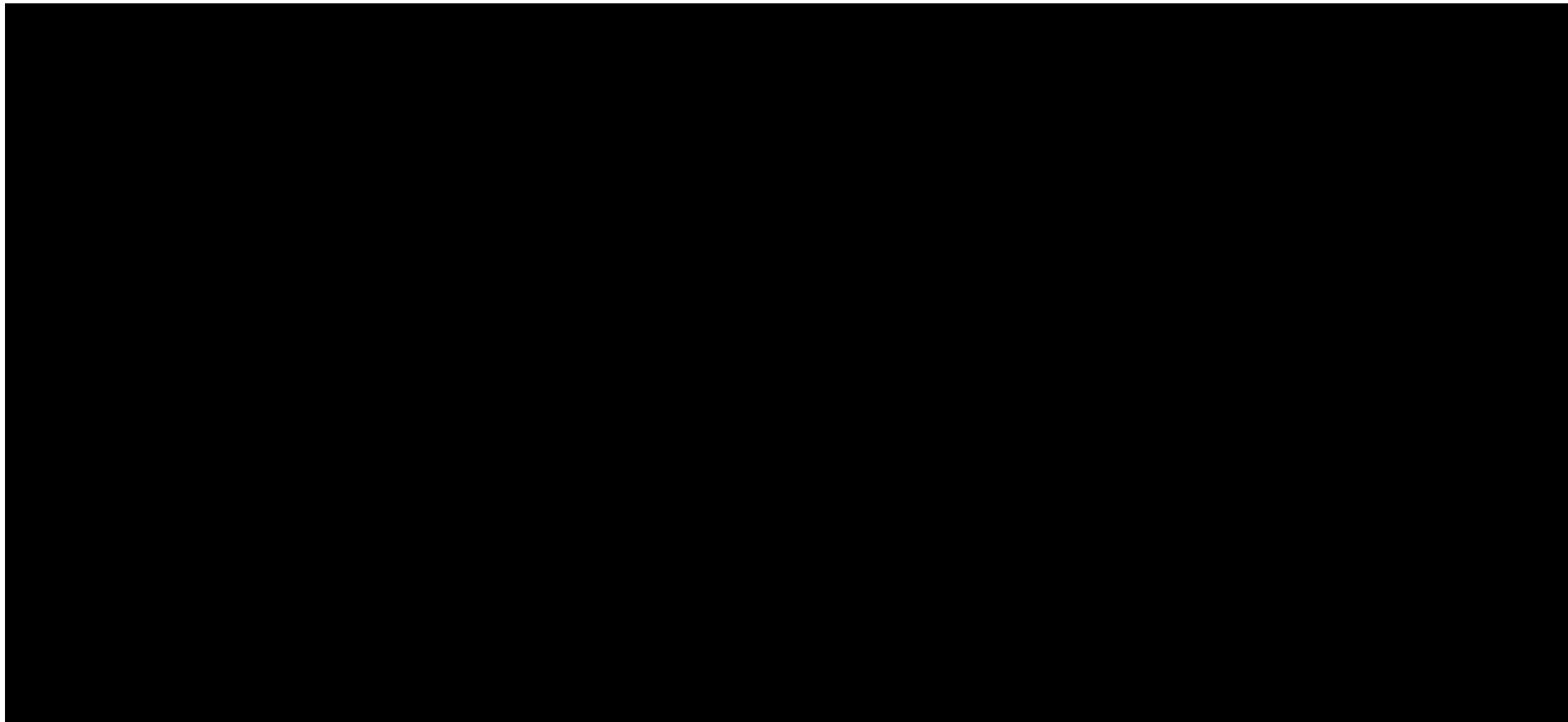
Wyniki analizy wrażliwości dla porównania KAN vs ANA w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja z RSS w perspektywie płatnika publicznego/wspólnej





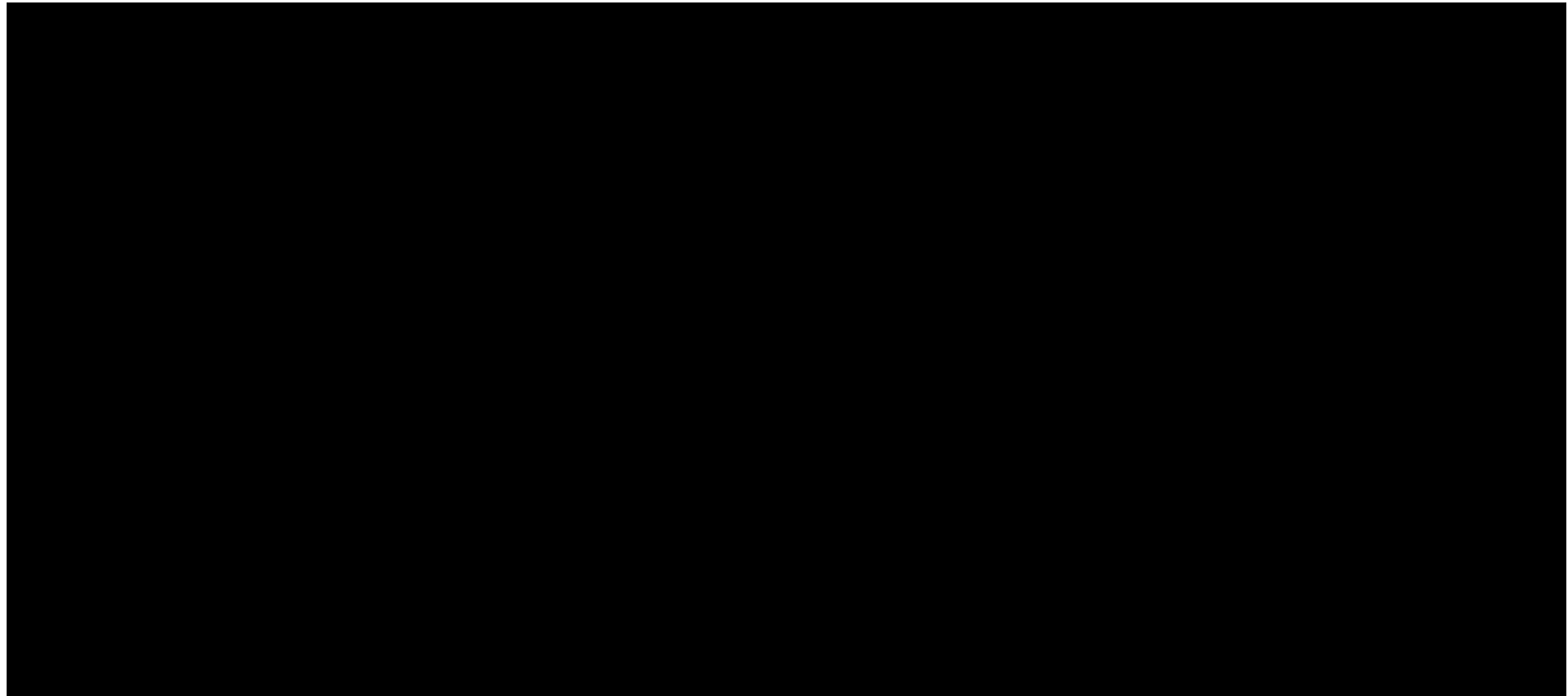
**Tabela 55.**

**Wyniki analizy wrażliwości dla porównania KAN vs ANA w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja bez RSS w perspektywie płatnika publicznego/wspólnej**



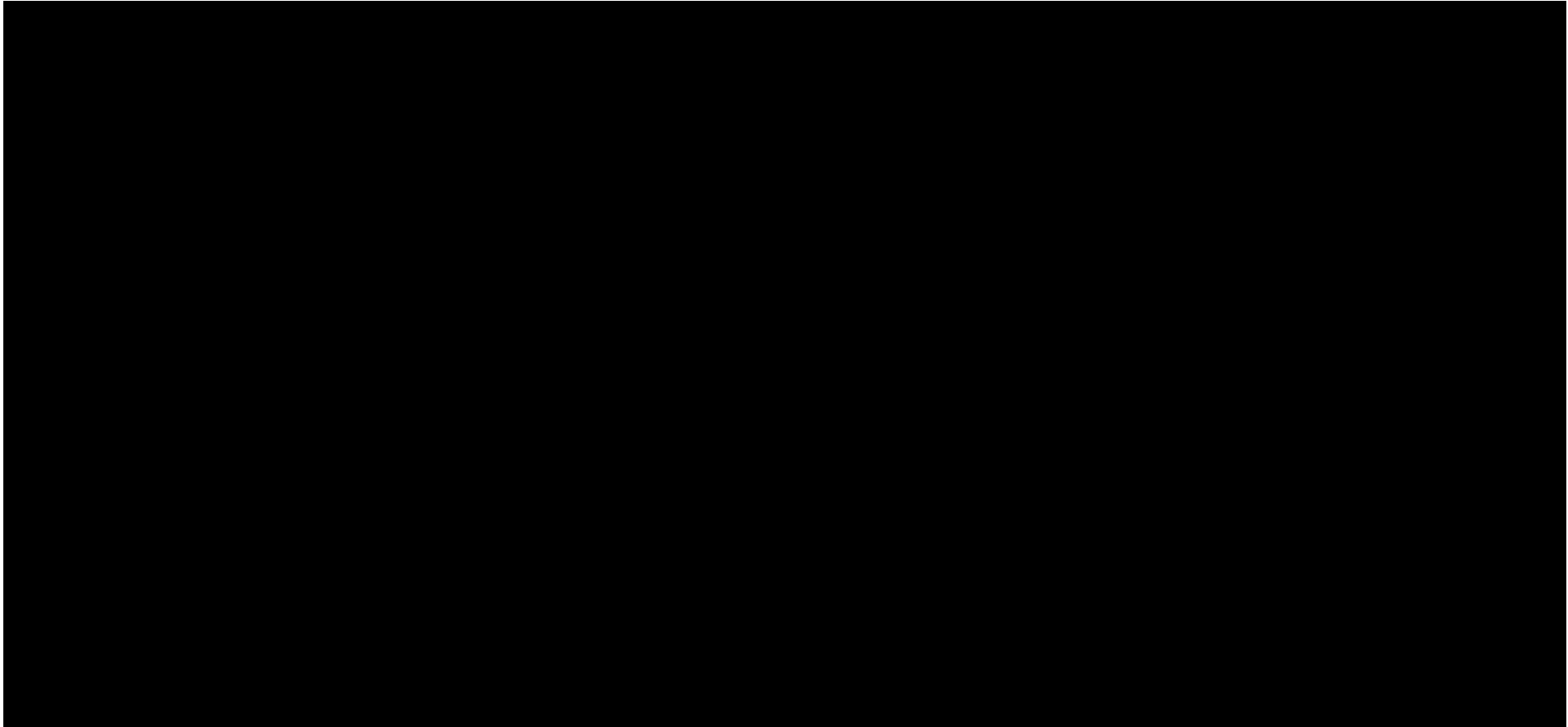
**Tabela 56.**

**Wyniki analizy wrażliwości dla porównania KAN vs TOC w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja z RSS w perspektywie płatnika publicznego/wspólnej**



**Tabela 57.**

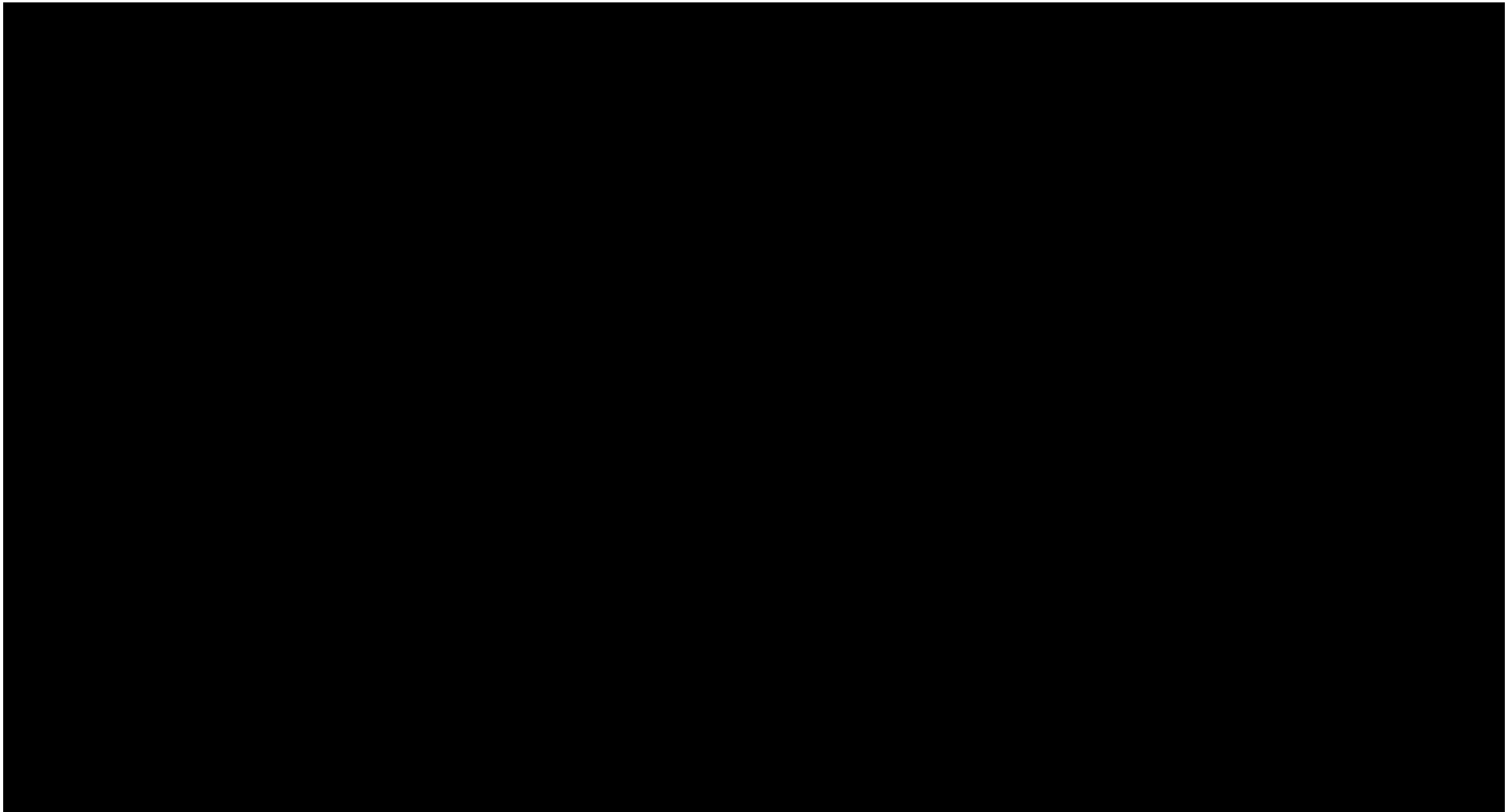
**Wyniki analizy wrażliwości dla porównania KAN vs TOC w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja bez RSS w perspektywie płatnika publicznego/wspólnej**

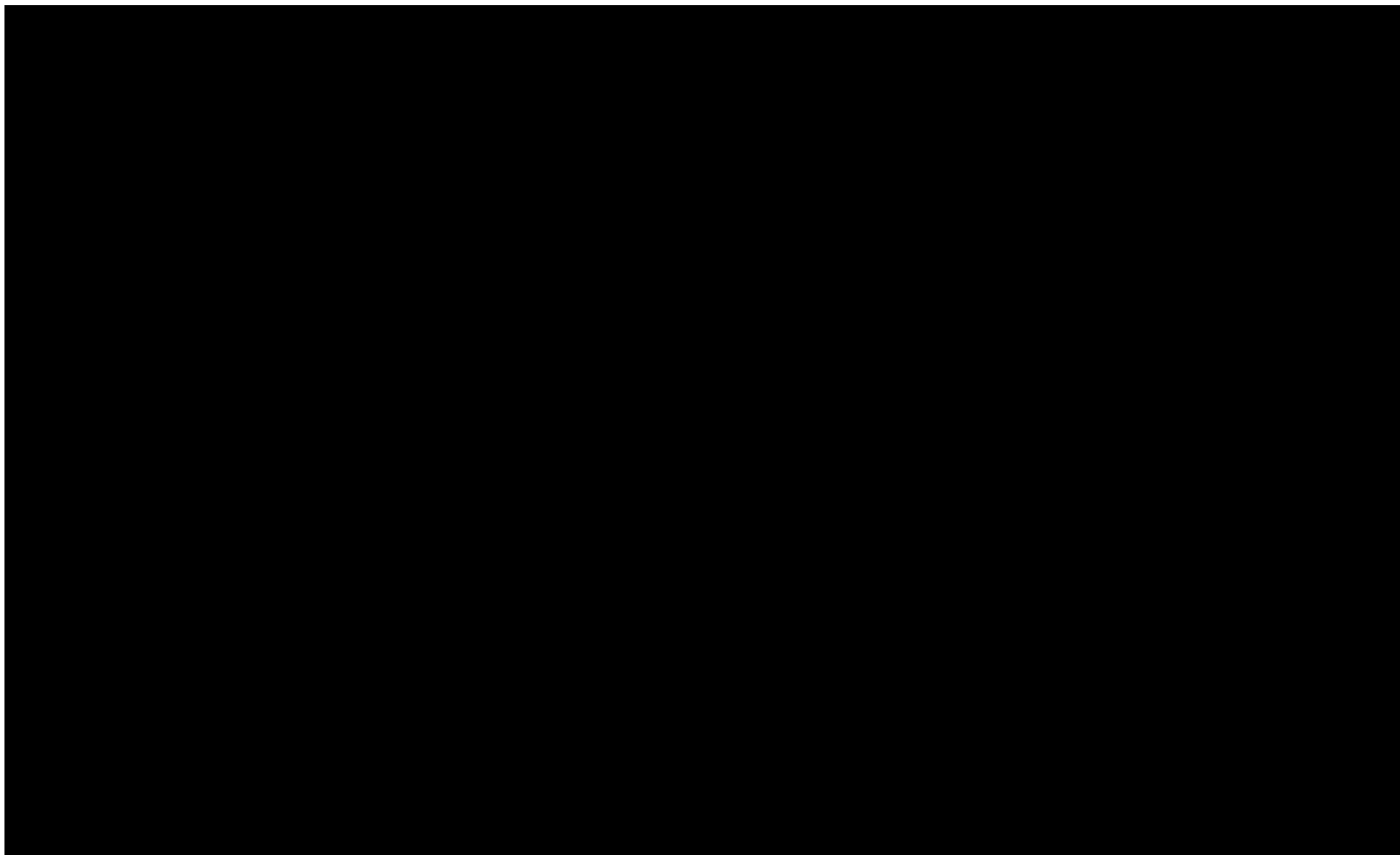


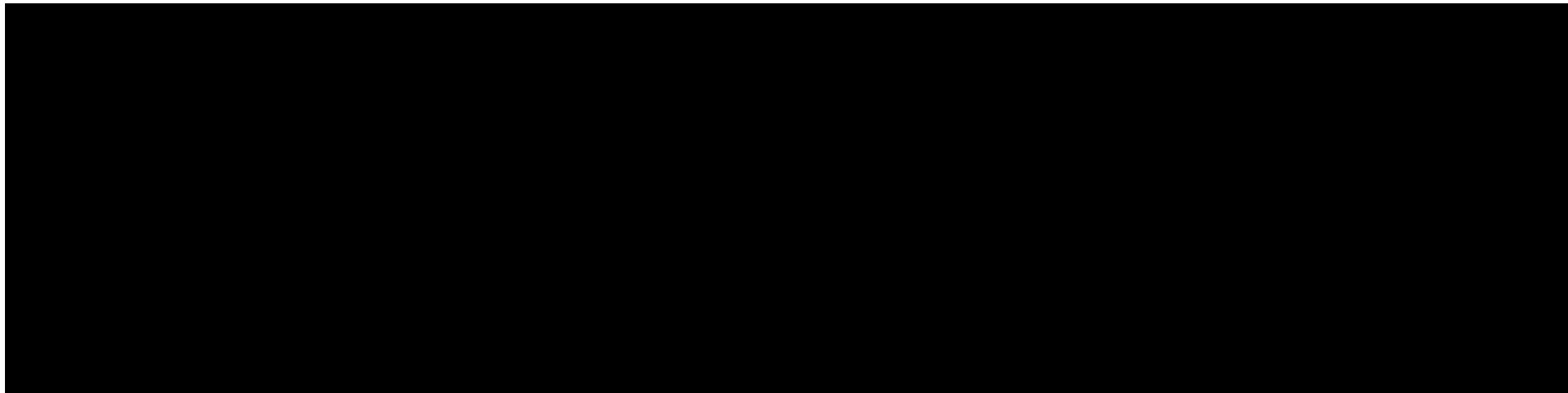


**Tabela 58.**

**Wyniki analizy wrażliwości dla porównania KAN vs PLC w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja z RSS w perspektywie płatnika publicznego**

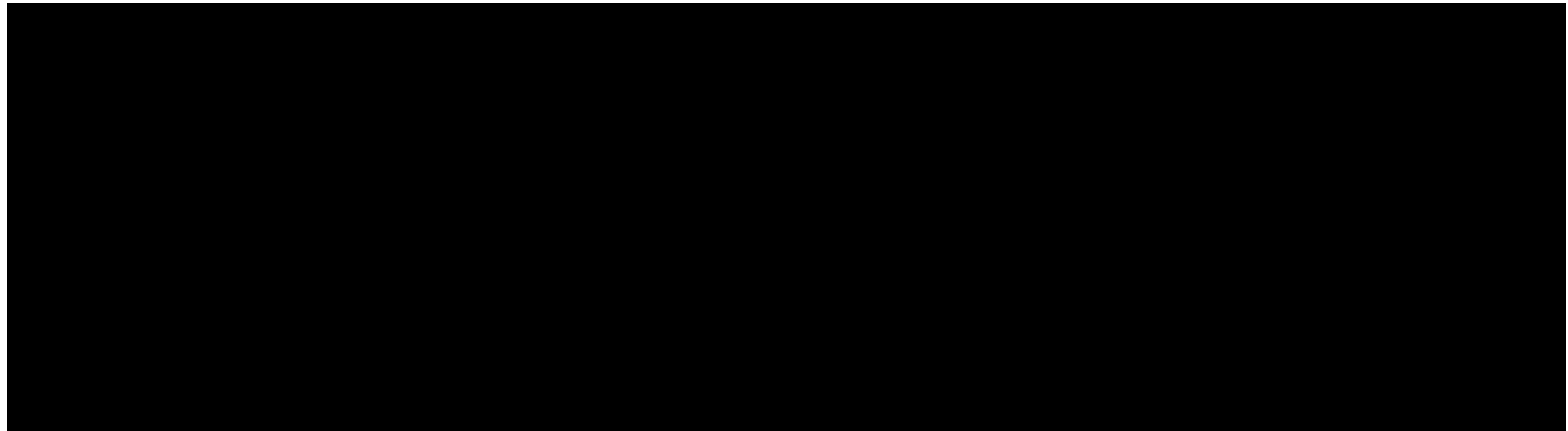


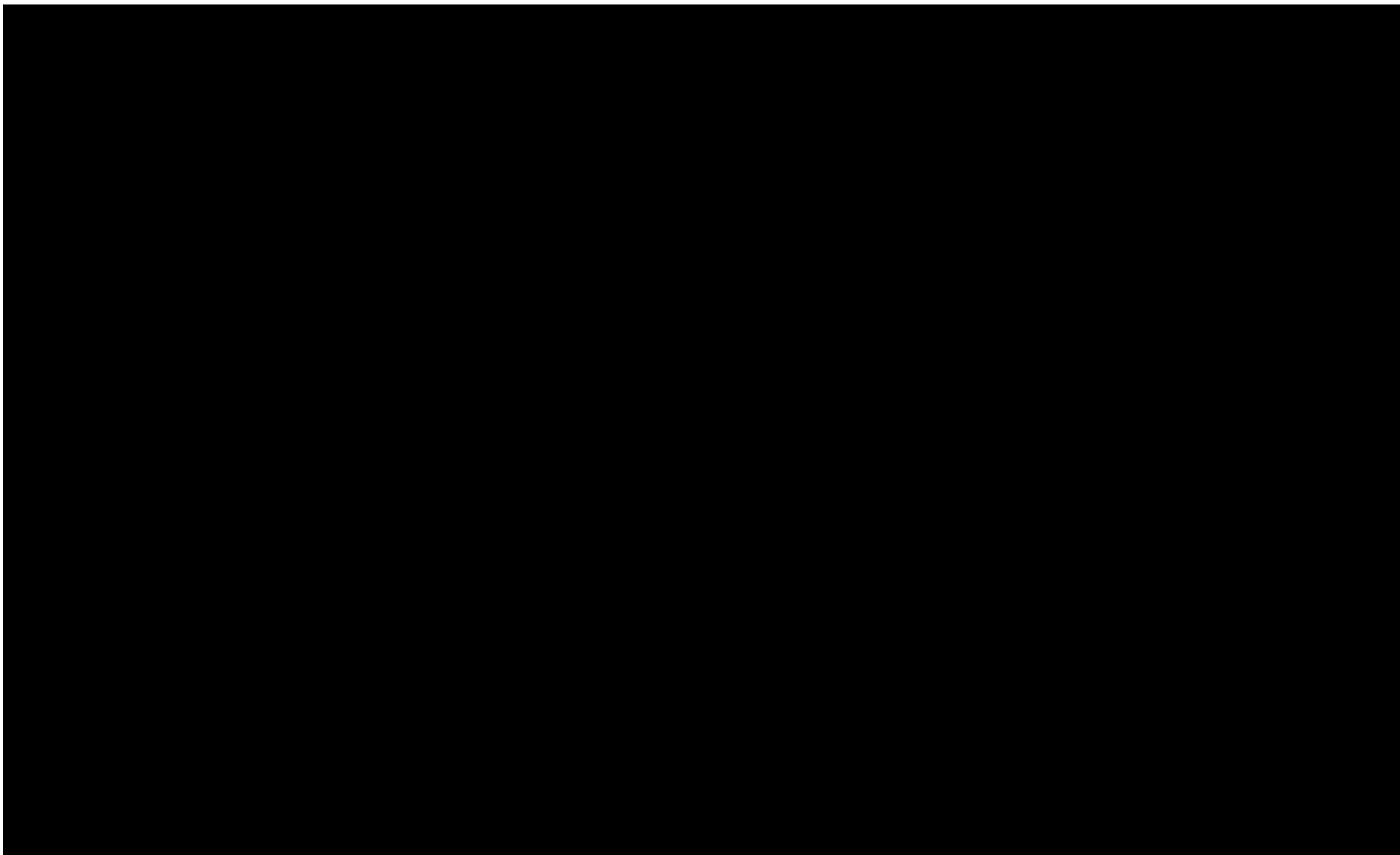


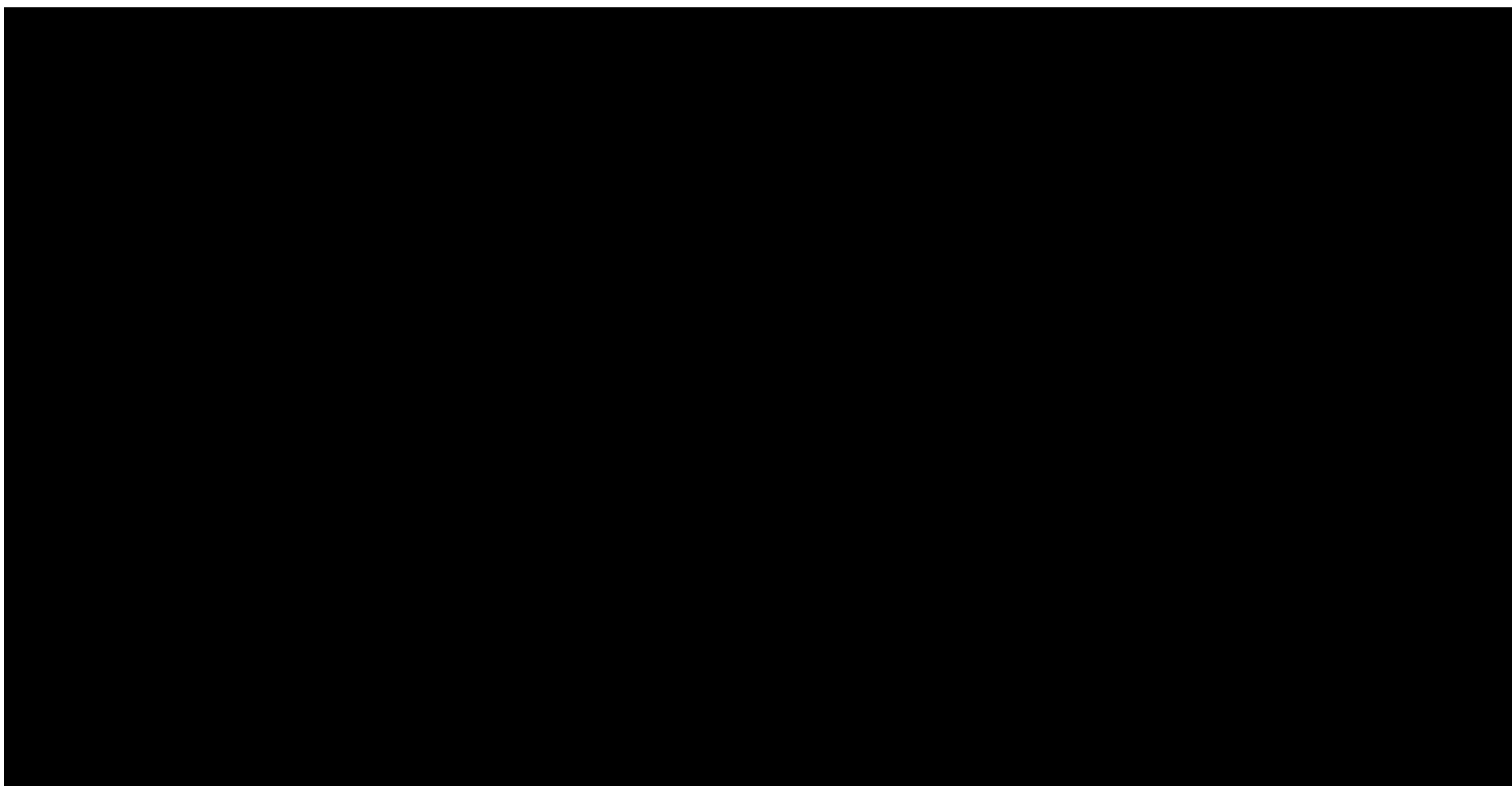


**Tabela 59.**

**Wyniki analizy wrażliwości dla porównania KAN vs PLC w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja bez RSS w perspektywie płatnika publicznego**

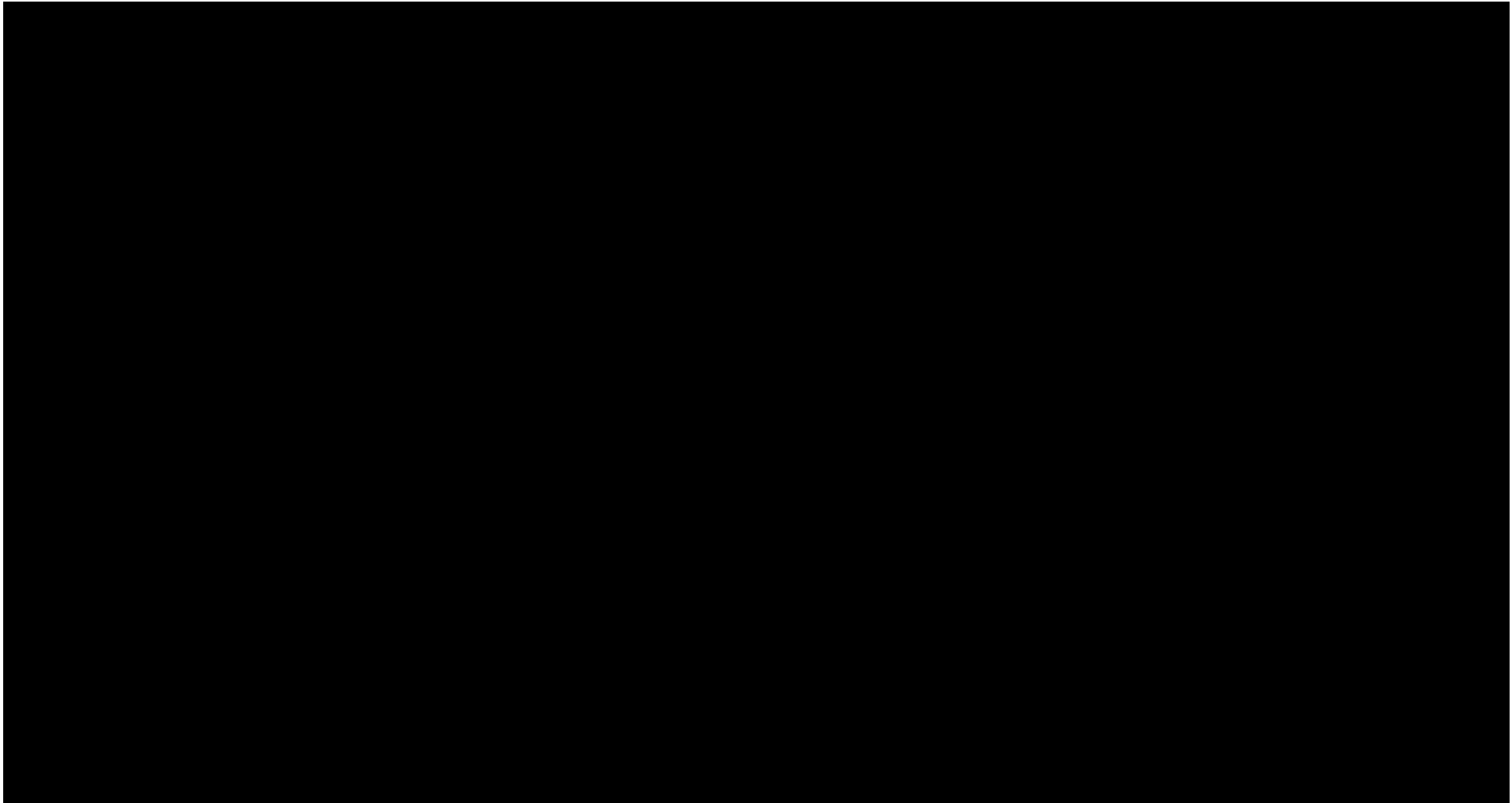


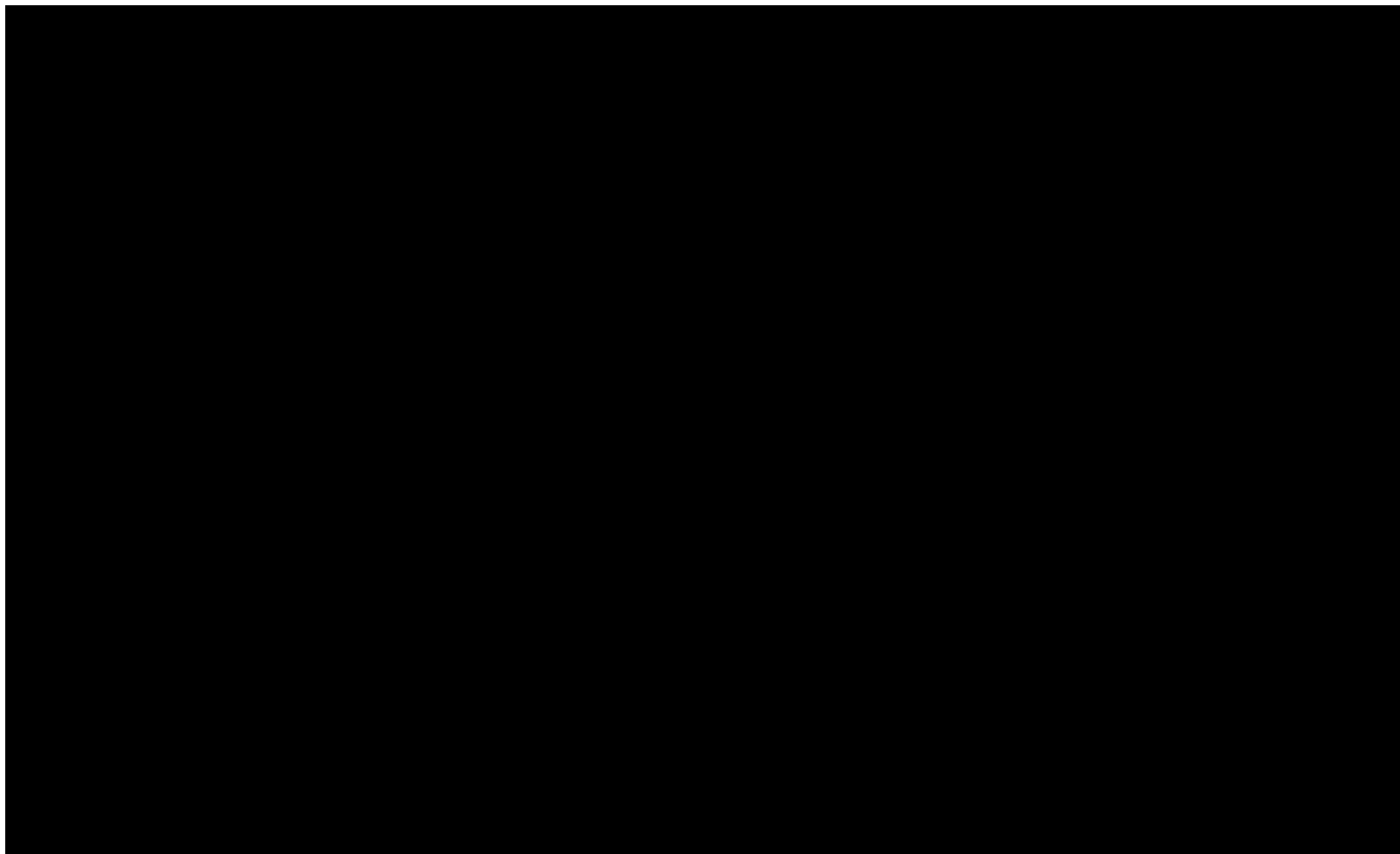


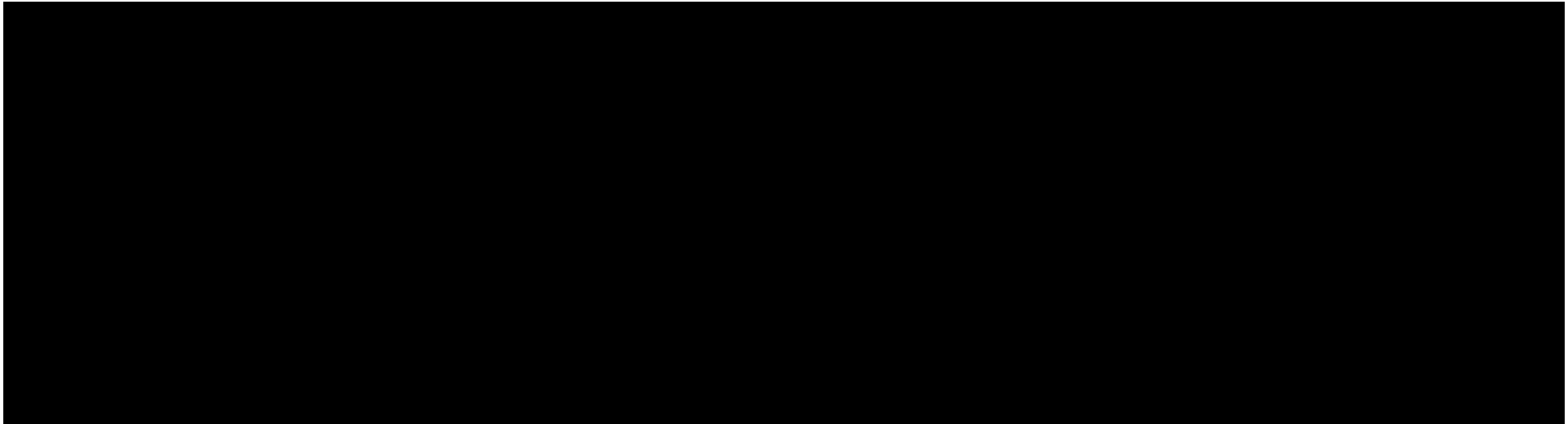


**Tabela 60.**

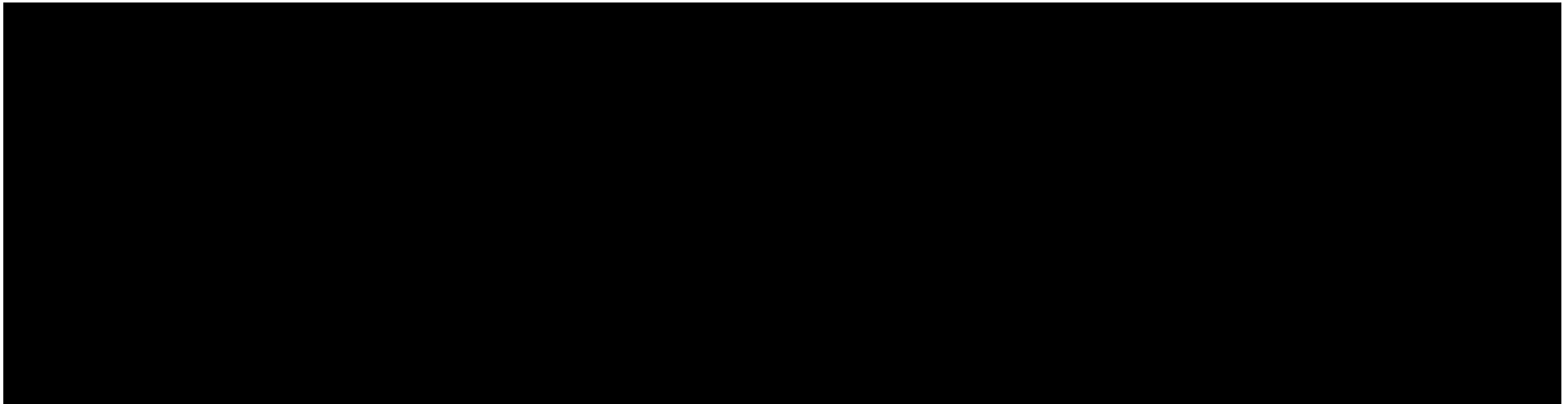
**Wyniki analizy wrażliwości dla porównania KAN vs PLC w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja z RSS w perspektywie wspólnej**



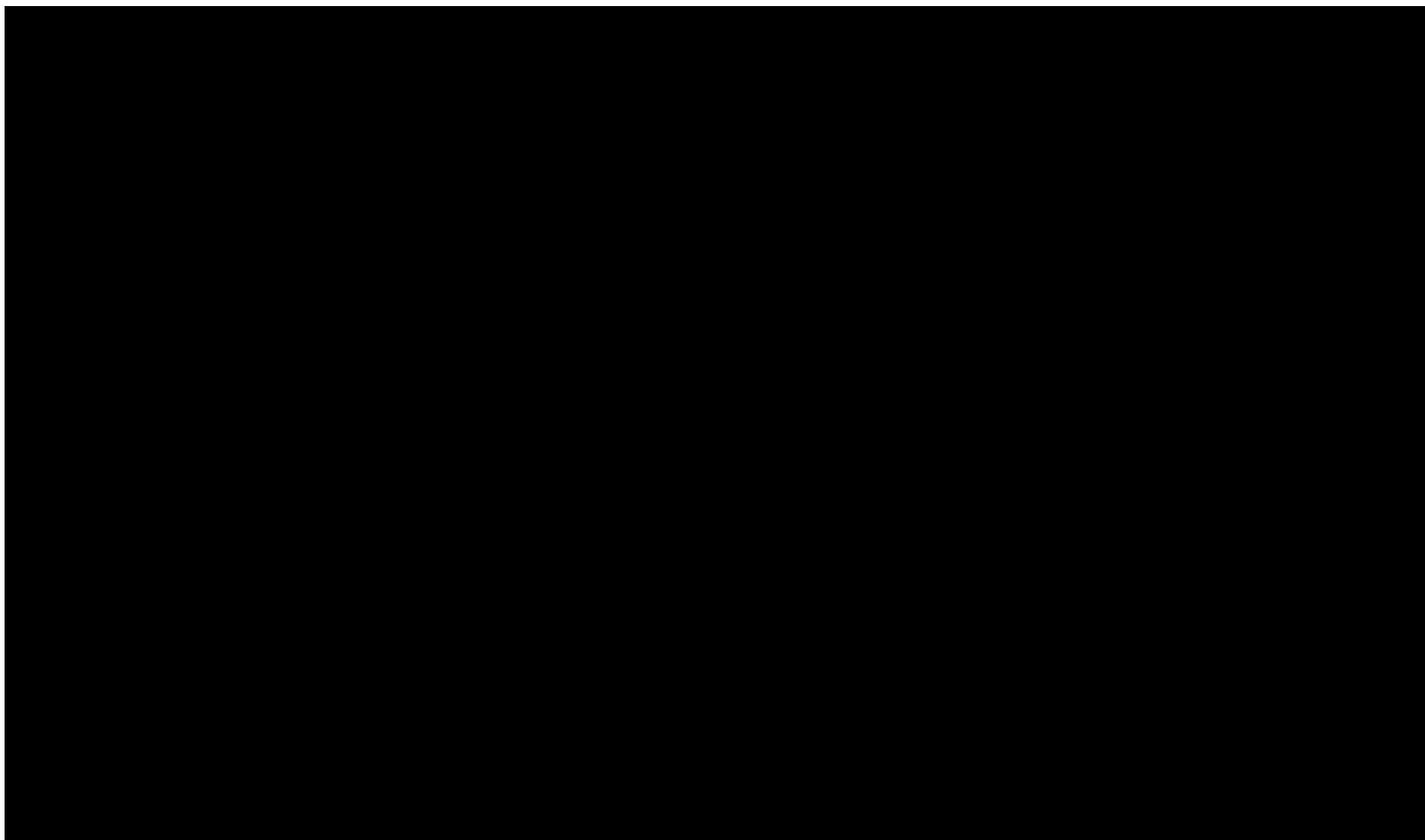


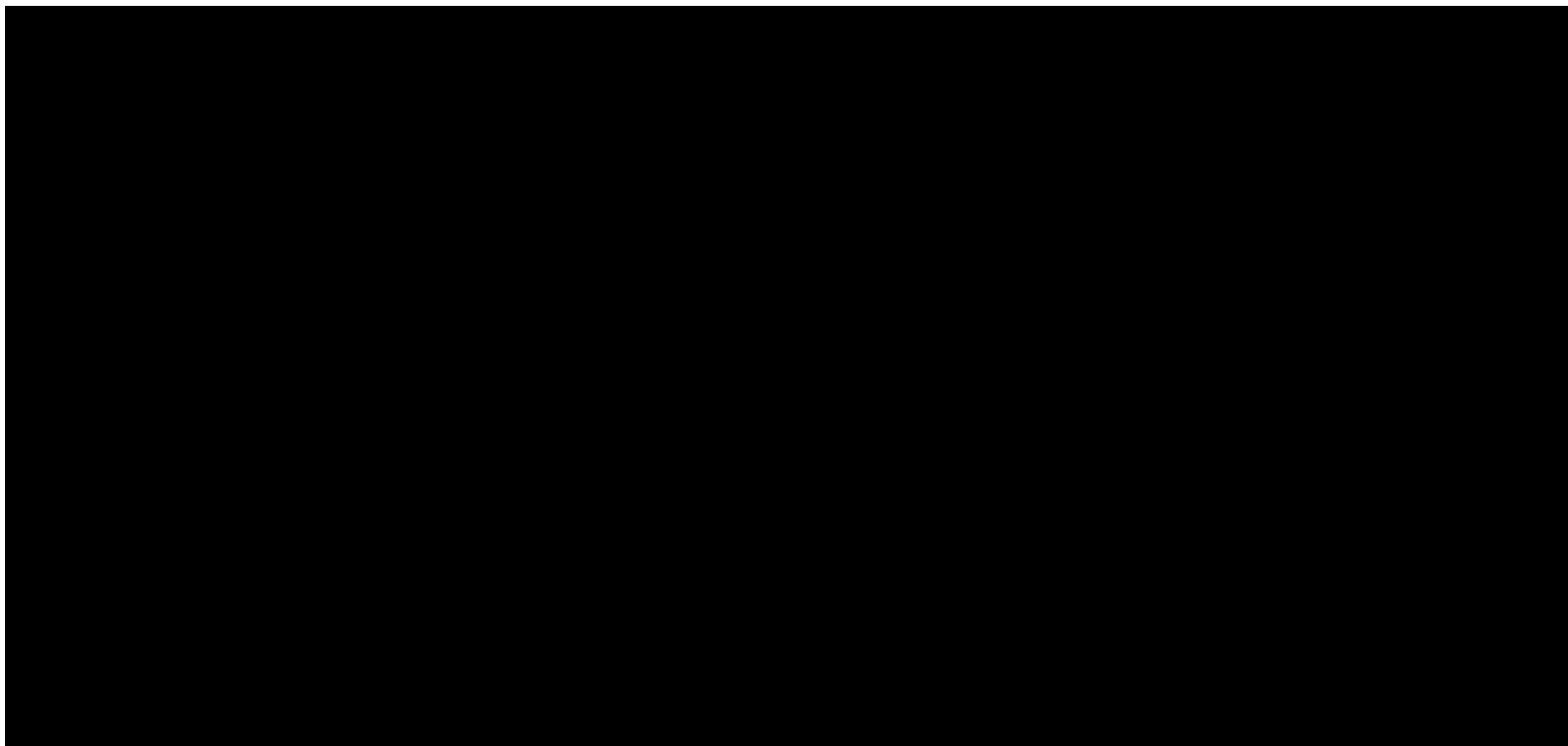


**Tabela 61.**  
**Wyniki analizy wrażliwości dla porównania KAN vs PLC w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja bez RSS w perspektywie wspólnej**





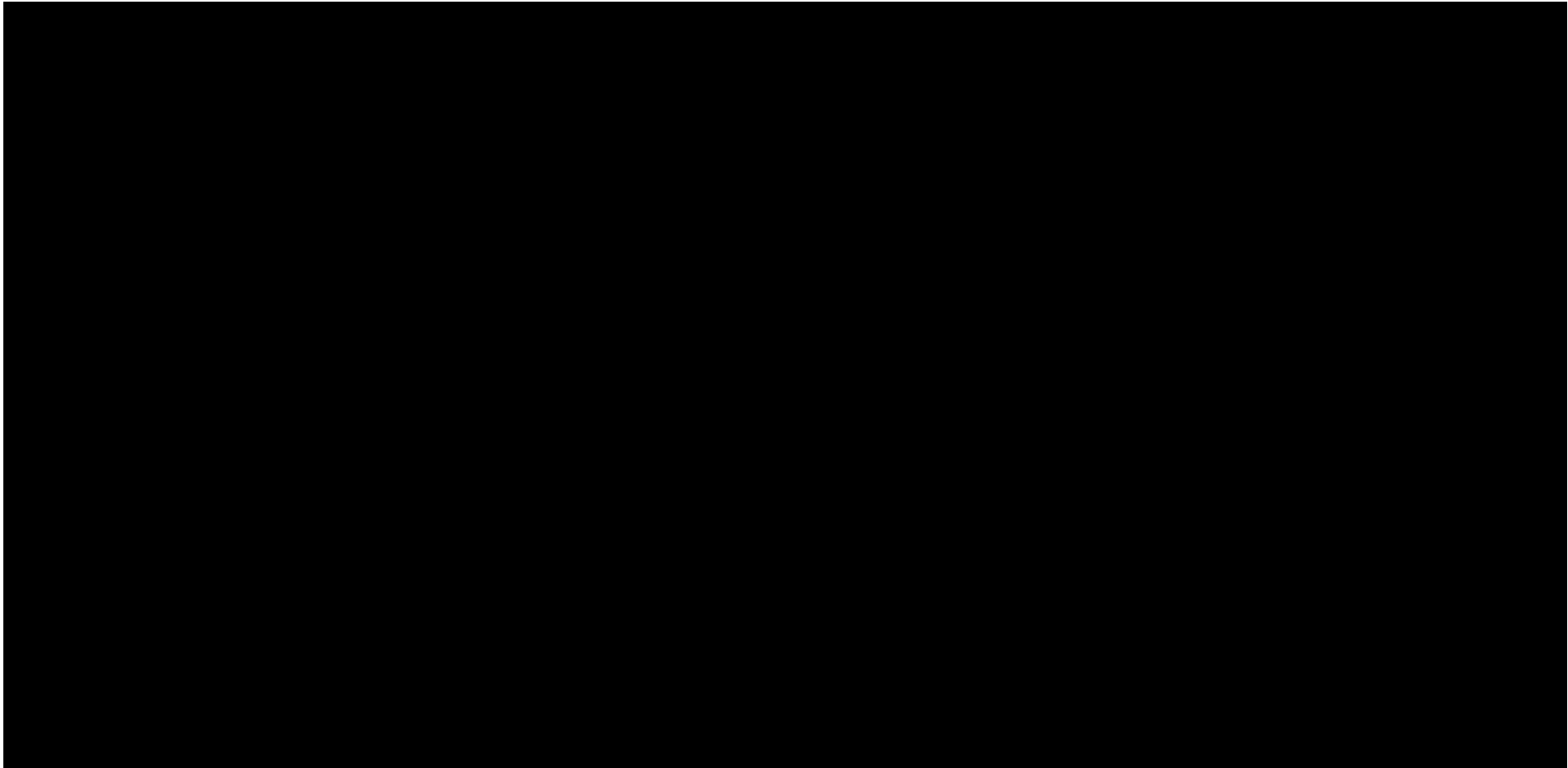


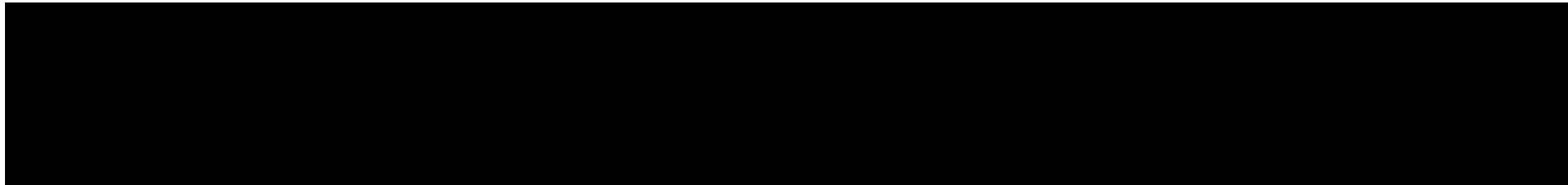


### 9.1.2. uMIZS

Tabela 62.

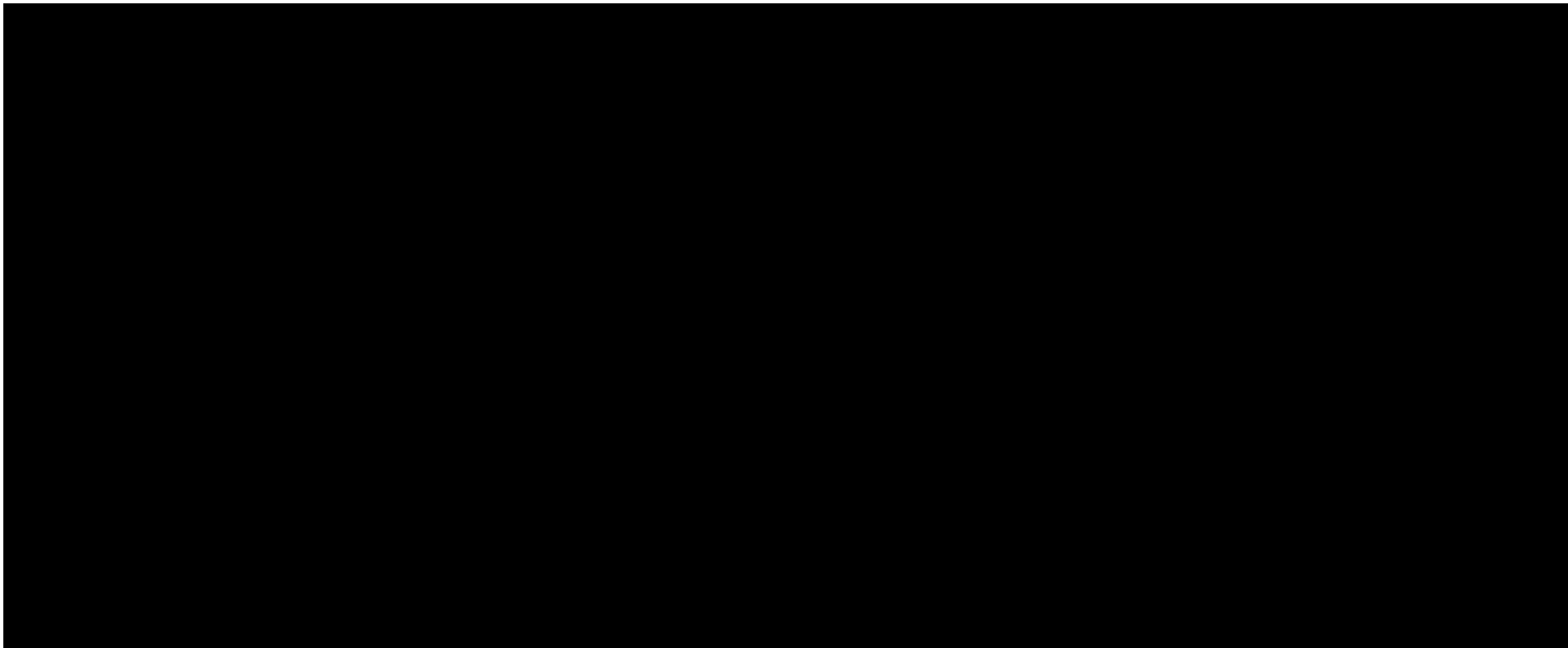
Wyniki analizy wrażliwości dla porównania KAN vs ANA w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja z RSS w perspektywie płatnika publicznego/wspólnej





**Tabela 63.**

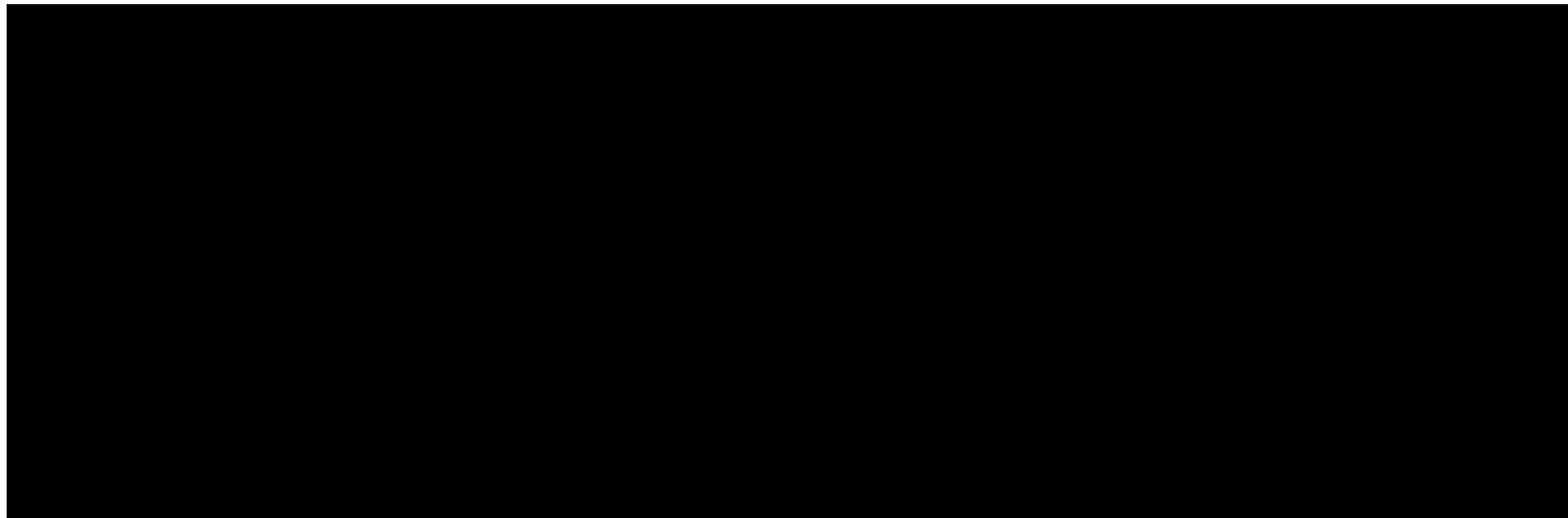
**Wyniki analizy wrażliwości dla porównania KAN vs ANA w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja bez RSS w perspektywie płatnika publicznego/wspólnej**

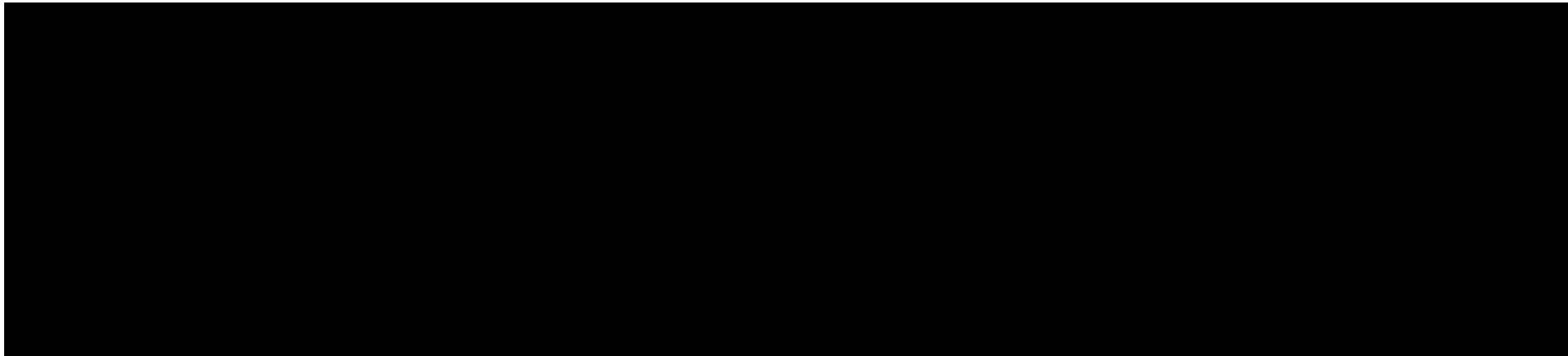




**Tabela 64.**

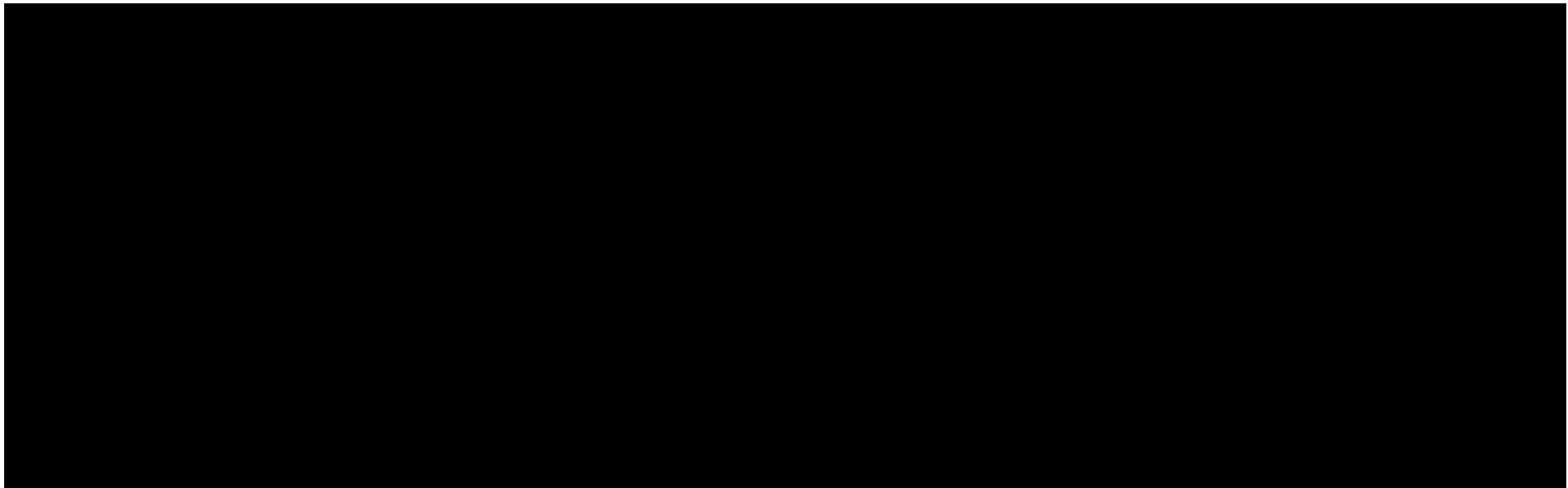
**Wyniki analizy wrażliwości dla porównania KAN vs TOC w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja z RSS w perspektywie płatnika publicznego/wspólnej**

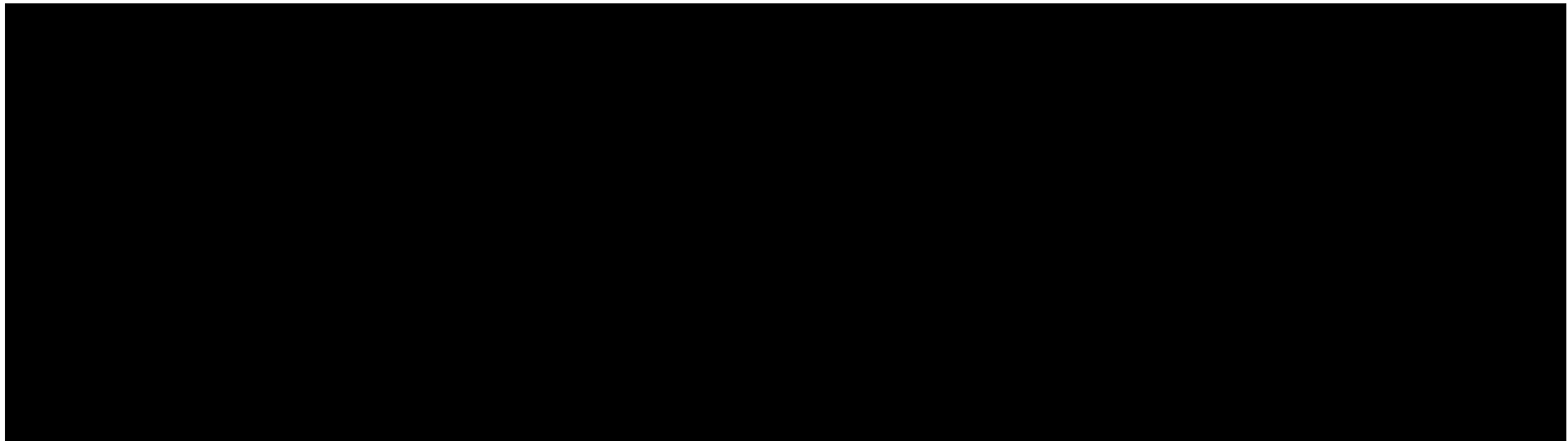




**Tabela 65.**

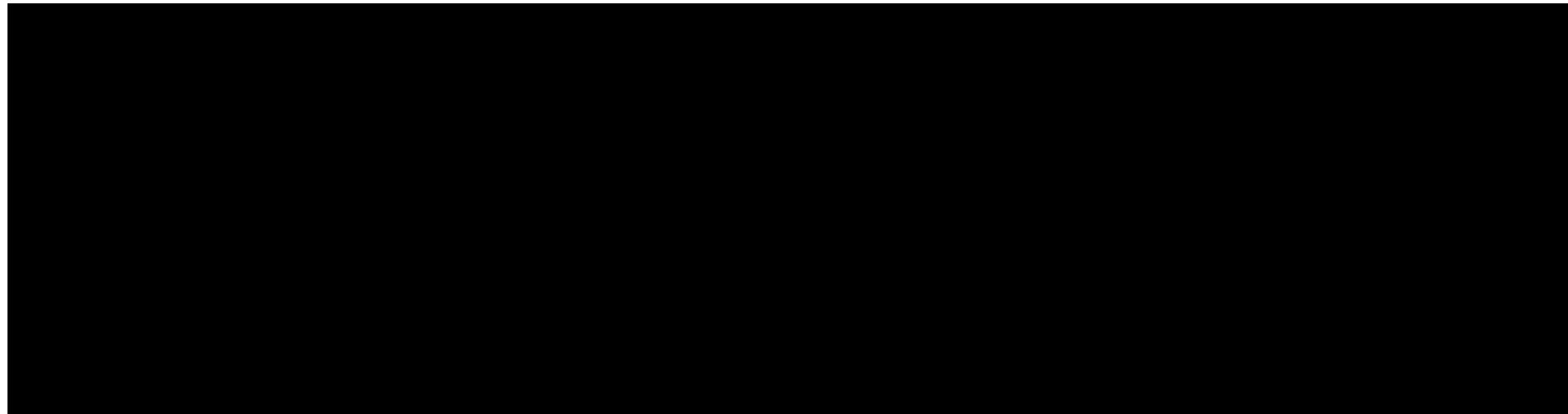
**Wyniki analizy wrażliwości dla porównania KAN vs TOC w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja bez RSS w perspektywie płatnika publicznego/wspólnej**

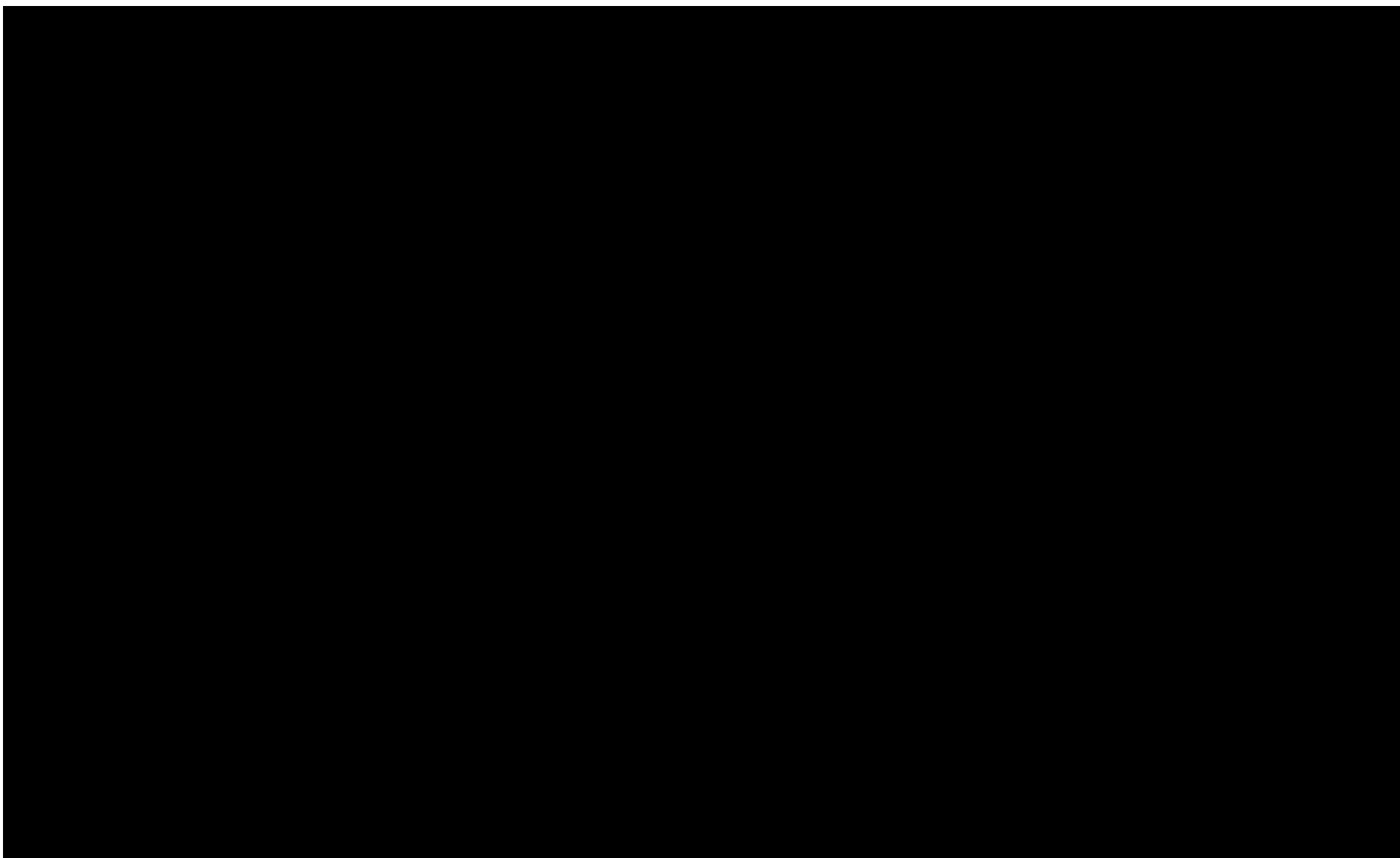




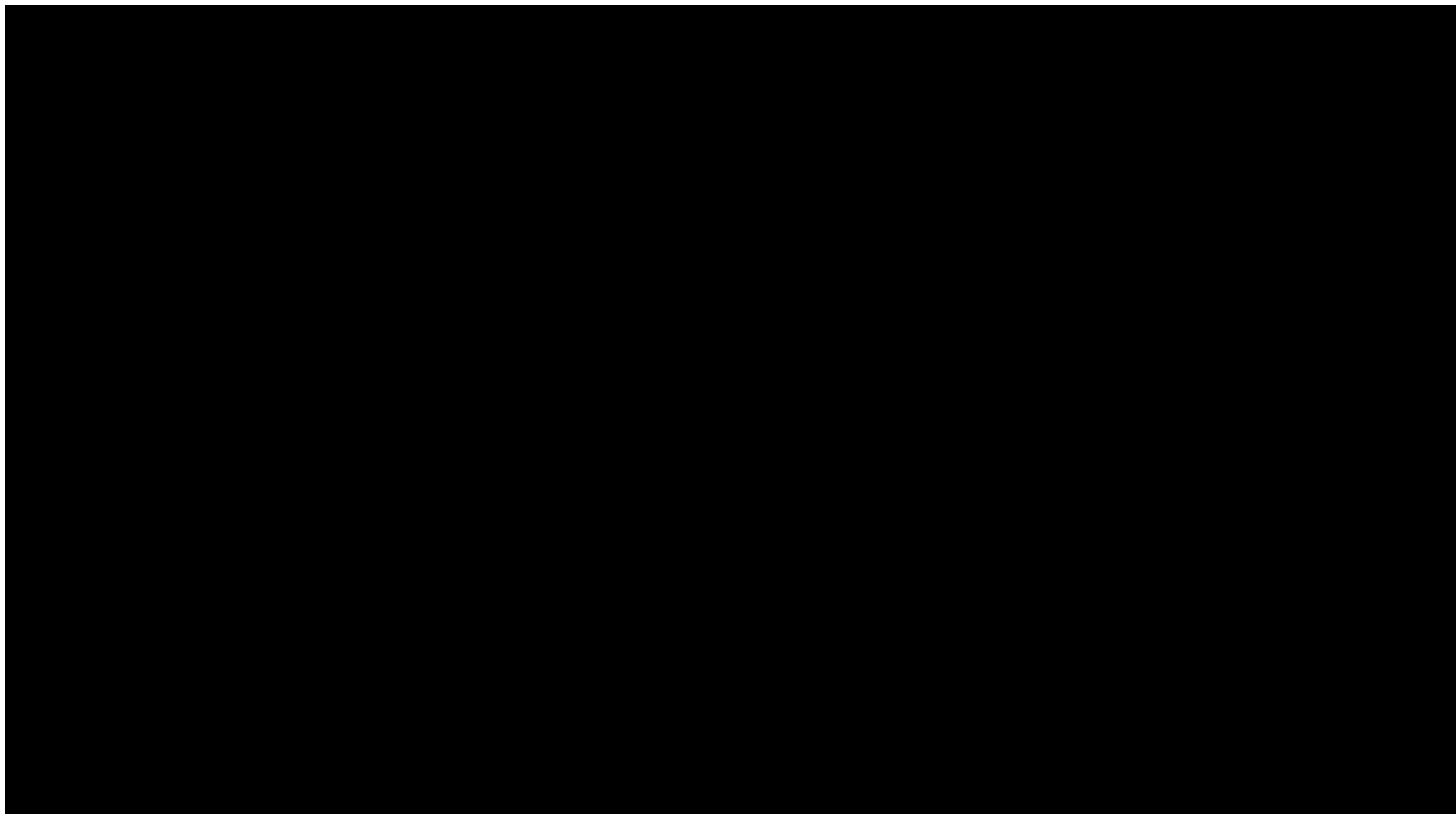
**Tabela 66.**

**Wyniki analizy wrażliwości dla porównania KAN vs PLC w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja z RSS w perspektywie płatnika publicznego**



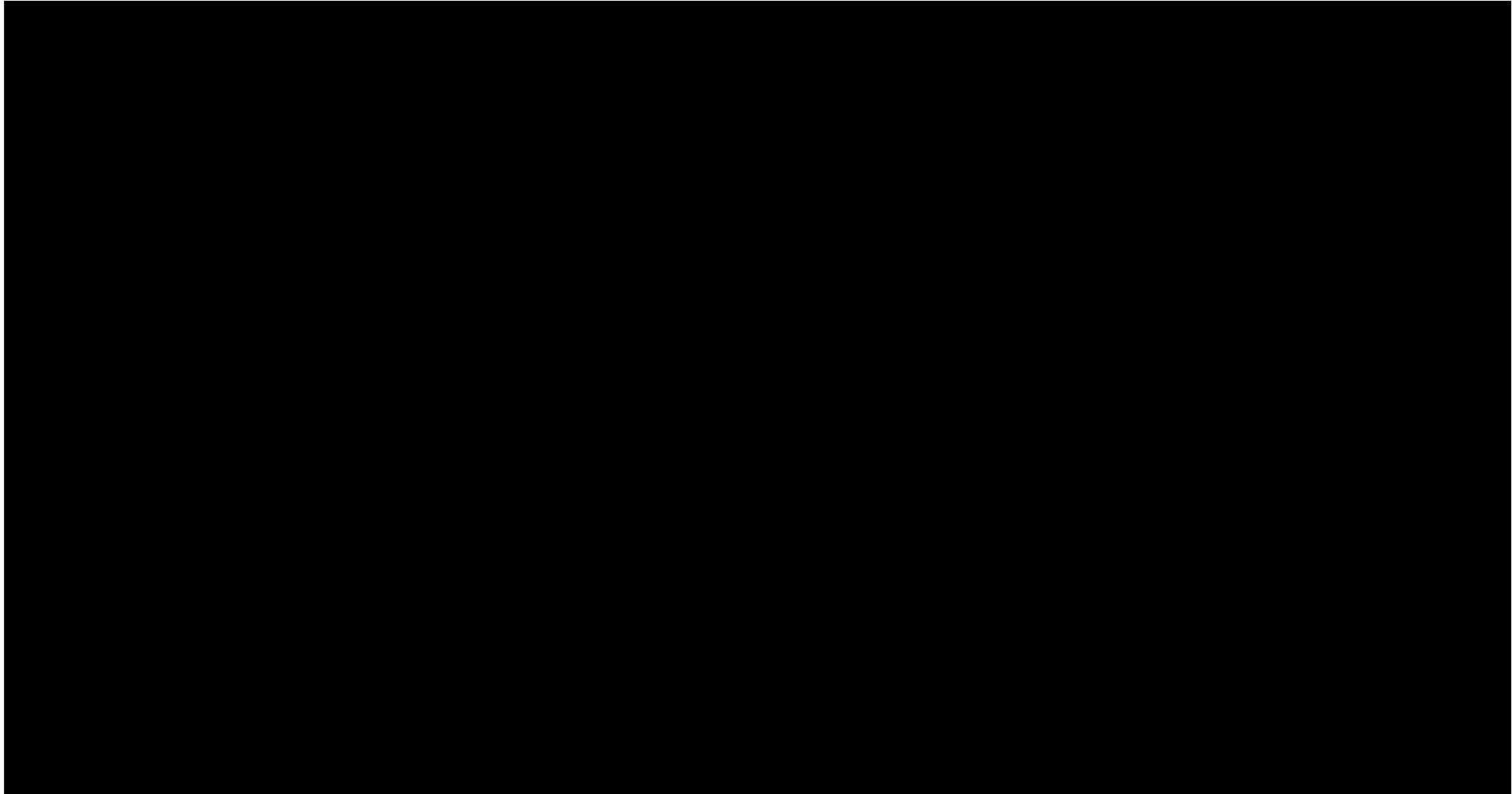


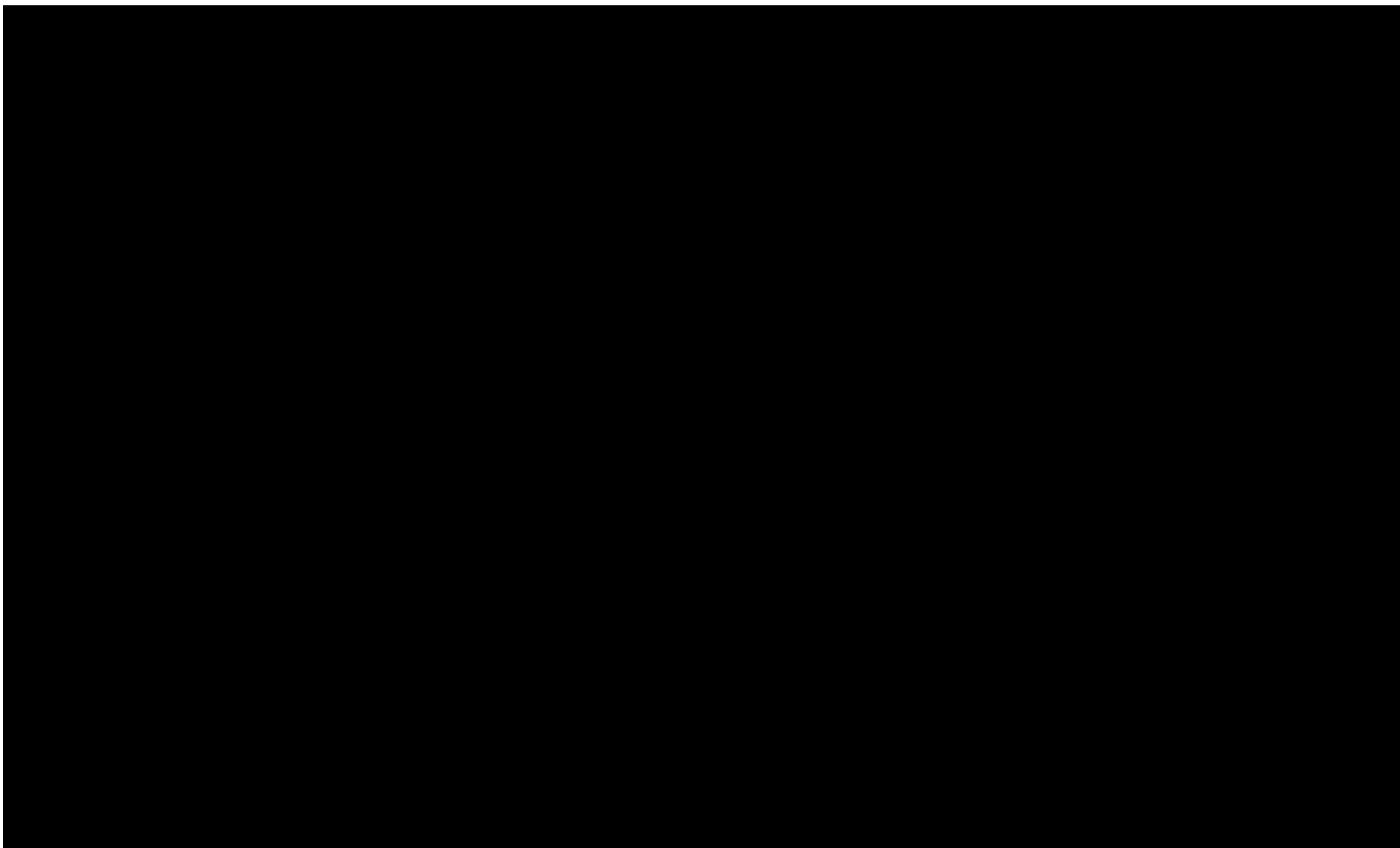


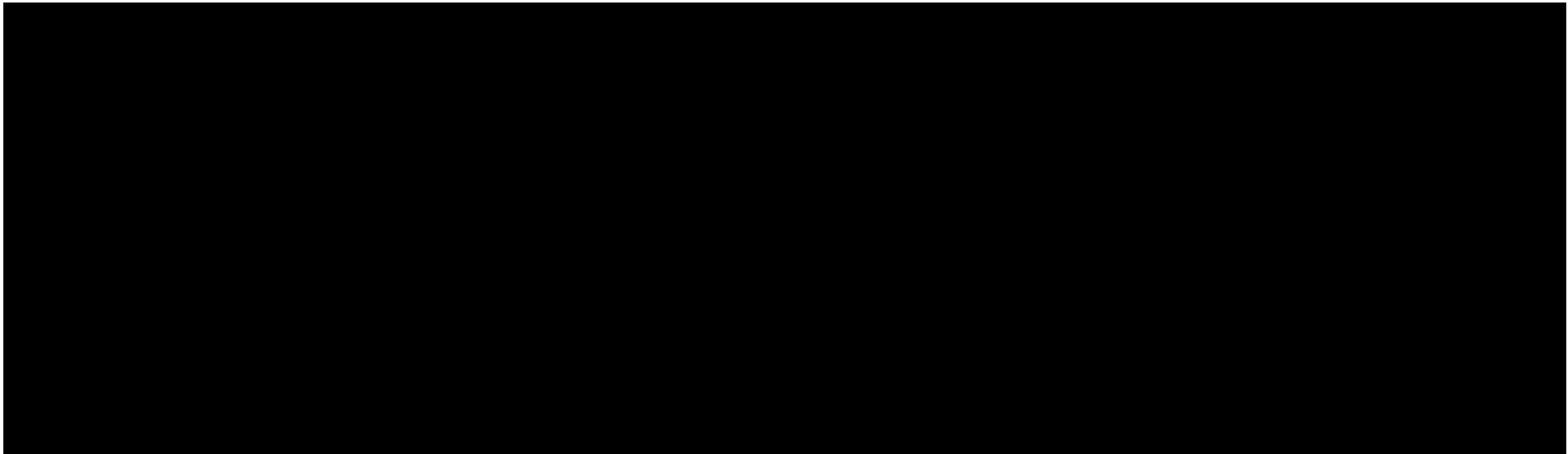


**Tabela 67.**

**Wyniki analizy wrażliwości dla porównania KAN vs PLC w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja bez RSS w perspektywie płatnika publicznego**

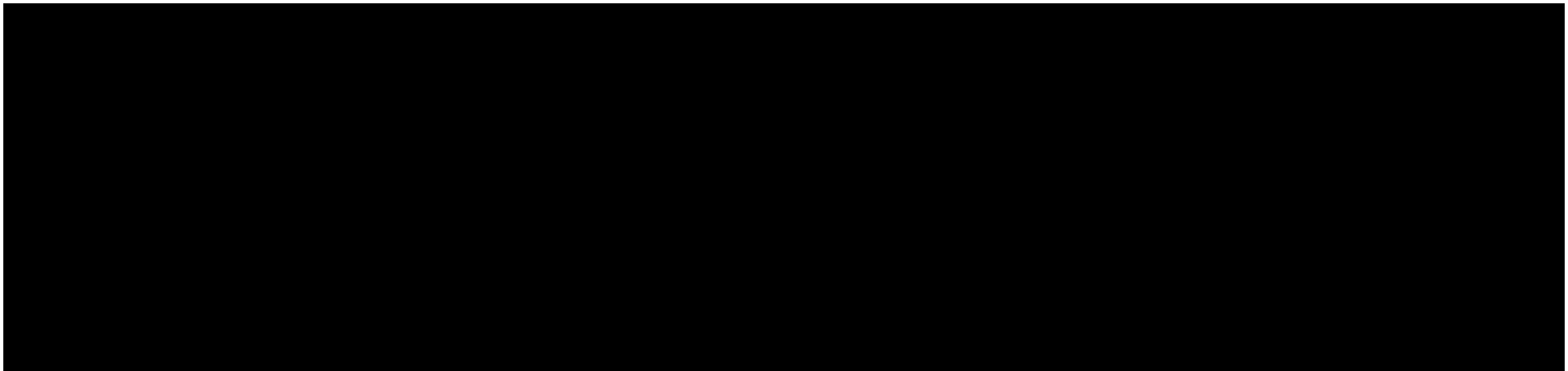


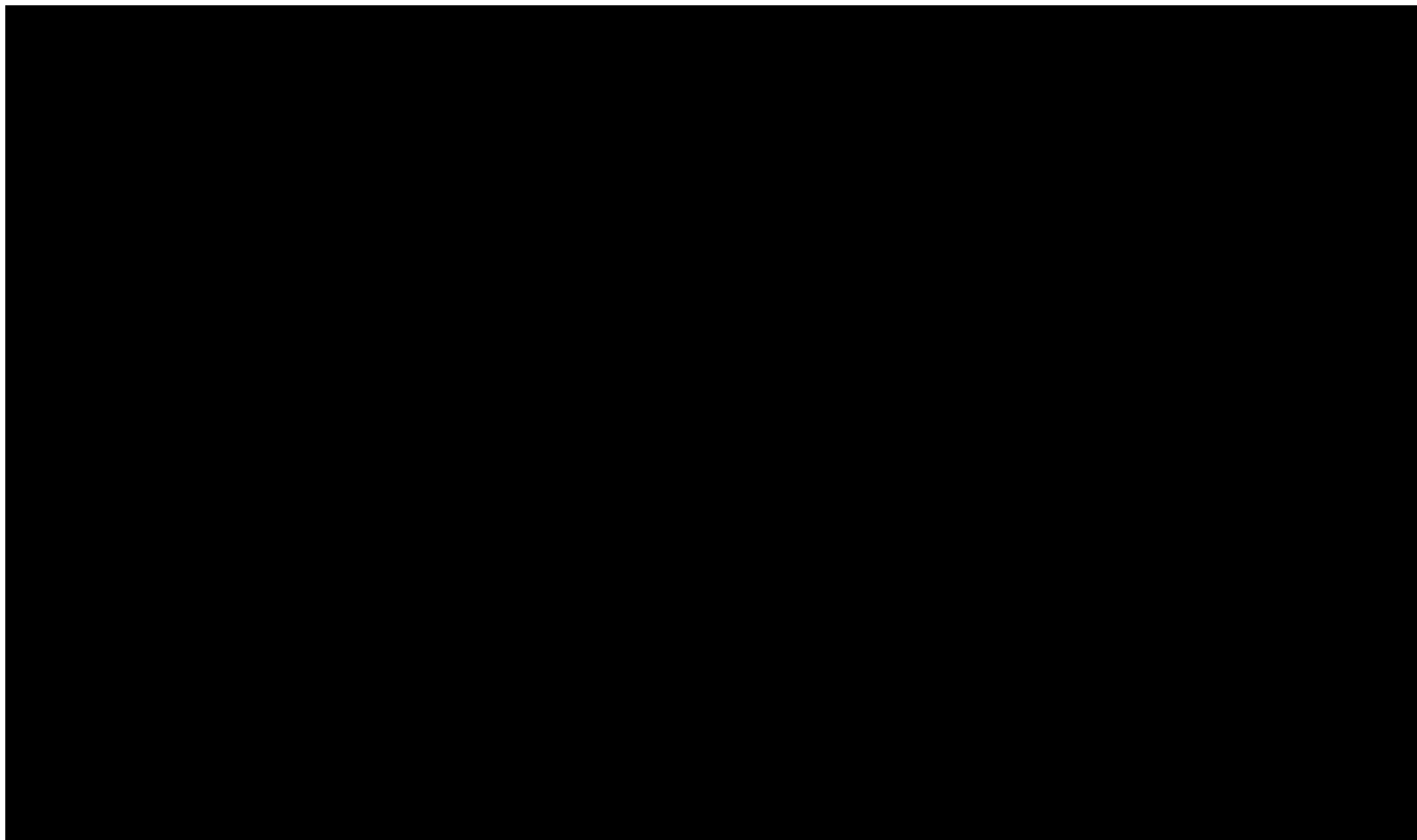


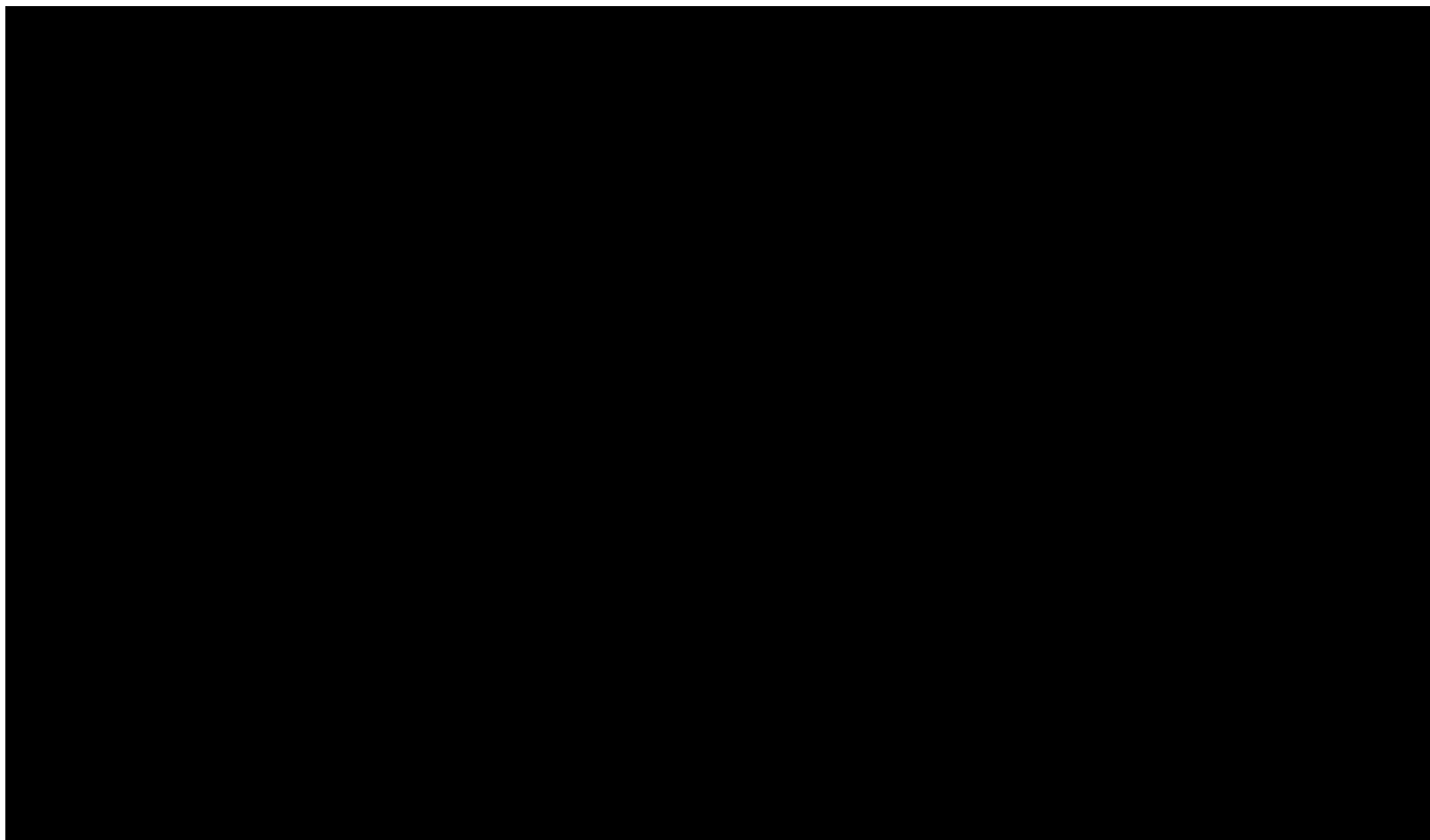


**Tabela 68.**

**Wyniki analizy wrażliwości dla porównania KAN vs PLC w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja z RSS w perspektywie wspólnej**

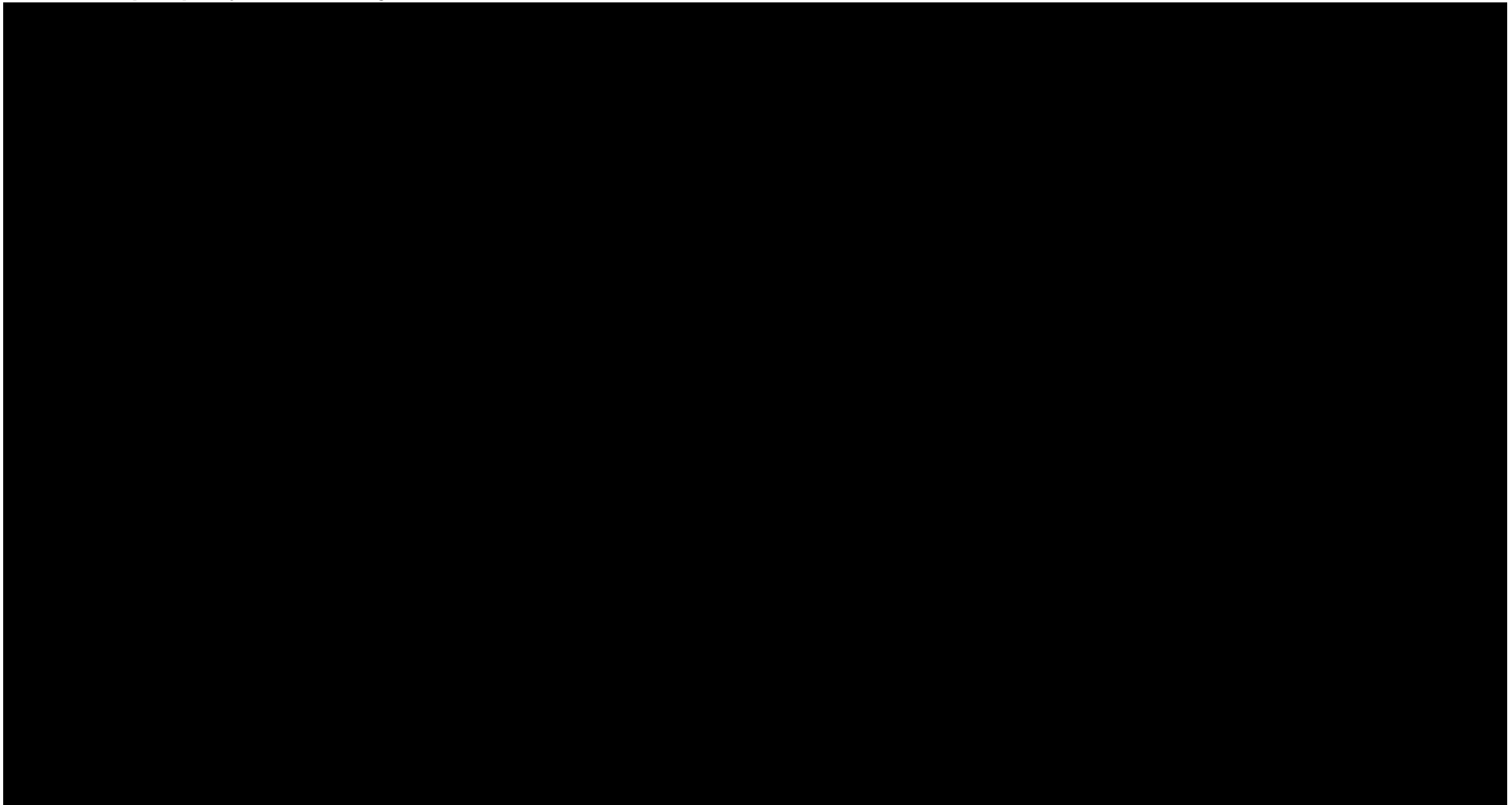


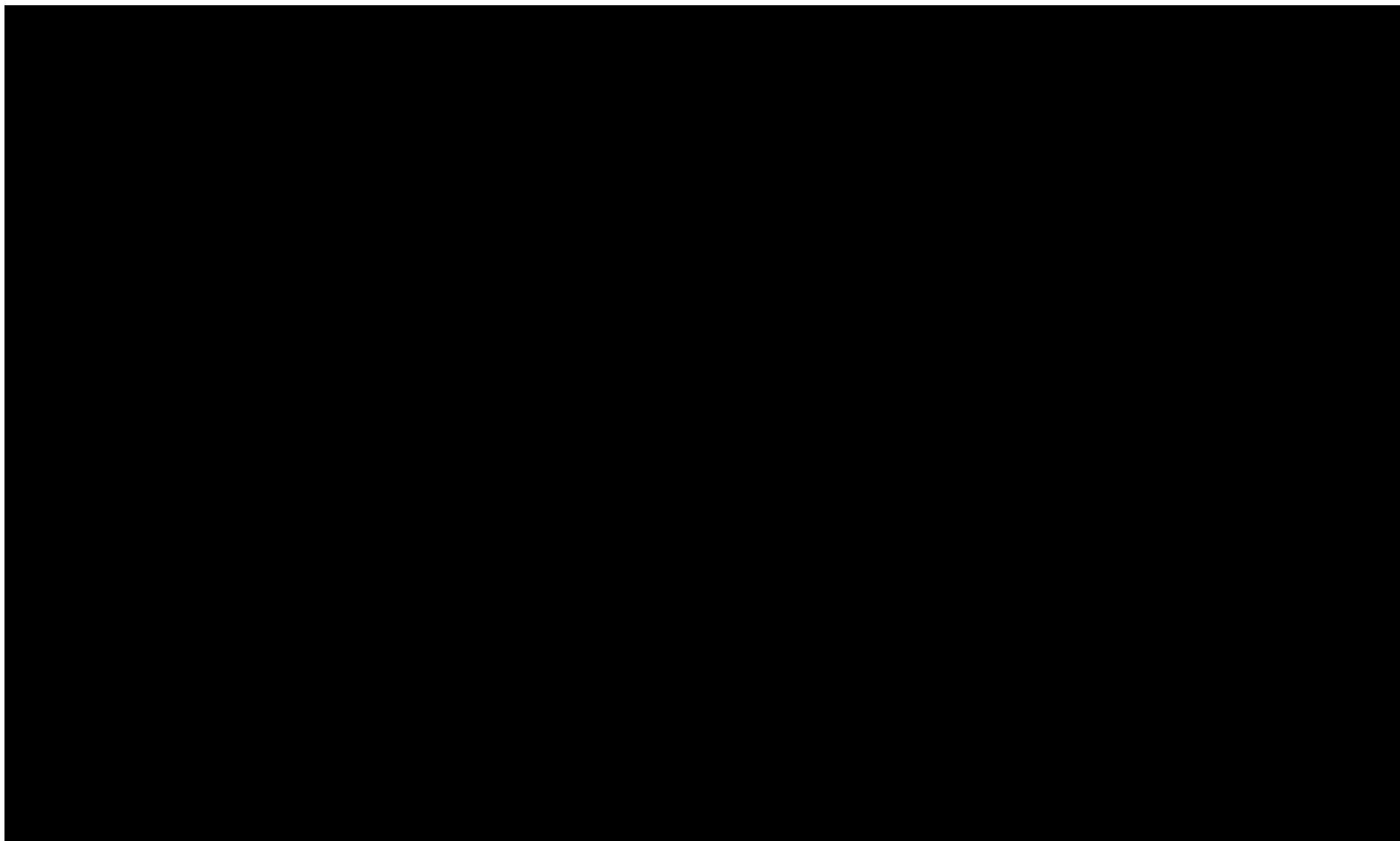




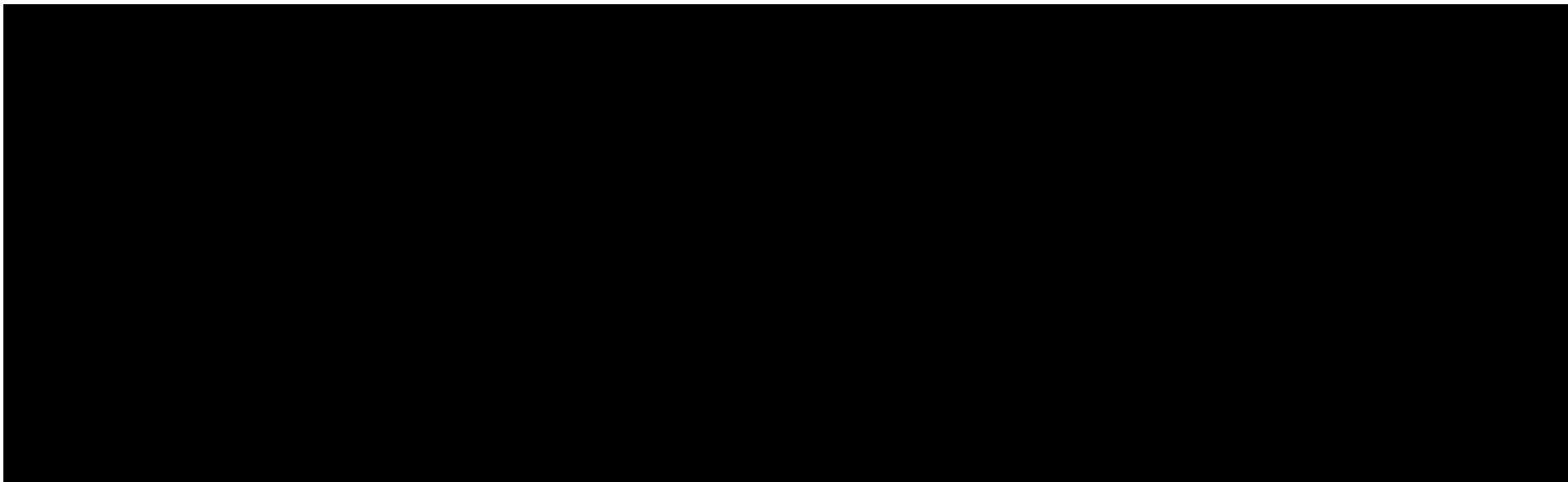
**Tabela 69.**

**Wyniki analizy wrażliwości dla porównania KAN vs PLC w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja bez RSS w perspektywie wspólnej**







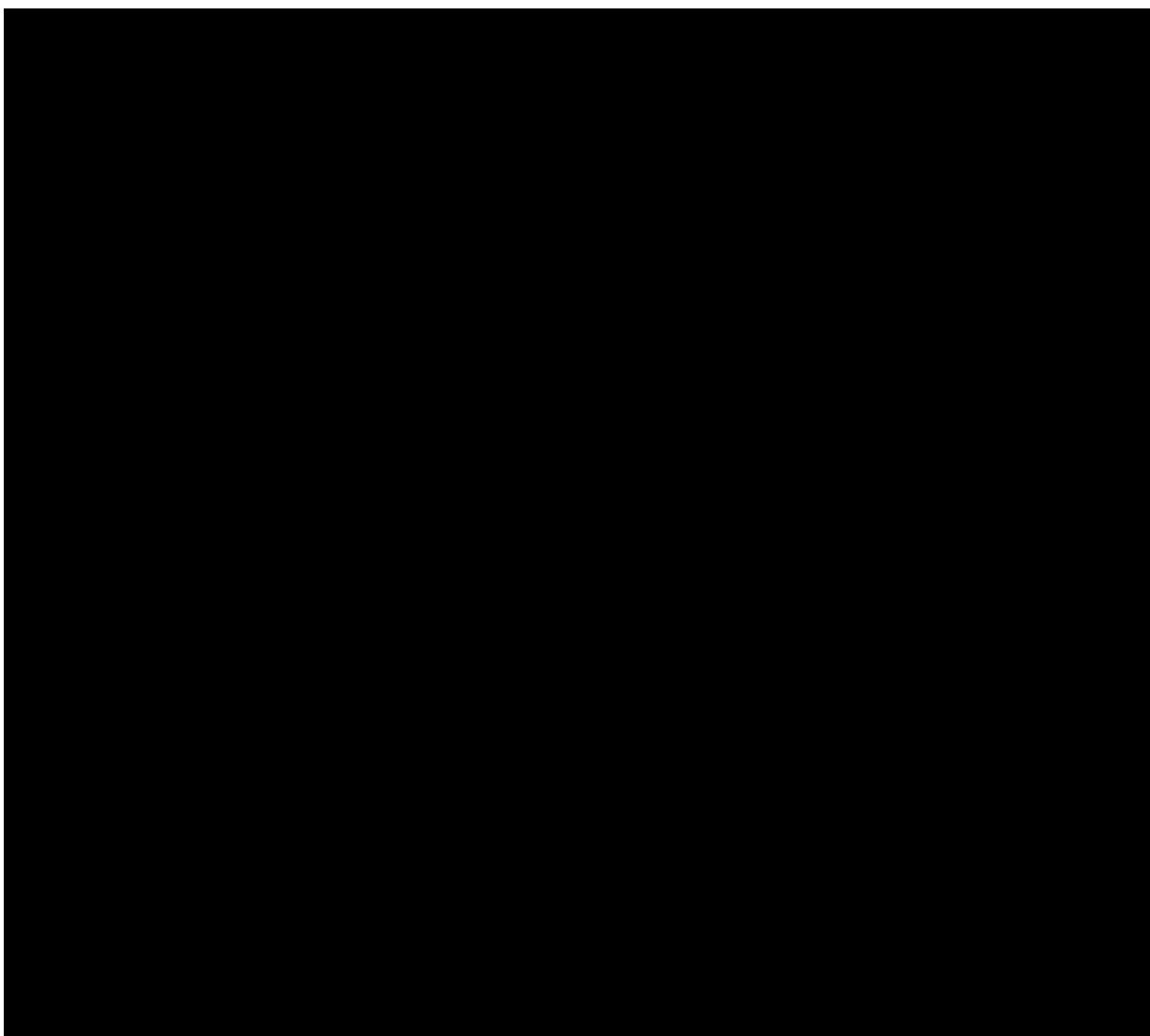


## 10. Wielokierunkowa analiza wrażliwości

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

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

**Tabela 70.**  
**Parametry rozkładów dla zmiennych uwzględnianych w wielokierunkowej analizie wrażliwości**



[REDACTED]

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

## **10.1. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie ilościowej**

[REDACTED]

[REDACTED] Porównanie wyników analizy podstawowej i AWW dla technologii wnioskowanej i placebo przedstawiono w poniższych tabelach.

### **Tabela 71.**

**Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości w wariancie RSS z perspektywy płatnika publicznego w populacji chorych na AOSD**

[REDACTED]

### **Tabela 72.**

**Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości w wariancie RSS z perspektywy płatnika publicznego w populacji chorych na uMIZS**

[REDACTED]

## 10.2. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie jakościowej (graficznej)

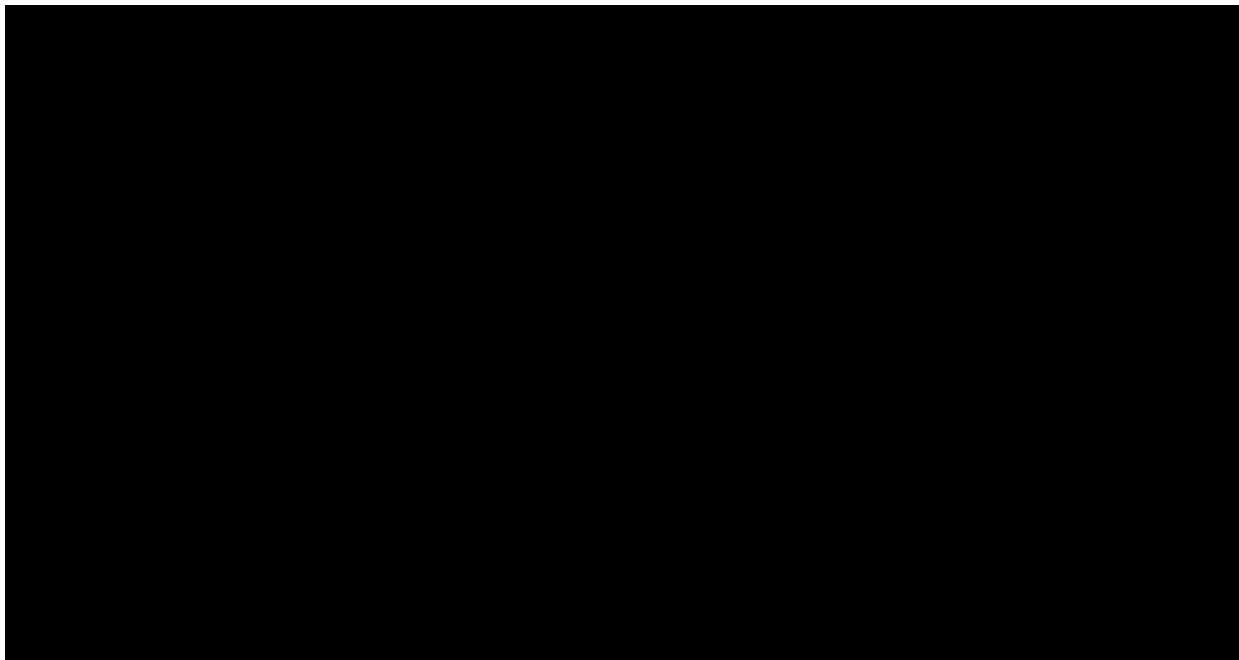
Na poniższych wykresach przedstawiono wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości – pary kosztów i odpowiadających im efektów zdrowotnych dla porównania technologii wnioskowanej i placebo.

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



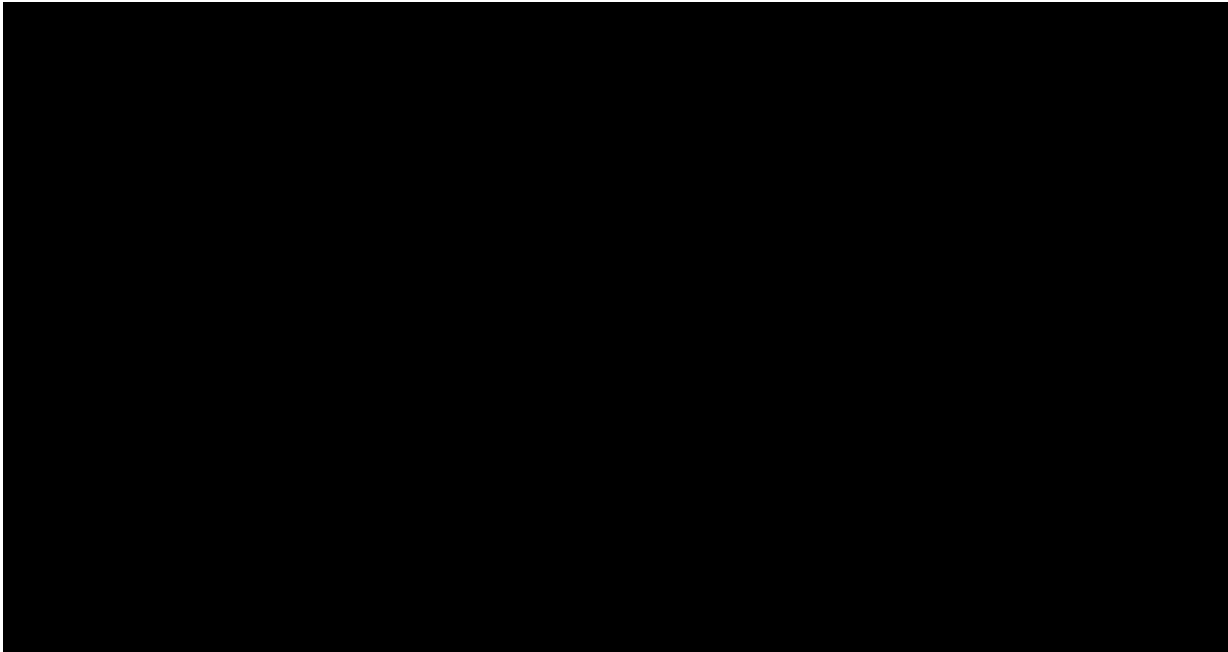
### Rysunek 9.

**Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania KAN vs PLC w wariancie z RSS z perspektywy płatnika publicznego – populacja AOSD**



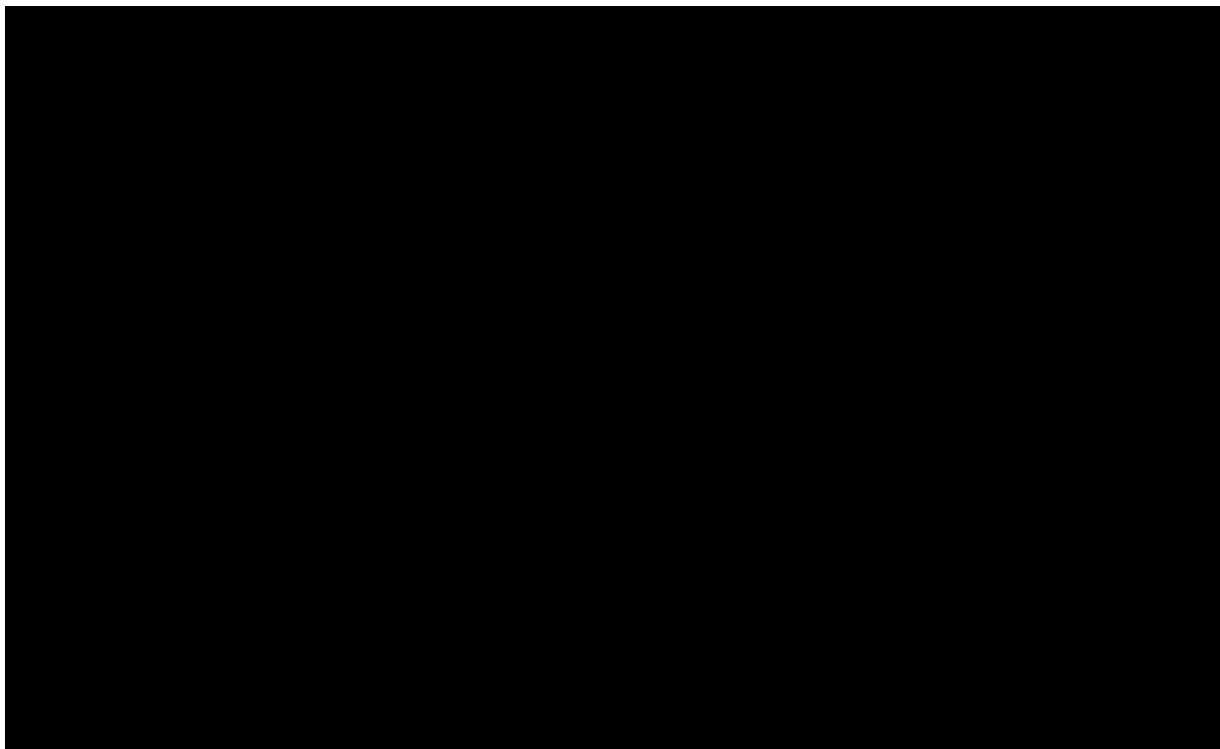
**Rysunek 10.**

**Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania KAN vs PLC w wariancie z RSS z perspektywy płatnika publicznego – populacja uMIZS**

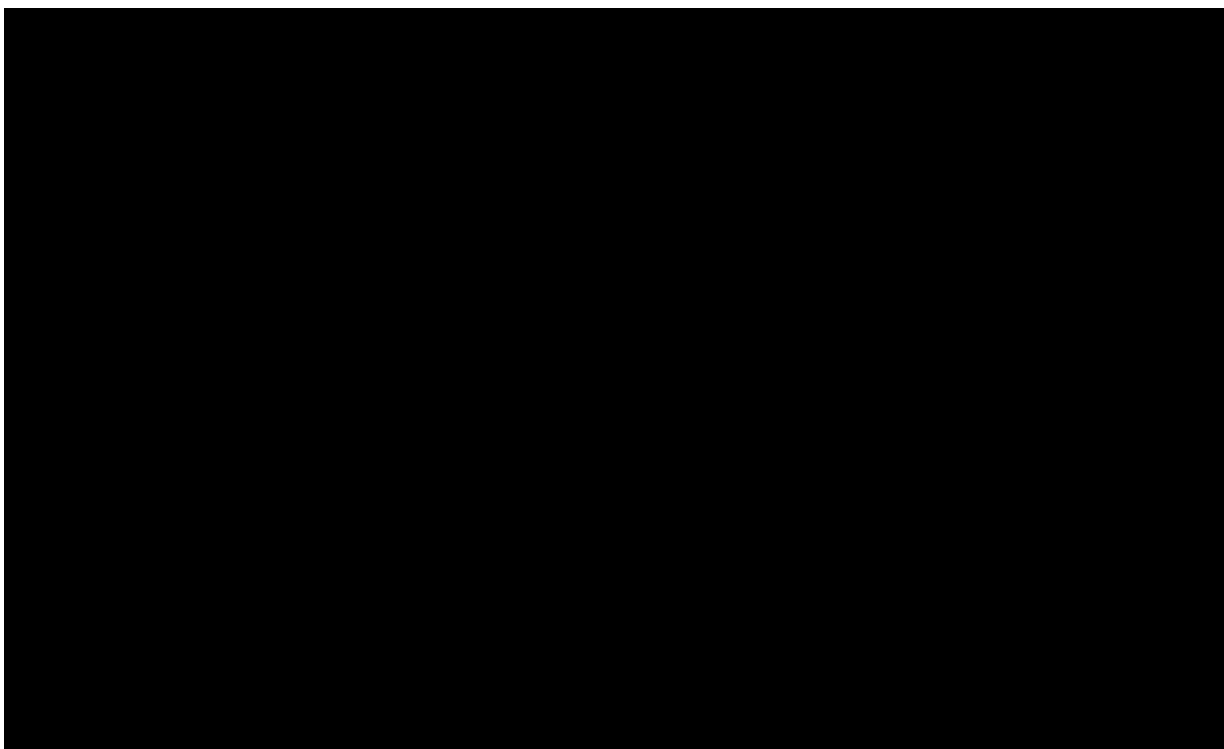


Na poniższych rysunkach przedstawiono krzywe opłacalności (CEAC), określające z jakim prawdopodobieństwem technologia będzie technologią efektywną kosztowo w perspektywie płatnika publicznego w wariancie z RSS. Prawdopodobieństwo tego, że technologia będzie kosztowo efektywna (poniżej progu opłacalności 190 380 PLN/QALY) dla technologii wnioskowanej wynosi ok. ■ w wariancie z RSS w przypadku porównania KAN vs PLC zarówno w populacji AOSD jak i uMIZS.

**Rysunek 11.**  
**Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem placebo – wariant z RSS z perspektywy płatnika publicznego, populacja AOSD**



**Rysunek 12.**  
**Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem placebo – wariant z RSS z perspektywy płatnika publicznego, populacja uMIZS**



---

## 11. Walidacja modeli

W celu ujawnienia ewentualnych błędów przeprowadzono walidację modeli. Jednym z jej elementów była analiza wrażliwości, której wyniki przedstawiono w rozdziale 9.

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

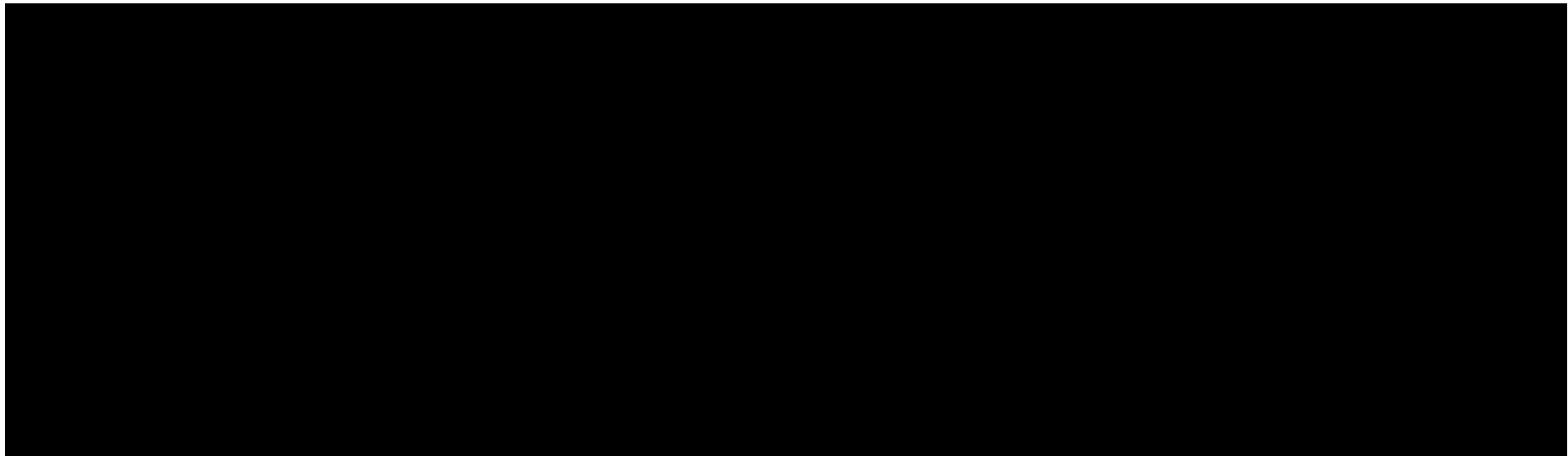
### 11.1. Walidacja wewnętrzna

W celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z wprowadzaniem danych do modeli dokonano walidacji wewnętrznej. Jednym z jej elementów było testowanie wartości kluczowych parametrów wprowadzanych do modeli. Sprawdzone, czy użycie wartości zerowych bądź skrajnych dla poszczególnych parametrów (rozpatrywano parametry niewymagające testowania w analizie wrażliwości i scenariuszy lub nierealne wartości tych parametrów) przynosi oczekiwane skutki w ostatecznych wynikach modeli (zwłaszcza w całkowitych kosztach różniących / wyniku QALY). Podsumowanie tej części walidacji przedstawiono w poniższych tabelach.

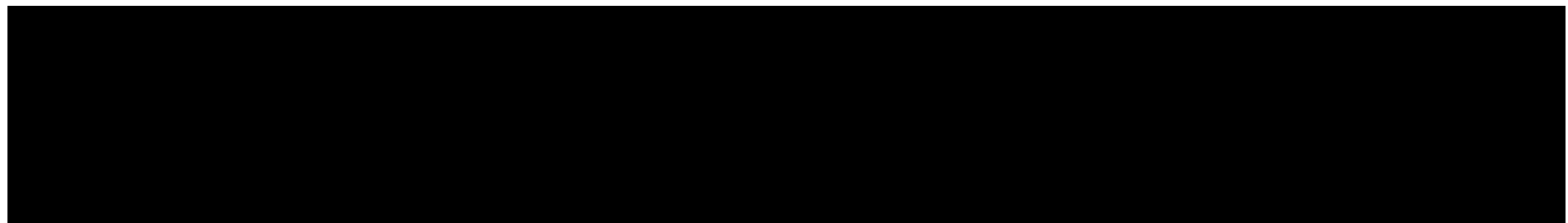
---

### 11.1.1. AOSD

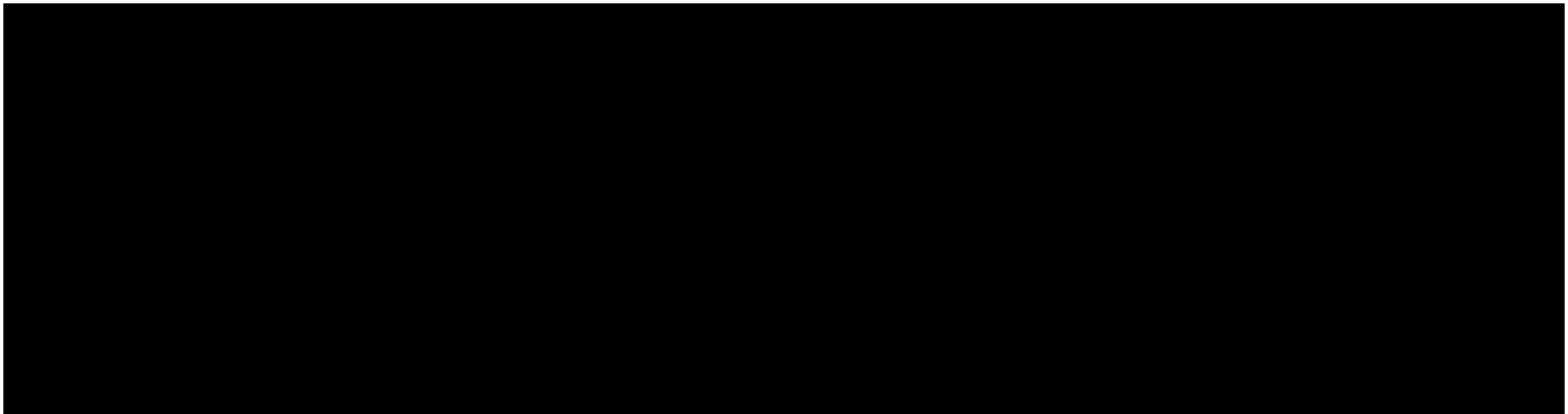
**Tabela 73.**  
**Wyniki walidacji wewnętrznej dla porównania KAN vs ANA – populacja AOSD**

A large black rectangular redaction box covering the content of Table 73.

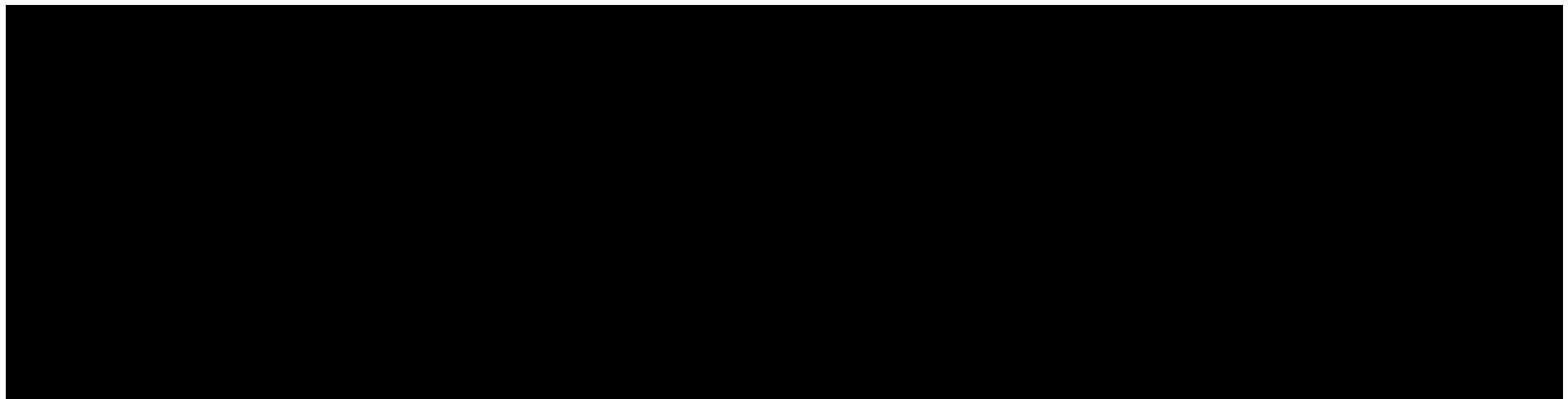
**Tabela 74.**  
**Wyniki walidacji wewnętrznej dla porównania KAN vs TOC – populacja AOSD**

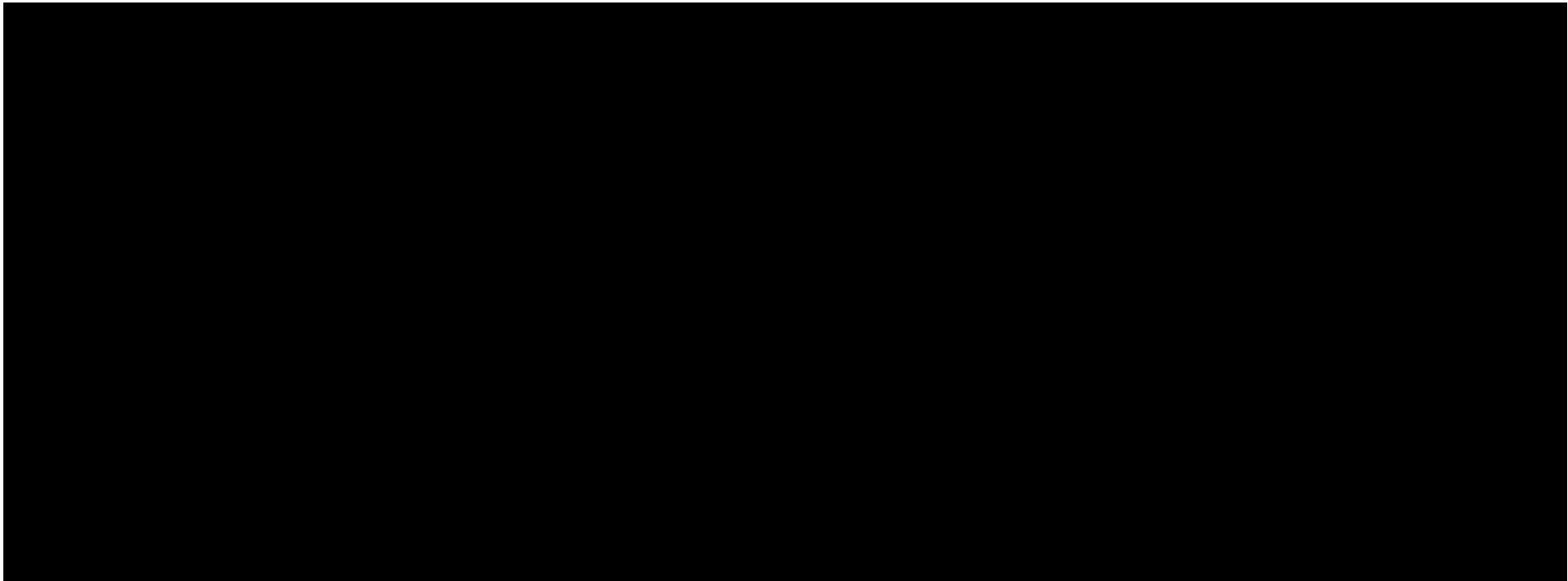
A large black rectangular redaction box covering the content of Table 74.





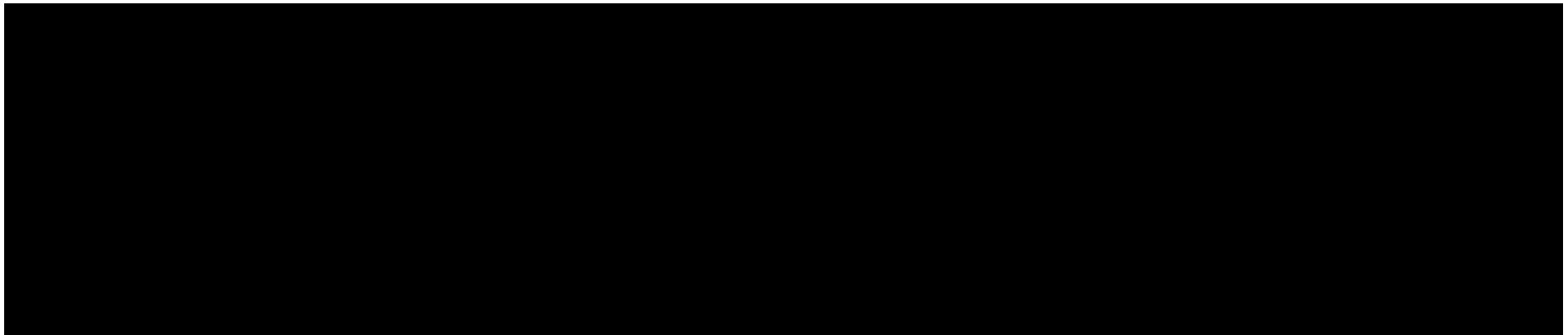
**Tabela 75.**  
**Wyniki walidacji wewnętrznej dla porównania KAN vs PLC – populacja AOSD**



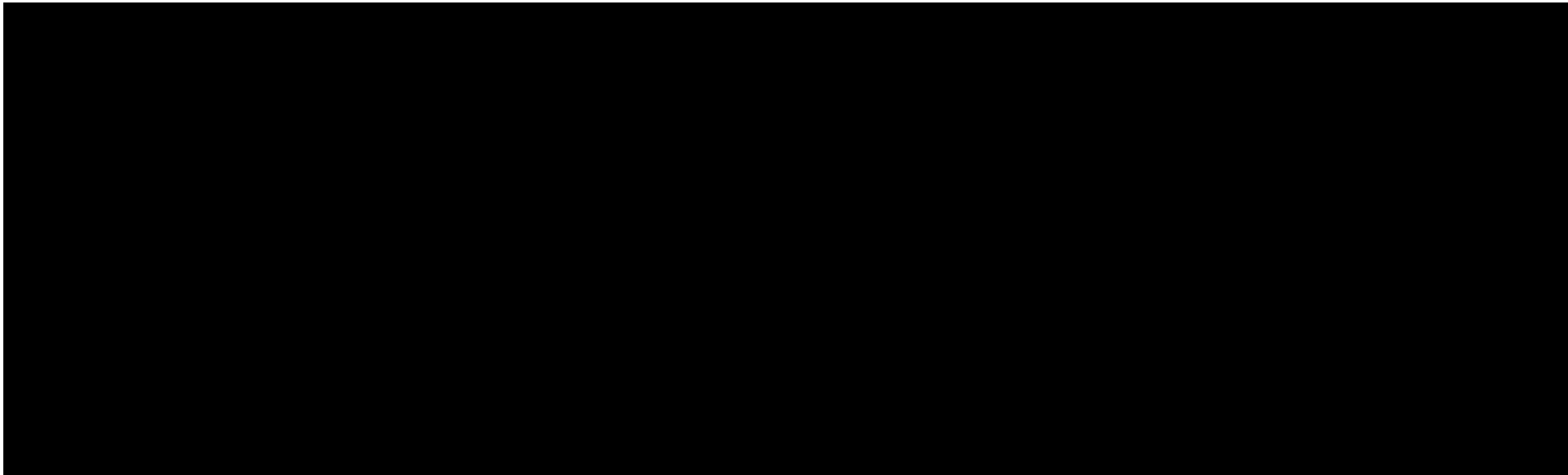


### 11.1.2. uMIZS

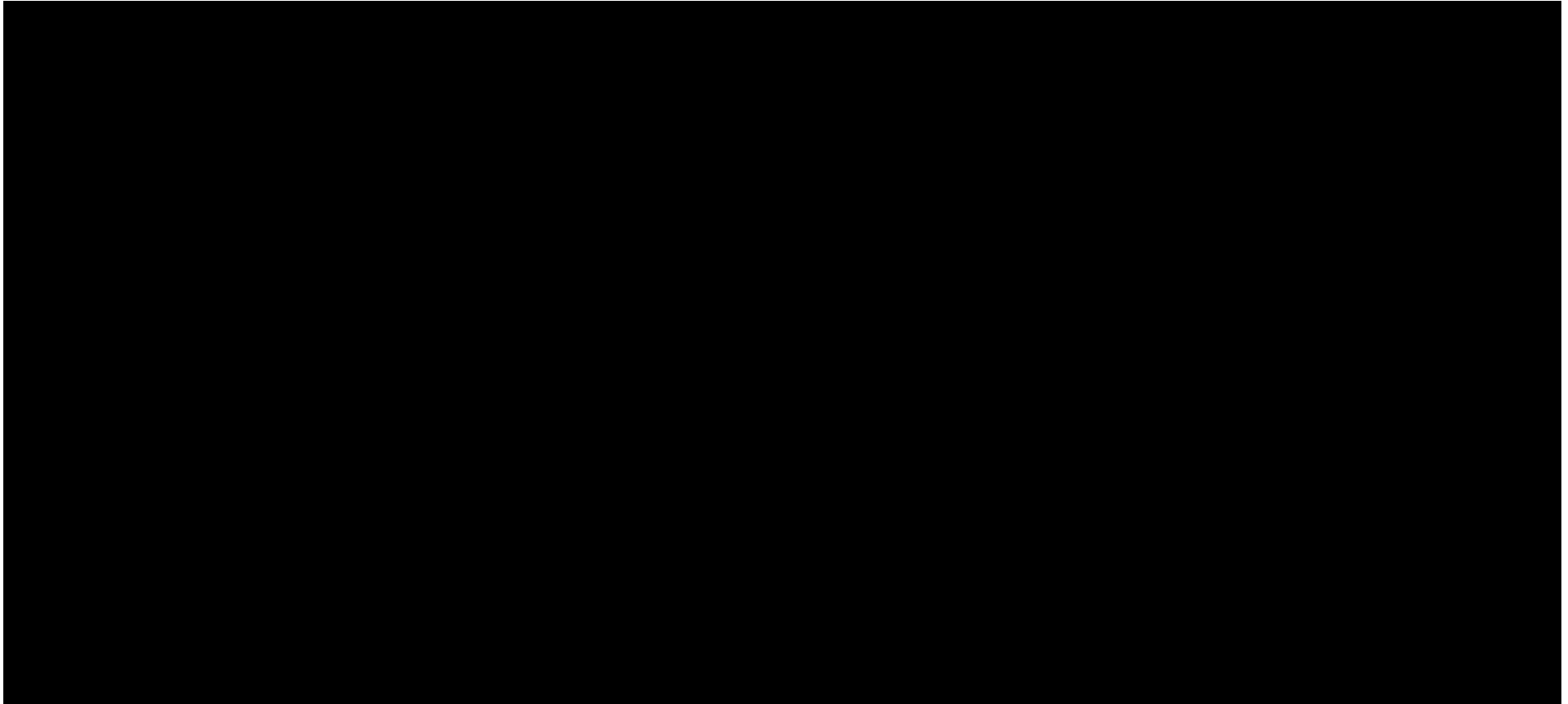
**Tabela 76.**  
**Wyniki walidacji wewnętrznej dla porównania KAN vs ANA – populacja uMIZS**



**Tabela 77.**  
**Wyniki walidacji wewnętrznej dla porównania KAN vs TOC – populacja uMIZS**



**Tabela 78.**  
**Wyniki walidacji wewnętrznej dla porównania KAN vs PLC – populacja uMIZS**



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

W przypadku chorych w ramieniu KAN, ANA, TOC (dotyczy porównania KAN vs ANA oraz KAN vs TOC):

$$\otimes \text{ odsetek chorych w stanie PFS} + \text{odsetek chorych w stanie PROG} = 1;$$

W przypadku chorych w ramieniu KAN, PLC (dotyczy porównania KAN vs PLC):

$$\otimes \text{ odsetek chorych w stanie PFS} + \text{odsetek chorych w stanie PROG} + \text{skumulowany odsetek zgonów} = 1;$$

W ramach walidacji wszystkie powyższe równania zostały spełnione.

Ponadto w ramach walidacji wewnętrznej oceniono dopasowanie wizualne parametrycznych krzywych do surowych danych KM. Poziom dopasowania opisano w rozdziale 5.2.

## 11.2. Walidacja konwergencji

W ramach walidacji konwergencji dokonano porównania modeli opisanych w niniejszej analizie ekonomicznej z innym modelem dotyczącym uMIZS. W wyniku przeglądu systematycznego wykonanego w ramach analizy dla populacji wskazanej we wniosku odnaleziono dwie analizy ekonomiczne [NICE 2013, CADTH 2016b], w omawianym problemie zdrowotnym dla zastosowania wnioskowanej interwencji. Niemniej jednak należy wskazać, iż w przypadku raportu NICE 2013 ocenianego przez Brytyjską Agencję Oceny Technologii Medycznych nie opublikowano żadnych danych dotyczących oceny opłacalności stosowania kanakinumabu w leczeniu układowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (uMIZS). Tym samym nie było możliwości wykonania walidacji konwergencji w odniesieniu do raportu NICE 2013. W związku z powyższym do wykonania walidacji konwergencji wykorzystano raport CADTH 2016b.

W zakresie przyjętej metodyki zaobserwowano liczne podobieństwa w stosunku do raportu CADTH 2016b. Dotyczyły one: zastosowanej techniki analitycznej jaką była analiza kosztów-użyteczności w przypadku porównania kanakinumabu z najlepszym leczeniem wspomagającym, inkrementalnego wyniku QALY jaki uzyskano dla porównania KAN vs BSC (w niniejszej analizie było to 0,75 natomiast w ramach analizy opisanej w raporcie CADTH

2016b inkrementalna wartość QALY wyniosła 0,79), dawkowania kanakinumabu oraz tocilizumabu, średniego wieku chorego (w niniejszej analizie było to 8,49 lat natomiast w ramach analizy opisanej w raporcie *CADTH 2016b* średni wiek chorego wynosił 8,69 lat),

Rozbieżności w niniejszej analizie względem raportu *CADTH 2016b* obejmowały: zastosowaną technikę analityczną jaką była analiza kosztów-użyteczności w przypadku porównania kanakinumabu z tocilizumabem. Niemniej jednak Analitycy kanadyjskiej Agencji ds. Leków i Technologii Medycznych zakwestionowali zastosowaną technikę CUA w przypadku porównania KAN vs TOC i wykonali własne oszacowania przy założeniu braku różnic między KAN a TOC w odniesieniu do skuteczności i bezpieczeństwa tych substancji (technika analityczna CMA). Ponadto rozbieżności obejmowały brak uwzględnienia anakinry jako komparatora.

Odnaleziona analiza ekonomiczna waliduje konstrukcję modeli ekonomicznych wykonanych *de novo* stanowiących nieodłączony element niniejszej analizy.

### 11.3. Walidacja zewnętrzna

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

W analizie opisanej w ramach raportu *NICE TA685* tak jak w ramach niniejszej analizy uwzględniono śmiertelność z populacji generalnej, obniżkę użyteczności z powodu wystąpienia zespołu aktywacji makrofagów oraz skorygowanie użyteczności chorych w zależności od wieku. Tym samym zastosowane podejście dotyczące modelowania śmiertelności oraz jakości życia chorych należy uznać za zasadne i odpowiadające odzwierciedleniu naturalnego przebiegu choroby AOSD i uMIZS oraz ich rozwoju. Ponadto uwzględniono ten sam sposób szacowania użyteczności, co w modelu ocenianym przez *NICE* w ramach raportu *NICE TA685*.

## 12. Ograniczenia

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

Przyjęcie parametrów klinicznych na podstawie badania *CONSIDER* (wiek) oraz raportu *NICE TA685* (masa ciała) dla chorych na AOSD, a w przypadku chorych na uMIZS na podstawie badania *β-SPECIFIC 1* (wiek) oraz raportu *AE Kineret 2021* (masa ciała, powierzchnia ciała) związane jest z faktem, że nie istnieją szczegółowe dane dla chorych w Polsce.

Całkowite koszty uwzględniane w poszczególnych scenariuszach (wynikające z kosztów różniących leczenia), wyznaczono na podstawie: kosztu leków, kosztu związanego z przepisaniem i podaniem leków, kosztu diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia w ramach programu lekowego, kosztu wizyt ambulatoryjnych poza programem lekowym, kosztu leczenia zdarzeń niepożądanych, kosztu leczenia zespołu aktywacji makrofagów, kosztu procedury przeszczepienia szpiku kostnego.

Na podstawie opisu proponowanego programu lekowego określono, iż zestaw badań wykonywanych w ramach monitorowania leczenia w przypadku chorych leczonych kanakinumabem nie różni się w zasadniczych kwestiach od badań wykonywanych w ramach monitorowania leczenia w *Programie lekowym leczenia chorych z aktywną postacią RZS i MIZS*. W związku z powyższym przyjęto, iż monitorowanie leczenia chorych stosujących kanakinumab rozliczane będzie w ramach świadczenia *Diagnostyka w programie leczenia chorych z aktywną postacią reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów*.

Wycenę poszczególnych zdarzeń niepożądanych przyjęto na podstawie świadczenia *W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu*, którego koszt zgodnie z *Zarządzeniem ambulatoryjna opieka specjalistyczna* i uwzględnieniem wyceny punktowej wynosi 120,06 PLN.

Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych oraz obniżkę użyteczności wynikającą z ich wystąpienia uwzględniono wyłącznie w pierwszym cyklu.



■ Tym samym w przypadku porównania KAN vs ANA oraz KAN vs TOC uwzględniono wyłącznie koszt danego leku oraz koszt jego podania (pozostałe koszty są nieróżniące).

Jako iż w ramach *Analizy klinicznej* wykazano podobną skuteczność między KAN a ANA oraz KAN a TOC w przypadku powyższych porównań postanowiono zastosować technikę minimalizacji kosztów (CMA). Natomiast ze względu na wykazanie w *Analizie klinicznej* istotnej statystycznie przewagi dla KAN w przypadku porównania z PLC zdecydowano się na zastosowanie techniki kosztów-użyteczności (CUA).

■  
■  
■  
■

■  
■

■  
■  
■

W analizie uwzględniono ponadto, że technologia wnioskowana finansowana będzie w ramach odrębnej grupy limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w *Analizie wpływu na system ochrony zdrowia*. Podstawę limitu w tej grupie limitowej stanowić będzie lek Ilaris®. Podejście takie jest zgodne z zapisami *Ustawy o refundacji*.

Przyjęto długość jednego cyklu wynoszącą 3 miesiące, tj. 91,31 dni.

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

Dla parametrów i scenariuszy, które w największym stopniu obarczone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki, przeprowadzono analizę wrażliwości.

Ograniczenie wiąże się z oparciem wnioskowania odnośnie skuteczności KAN względem ANA i TOC na wynikach porównania pośredniego. Należy jednak mieć na uwadze fakt, że porównanie bezpośrednie tych technologii medycznych nie było możliwe (*Analiza kliniczna*).

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



## 13. Podsumowanie i wnioski końcowe

W niniejszym raporcie wykonano ocenę opłacalności stosowania KAN vs PLC w leczeniu chorych na czynną postać choroby Stilla w grupie dorosłych chorych na AOSD oraz dzieci i młodzieży chorych na uMIZS. Wykorzystano technikę użyteczności kosztów, której wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności. Ponadto wykonano ocenę opłacalności stosowania KAN względem ANA i TOC we wnioskowanym wskazaniu przy użyciu techniki minimalizacji kosztów, której wynikiem jest całkowity koszt inkrementalny porównywanych terapii.

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych wykorzystano wykonane od podstaw modele Markowa. Oszacowanie efektów zdrowotnych badanych interwencji oparto na wynikach przeglądu systematycznego, przeprowadzonego w ramach *Analizy klinicznej*. Koszty jednostkowe oszacowano na podstawie *danych refundacyjnych NFZ, Wykazu leków refundowanych, Sprawozdania NFZ*, odpowiednich zarządzeń Prezesa NFZ, *Informatora o umowach NFZ 2024* oraz *Statystyk NFZ*. Cenę jednostkową wnioskowanej technologii uzyskano od Wnioskodawcy. Ponadto, w obliczeniach uwzględniono założenia proponowanej przez Podmiot odpowiedzialny umowy podziału ryzyka.

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnik publiczny) oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (pacjent) w dożywotnim horyzoncie czasowym w przypadku porównania kanakinumabu z placebo dla chorych na AOSD oraz w 10-letnim horyzoncie, aż do osiągnięcia pełnoletności w przypadku chorych na uMIZS. Dla porównania kanakinumabu z anakinrą i tocilizumabem w przypadku chorych na AOSD i uMIZS przyjęto 2-letni horyzont czasowy.

Zastosowanie kanakinumabu zamiast placebo jest opcją terapeutyczną przynoszącą wyższe korzyści zdrowotne w zakresie wydłużenia przeżycia skorygowanego o jakość. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Choroby zapalne stawów stanowią istotny problem zdrowotny i społeczny. Młodzięcze idiopatyczne zapalenie stawów oraz choroba Stilla z początkiem w wieku dorosłym to choroby nieuleczalne, stanowiące znaczne obciążenie zarówno dla samych chorych, jak i systemu opieki zdrowotnej [Gidman 2015]. Chorzy na chorobę Stilla często zmagają się z poważnymi objawami choroby obejmującymi stawy (m.in. zapalenia i uszkodzenia stawów), lecz często również z licznymi objawami pozastawowymi (m.in.: zapalenie aorty, osierdza, wady zastawek, choroba śródmiąższowa płuc). Występujące objawy oraz liczne powikłania choroby są niejednokrotnie przyczyną niepełnosprawności chorych oraz wywierają negatywny wpływ na jakość życia [Gidman 2015, Stajszczyk 2020, Dąbkowska 2019, Mrukowicz 2023].

Obecnie w Polsce dostęp do leczenia biologicznego, w tym inhibitorów interleukiny, a także innych innowacyjnych terapii jest nadal ograniczony w porównaniu z innymi państwami europejskimi. Wysoki koszt leków biologicznych oraz terapii celowanych ogranicza ich zastosowanie u chorych kwalifikowanych do odpowiednich programów lekowych. Warto zaznaczyć, że w wielu przypadkach kryteria włączenia do programu są zawężone w porównaniu z aktualnymi wytycznymi klinicznymi renomowanych towarzystw naukowych. Stanowi to jedną z przyczyn utrudnionego dostępu do skutecznego i bezpiecznego leczenia dla wielu chorych w Polsce [Stajszczyk 2020].

Warto zaznaczyć, że w obliczu ograniczonego dostępu do terapii biologicznych i małocząsteczkowych, powszechne jest stosowanie u chorych niesteroidowych leków przeciwzapalnych oraz glikokortykosteroidów. Należy jednak mieć na uwadze, że przewlekłe stosowanie leków z tej grupy niesie za sobą negatywne konsekwencje w postaci licznych działań niepożądanych [EMA 2013, AWMF 2023]. Według najnowszych wytycznych, w leczeniu choroby Stilla, dominującą rolę powinny odgrywać inhibitory IL-1 oraz IL-6, w tym m.in. kanakinumab [AWMF 2023].

Oprócz indywidualizacji terapii choroby Stilla, zalecanej w najnowszych wytycznych klinicznych, dotyczących leczenia chorób reumatycznych istotny jest również czas rozpoczęcia leczenia. Opóźnienie w podjęciu odpowiedniej terapii lub jej nieodpowiednie dobranie może prowadzić do poważnej, a nawet nieodwracalnej w skutkach niepełnosprawności. Upośledzenie sprawności niesie za sobą z kolei kaskadę konsekwencji, w tym wykluczenie społeczne wpływające negatywnie na samopoczucie chorego czy wykluczenie zawodowe wpływające na obciążenie ekonomiczne [Stajszczyk 2020]. W efekcie społeczeństwo obciążone jest istotnymi kosztami utraty produktywności. Koszty te są, tym wyższe im mniej skutecznie prowadzona jest terapia tych chorych. Obecnie chorzy nie mają

zagwarantowanego dostępu do skutecznej metody leczenia przez co koszty społeczne są eskalowane. Refundacja kanakinumabu pomoże ograniczyć te koszty i będzie stanowiła odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę społeczną.

Obecnie, w ramach *Programu lekowego leczenia chorych z aktywną postacią RZS i MIZS* chorzy na uMIZS spośród inhibitorów IL-1 mają możliwość terapii tylko jednym lekiem – anakinrą (produkt leczniczy Kineret®) [*Wykaz leków refundowanych*]. Zgodnie z najnowszymi wytycznymi klinicznymi, inhibitory IL-1 stanowią ważną grupę leków w przebiegu choroby Stilli, ze względu na ich wysoką skuteczność [*ACR 2021, PTR 2022*]. Związane jest to głównie z patogenezą uMIZS, gdzie dominującą rolę odgrywają cytokiny prozapalne (m.in. IL-1, IL-6) [*Paszkowska 2021*]. Rozszerzenie chorym bezpłatnego dostępu do większej liczby leków z grupy inhibitorów IL-1 jest zatem kluczowe w omawianej jednostce chorobowej i wciąż stanowi dużą niezaspokojoną potrzebę leczniczą. Warto zaznaczyć, że zgodnie ze stanowiskiem PTR, istnieje konieczność objęcia finansowaniem kanakinumabu, stanowiącego przedmiot niniejszej analizy. Według PTR dostęp do nowych substancji czynnych w chorobach reumatycznych, w tym uMIZS i AOSD umożliwi skuteczniejsze leczenie coraz większej liczby chorych oraz stworzy wielu chorym szansę na normalne życie bez aktywnej choroby i jej odległych skutków [*PTR 2022c*].

Pomimo znacznych postępów w zrozumieniu patogenezы AOSD nadal istnieje również niezaspokojona potrzeba medyczna związana zarówno z rozpoznawaniem choroby, jak i jej optymalnym leczeniem. Brakuje wiarygodnych danych epidemiologicznych na temat AOSD oraz MIZS, a rzeczywiste obciążenie chorobą jest trudne do oszacowania ze względu na brak krajowych rejestrów chorób i prospektywnych baz danych oraz dostępność głównie danych retrospektywnych. Co więcej, brakuje również badań oceniających bezpośrednio lub pośrednio koszty opieki zdrowotnej związane z AOSD. Według doniesień naukowych, przyszłe badania dotyczące AOSD powinny mieć na celu identyfikację i walidację narzędzi umożliwiających wczesne rozpoznanie choroby i optymalizację leczenia zapobiegającego przewlekłemu zapaleniu stawów, a w konsekwencji nieodwracalnemu uszkodzeniu stawów [*Efthimiou 2021, Dąbkowska 2019, AOTMiT 2021*].

Finansowanie kanakinumabu u chorych we wnioskowanym wskazaniu przyczyni się do wprowadzenia nowego standardu postępowania terapeutycznego w leczeniu czynnej postaci choroby Stilli. Lek Ilaris® charakteryzuje się 28-krotnie mniejszą częstotliwością podawania niż anakinra oraz placebo (dotyczy chorych na AOSD oraz uMIZS), 4-krotnie mniejszą częstotliwością podawania niż tocilizumab w postaci podskórnej (dotyczy chorych na AOSD)

---

oraz 2-krotnie mniejszą częstotliwością podawania niż tocilizumab w postaci dożyłnej (dotyczy chorych na uMIZS). Mniejsza częstotliwość podawania kanakinumabu w porównaniu do komparatorów będzie mieć wpływ na lepsze samopoczucie oraz wygodę chorych. Ponadto, finansowanie leku przyczyni się do poprawy diagnostyki i leczenia chorób rzadkich w Polsce, co jest jednym z priorytetów zdrowotnych Ministerstwa Zdrowia (zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia zmieniającym rozporządzenie w sprawie priorytetów zdrowotnych*).

Podsumowując, w świetle przedstawionych ograniczeń istnieje niezaspokojona potrzeba lecznicza polegająca na dostępie do szerszego wachlarza nowoczesnych terapii biologicznych/celowanych (w tym inhibitorów IL-1) u chorych z układowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów oraz chorobą Stilla w wieku dorosłym. Produkt leczniczy Ilaris® jako terapia odznaczająca się korzystnym profilem bezpieczeństwa oraz udowodnioną skutecznością stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę chorych w analizowanym wskazaniu.

---

## 14. Dyskusja

W niniejszym opracowaniu (zgodnie z zaleceniami AOTMiT) podjęto próbę odnalezienia innych analiz ekonomicznych, w których dokonano oceny opłacalności stosowania technologii wnioskowanej w omawianym wskazaniu. W tym celu wykonano przegląd systematyczny, przedstawiony w rozdziale 15.2. W przeglądzie odnaleziono 2 publikacje: *NICE 2013* i *CADTH 2016b*.

W przypadku raportu *NICE 2013* ocenianego przez Brytyjską Agencję Oceny Technologii Medycznych nie opublikowano żadnych danych dotyczących oceny opłacalności stosowania kanakinumabu w leczeniu układowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (uMIZS).

W ramach raportu *CADTH 2016b* rozpatrywano opłacalność leku Ilaris®, w leczeniu chorych na uMIZS w wieku dwóch lat i starszych, którzy niewłaściwie odpowiedzieli na wcześniejszą terapię jednym lub większą liczbą niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) i kortykosteroidami, w porównaniu z tocilizumabem oraz placebo. Uwzględniono perspektywę kanadyjskiego systemu opieki zdrowotnej jako płatnika publicznego. W raporcie wykonano analizę kosztów-użyteczności. Niemniej jednak Analitycy kanadyjskiej Agencji ds. Leków i Technologii Medycznych zakwestionowali zastosowaną technikę CUA w przypadku porównania KAN vs TOC i wykonali własne oszacowania przy założeniu braku różnic między KAN a TOC w odniesieniu do skuteczności i bezpieczeństwa tych substancji (technika analityczna CMA). W modelu farmakoeconomicznym stanowiącym nieodłączny element raportu *CADTH 2016b* średni wiek chorych wyniósł 8,69 lat a chorzy pozostają w modelu do ukończenia 20 roku życia. Uwzględnione dawkowanie kanakinumabu wynosiło 4 mg/kg mc. (maksymalnie 300 mg) podawane co 4 tygodnie we wstrzyknięciu podskórnym. Natomiast dawkowanie tocilizumabu w postaci do podawania dożylnego wynosiło 12 mg/kg mc. u chorych o masie ciała mniejszej niż 30 kg oraz 8 mg/kg mc. u chorych o masie ciała większej lub równej 30 kg.

Wyniki raportu *CADTH 2016b* przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 79.**  
**Wyniki odnalezionych analiz ekonomicznych**

Publikacja	Interwencja	Komparator	Koszt inkrementalny (USD)	Koszt inkrementalny (PLN)*	Inkrementalne (QALY)	ICUR (USD / QALY)	ICUR (PLN / QALY)*
Perspektywa płatnika publicznego w Kanadzie							

Publikacja	Interwencja	Komparator	Koszt inkrementalny (USD)	Koszt inkrementalny (PLN)*	Inkrementalne (QALY)	ICUR (USD / QALY)	ICUR (PLN / QALY)*
CADTH 2016b	KAN bez RSS	TOC	785 943	3 079 560	0,24	3 273 360	12 826 006
	KAN z RSS	TOC	248 808	974 904		1 036 258	4 060 370
	KAN bez RSS	BSC/PLC	649 396	2 544 528	0,79	824 830	3 231 931
	KAN z RSS	BSC/PLC	242 476	950 094		307 981	1 206 762
	KAN bez RSS	TOC	776 024**	3 040 695**	0,00	n/d	n/d

\* biorąc pod uwagę kurs wymiany walut z dnia 14.03.2024 publikowany przez Narodowy Bank Polski: 1 USD = 3,9183 PLN

\*\*wynik analizy CMA opracowanej przez Analityków kanadyjskiej Agencji ds. Leków i Technologii Medycznych

W analizie przeprowadzono walidację wewnętrzną modeli oraz analizę wrażliwości, których wyniki wskazują na poprawność generowanych wyników oraz na ich stabilność w zależności od uwzględnianych wartości parametrów w modelowaniu (dotyczy to zarówno wskaźnika opłacalności jakim jest ICUR oraz całkowity koszt inkrementalny porównywanych terapii jak i progowych/zrównujących koszty terapii cen wnioskowanej technologii medycznej).

## 15. Załączniki

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

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

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

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

##### Kryteria włączenia badań:

- ⊕ **populacja:** chorzy na chorobę Stilli z początkiem w wieku dorosłym (AOSD) oraz chorzy na układowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (uMIZS) w wieku 2 lat i starsi;
- ⊕ **metodyka:** badania pierwotne lub wtórne, w których dokonano oceny jakości życia chorych, z uwzględnieniem stanów przyjętych w modelach oraz punktów końcowych, określonych w badaniach, włączonych do *Analizy klinicznej*.

##### Kryteria wykluczenia badań:

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

#### 15.1.2. Strategia wyszukiwania

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

poniżej). Strategia zawiera terminy odnoszące się do wyżej zdefiniowanych kryteriów włączenia badań.

**Tabela 80.**

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

Nr	Zapytanie	Liczba trafień
#1	"quality-adjusted life year" OR "quality-adjusted life years" OR QALY OR Euroqol OR "standard gamble" OR "time trade-off" OR EQ5D OR EQ-5D OR HUI OR "health utilities index" OR SF6D OR SF-6D	72 595
#2	("Still's disease" OR "Still disease" OR "Still syndrome" OR "Still's syndrome" OR stiel OR chauffard)	3 684
#3	(disease OR syndrome)	9 238 505
#4	#2 AND #3	3 354
#5	(arthritis OR arthriti* OR oligoarthritis OR polyarthritis)	407 841
#6	(juvenile OR juvenil* OR childhood)	430 741
#7	#5 AND #6	19 304
#8	(PCJIA OR PJIA OR AOSD OR SoJIA OR JIA)	100 144
#9	#1 AND (#4 OR #7 OR #8)	643

Data ostatniego wyszukiwania: 13.03.2024

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

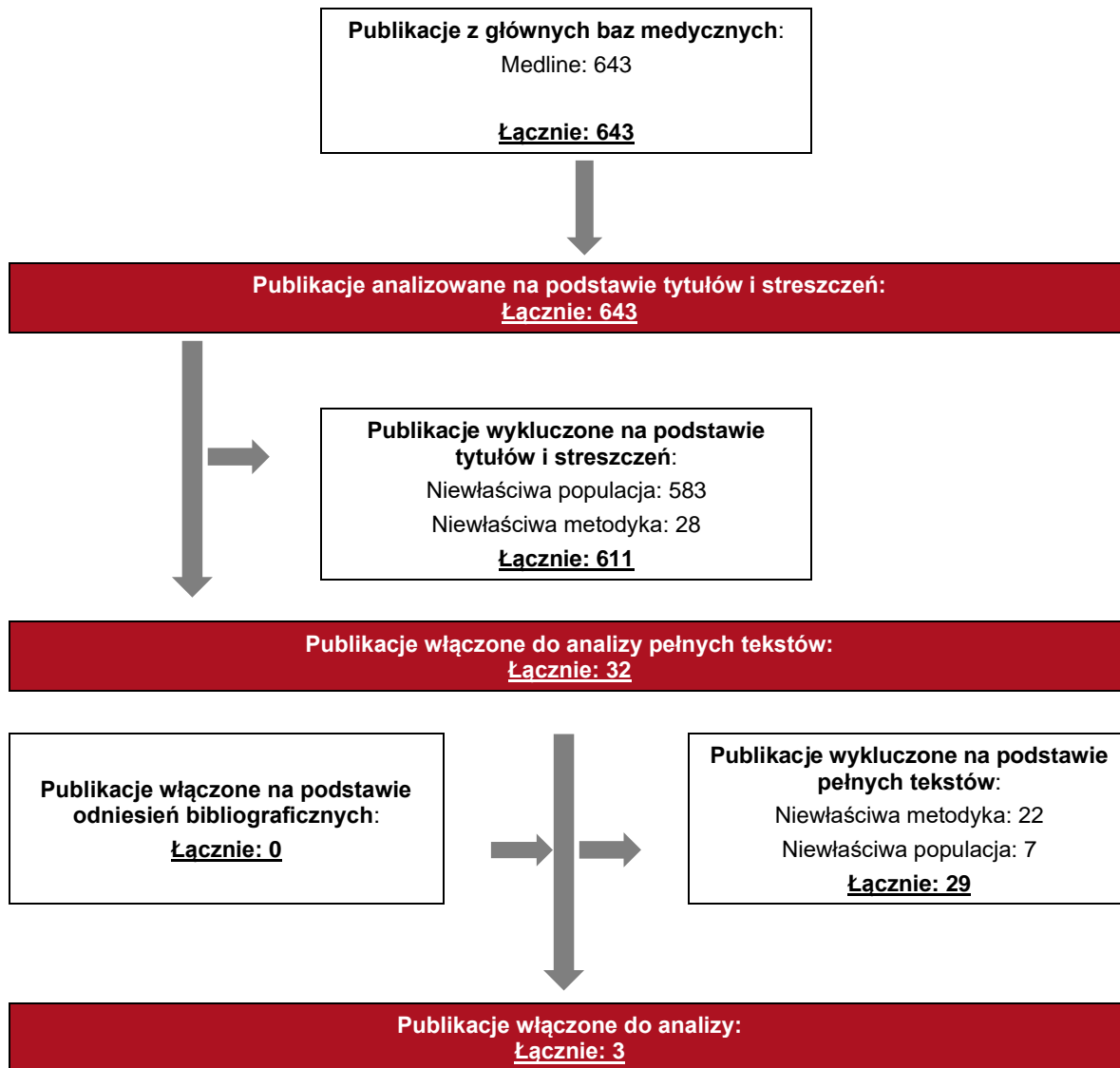
### 15.1.3. Selekcja badań

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

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



**Rysunek 13.**  
**Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych**



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

W wyniku przeglądu bazy informacji medycznej Medline odnaleziono łącznie 643 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów do analizy pełnych tekstów włączono 32 publikacje. Po przeprowadzeniu selekcji pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 3 publikacje do oceny jakości życia chorych.

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

Ostatecznie, w przeglądzie systematycznym odnaleziono 3 publikacje do oceny jakości życia chorych: *Ruscitti 2022*, *Ramos 2021* i *Kittiratchakool 2020*.

Metody i wyniki pomiaru jakości życia, stany zdrowia chorych oraz liczbę pacjentów włączonych do poszczególnych badań podsumowano w poniższej tabeli.

**Tabela 81.**

**Stany zdrowia i wartości pomiaru jakości życia określone na podstawie odnalezionych badań oceniających jakość życia chorych**

Autor badania i rok publikacji	Metody pomiaru jakości życia	Stan choroby	Jakość życia / zmiana jakości życia	Zakres zmienności	Liczba pacjentów w badaniu
Ruscitti 2022	EUROQoL	Choroba aktywna – wzorzec przewlekły (AOSD)	0,760 (średnia)	± 0,270 (odchylenie standardowe)	31
		Choroba nieaktywna – wzorzec monocykliczny (AOSD)	0,760 (średnia)	± 0,290 (odchylenie standardowe)	22
Ramos 2021	EQ-5D	Chorzy na uMIZS (choroba aktywna – 26 chorych, choroba nieaktywna – 29 chorych)	0,400	od 0,300 do 0,700	56*
Kittiratchakool 2020	EQ-5D-3L	Choroba aktywna (uMIZS)	0,714 (średnia)	0,051 (błąd standardowy)	31
		Choroba nieaktywna (uMIZS)	0,886 (średnia)	0,021 (błąd standardowy)	50

\* W publikacji *Ramos 2021* wskazano, iż liczba chorych na uMIZS biorących udział w badaniu wyniosła 56. Z kolei suma chorych z aktywną i nieaktywną postacią uMIZS wskazuje na 55 chorych na uMIZS biorących udział w badaniu.

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

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

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

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

#### Kryteria włączenia badań:

- ⊕ **populacja:** chorzy na chorobę Stilli z początkiem w wieku dorosłym (AOSD) oraz chorzy na układowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (uMIZS) w wieku 2 lat i starsi;
- ⊕ **interwencja:** kanakinumab (KAN);
- ⊕ **komparatory:** anakinra (ANA), tocilizumab (TOC), placebo (PLC);
- ⊕ **metodyka:** analizy kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności lub minimalizacji kosztów, wykonane w Polsce lub za granicą.

#### Kryteria wykluczenia badań:

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

## 15.2.2. Strategia wyszukiwania

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

**Tabela 82.**

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

Nr	Zapytanie	Liczba trafień w bazie Medline	Liczba trafień w bazie Cochrane
#1	"cost-effectiveness" OR "cost-utility" OR CEA OR CUA OR "budget impact" OR BIA OR Markov OR "decision tree" OR economic* OR cost*	1 792 017	124 512
#2	(Ilaris OR kanakinumab OR "acz-885" OR "acz 885" OR "acz885" OR "cmab-816" OR "cmab 816" OR "cmab816")	1 130	98
#3	#1 AND #2	65	4

Data ostatniego wyszukiwania: 13.03.2024

Dodatkowo, w analizie przeszukano bazę NICE. Do odnalezienia innych analiz ekonomicznych, zastosowano słowa kluczowe związane ze stosowaną interwencją. Słowa kluczowe do przeszukania zaprezentowano w poniższej tabeli.

**Tabela 83.**

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

Nr	Zapytanie	Liczba trafień w bazie NICE
1	Ilaris	1

Data ostatniego wyszukiwania: 13.03.2024

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

## 15.2.3. Selekcja badań

Odnalezione publikacje zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków. W przypadku

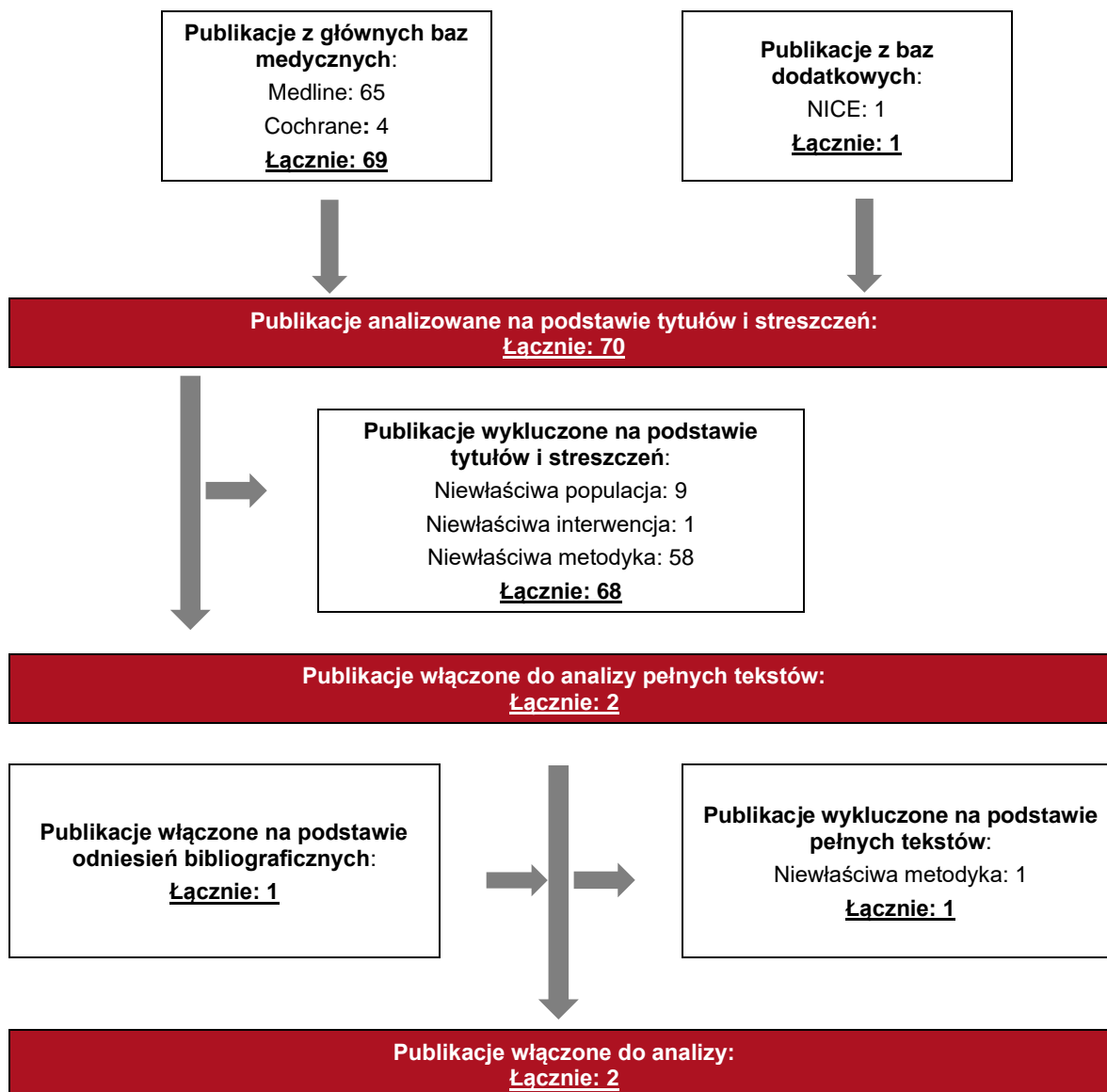
---

braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 15.2.1.

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

Rysunek 14.

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



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

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 70 publikacji w formie tytułów i abstraktów, w tym:

- ⊕ w bazie Medline odnaleziono 65 publikacji;
- ⊕ w bazie Cochrane odnaleziono 4 publikacje;
- ⊕ w bazie NICE odnaleziono 1 publikację.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 2 publikacje: *NICE 2013* i *CADTH 2016b*, prezentujące wyniki innych analiz ekonomicznych w omawianym problemie zdrowotnym.

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

Ostatecznie, w pracy odnaleziono inne analizy ekonomiczne, w których pokazane byłyby wyniki opłacalności stosowania kanakinumabu w porównaniu z tocilizumabem oraz placebo w leczeniu chorych na układowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (uMIZS) w wieku 2 lat i starszych.

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

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

Tabela 84.

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

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
1.	Analiza podstawowa analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 1. – rozdział 8.
2.	Analizę wrażliwości analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 9. – rozdział 10.
3.	Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej:	n/d
3.1.	w populacji wskazanej we wniosku	TAK, rozdział 15.2.
3.2.	w populacji szerszej niż wskazana we wniosku (dotyczy, jeżeli analizy ekonomiczne dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane)	n/d
4.	Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem: <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii</li> <li>⊗ oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii</li> </ul>	TAK, rozdział 9.
5.	Oszacowanie kosztu uzyskania	n/d
5.1.	dotaddkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	TAK, rozdział 8.1.
5.2.	dotaddkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość)	n/d
6.	Oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (lub koszt uzyskania dodatkowego roku życia) jest równy wysokości proggu opłacalności	TAK, rozdział 8.1.
7.	Przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną)	TAK, rozdział 8.2.



Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
7.1.	Przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero	TAK, rozdział 8.2.
8.	Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 <i>Ustawy o refundacji</i> , analiza ekonomiczna zawiera:	n/d
8.1.	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia	n/d
8.2.	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;	n/d
8.3.	kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.	n/d
9.	Zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-5. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 7.
10.	Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-5. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 12.
11.	Dokument elektroniczny umożliwiający:	n/d
11.1.	powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 4.-5. i 8.	TAK
11.2.	przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii	TAK
12.	Oszacowania użyteczności stanów zdrowia określono w oparciu o przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia, właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby	TAK, rozdział 15.1.
13.	Analiza wrażliwości zawiera:	n/d
13.1.	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w pkt 4.-5. i 8.	TAK, rozdział 7.
13.2.	uzasadnienie wskazanych zakresów zmienności	TAK, rozdział 7.
13.3.	oszacowania, o których mowa w pkt 4.-5. i 8, uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	TAK, rozdział 9.
14.	Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	n/d
14.1.	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	TAK
14.2.	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	TAK

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
15.	<p>Wszystkie oszacowania i kalkulacje przedstawiono w wariantach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka),</li> <li>⊕ bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka</li> </ul>	TAK
16.	Oszacowania analizy ekonomicznej dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla tej analizy	TAK
17.	<p>Oszacowania analizy przeprowadzono z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych (jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej przekracza rok)</p>	TAK
18.	Przeglądy w analizie ekonomicznej wykonano z zastosowaniem przepisów wskazanych w § 4 ust. 3 pkt 3 i 4 <i>Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	TAK

## 16. Spis tabel

Tabela 1. Początkowa charakterystyka chorych na AOSD w modelu .....	28
Tabela 2. Początkowa charakterystyka chorych na uMIZS w modelu .....	28
Tabela 3. Masa oraz powierzchnia ciała chorych na uMIZS w zależności od wieku .....	28
Tabela 4. [REDACTED] .....	34
Tabela 5. [REDACTED] .....	36
Tabela 6. Wartości użyteczności uzyskane przy pomocy kwestionariusza EQ-5D przyjęte dla poszczególnych stanów zdrowia w modelach .....	37
Tabela 7. Wartości użyteczności w stanie PFS w zależności od stopnia odpowiedzi na leczenie według kryteriów ACR.....	38
Tabela 8. Wartość jakości życia populacji generalnej w Polsce według podziału na grupy wiekowe.....	39
Tabela 9. [REDACTED] .....	40
Tabela 10. Dawkowanie leków uwzględnione w analizie podstawowej.....	52
Tabela 11. Ceny leku Ilaris® uwzględnione w analizie (PLN) .....	53
Tabela 12. Koszt tocilizumabu uwzględniony w analizie podstawowej (PLN) .....	53
Tabela 13. [REDACTED] .....	54
Tabela 14. Udział tocilizumabu z podziałem na formę podania w ramieniu KAN vs TOC w grupie AOSD .....	54
Tabela 15. Koszt anakinry uwzględniony w analizie podstawowej (PLN).....	54
Tabela 16. [REDACTED] .....	55
Tabela 17. Koszt prednizolonu uwzględniony w analizie (PLN) .....	55

---

Tabela 18. Koszt metotreksatu uwzględniony w analizie (PLN) .....	56
Tabela 19. Koszt cyklosporyny uwzględniony w analizie (PLN) .....	57
Tabela 20. Koszt metyloprednizolonu uwzględniony w analizie (PLN).....	57
Tabela 21. Koszty leków w cyklu 3-miesięcznym dla wszystkich substancji w grupie chorych na AOSD – perspektywa płatnika publicznego i wspólna (PLN) .....	58
Tabela 22. Koszty leków w cyklu 3-miesięcznym dla wszystkich substancji w grupie chorych na uMIZS – perspektywa płatnika publicznego i wspólna (PLN).....	59
Tabela 23. Wycena za 1 pkt dla świadczeń realizowanych w ramach <i>Programu lekowego leczenia chorych z aktywną postacią RZS i MIZS</i> (PLN).....	60
Tabela 24. Jednorazowy koszt podania poszczególnych leków z podziałem na populację chorych na AOSD i uMIZS.....	61
Tabela 25. Koszty podania leków w cyklu 3-miesięcznym z podziałem na chorych z populacji AOSD oraz uMIZS – perspektywa płatnika publicznego/wspólna (PLN).....	62
Tabela 26. Wycena za 1 pkt dla świadczeń realizowanych w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej.....	65
Tabela 27. Podsumowanie kosztu wizyt ambulatoryjnych poza programem lekowym (PLN) .....	65
Tabela 28. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych .....	66
Tabela 29. Podsumowanie kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych w grupie chorych na AOSD i uMIZS (PLN).....	67
Tabela 30. Obniżki użyteczności wynikające z wystąpienia zdarzeń niepożądanych.....	67
Tabela 31. Obniżki użyteczności wynikające z wystąpienia zdarzeń niepożądanych w grupie chorych na AOSD i uMIZS .....	68
Tabela 32. Koszt hospitalizacji chorych, u których wystąpił zespół aktywacji makrofagów w grupie chorych na AOSD i uMIZS (PLN) .....	68

---

---

Tabela 33. Koszt hospitalizacji związanej z przetoczeniem immunoglobulin w leczeniu zespołu aktywacji makrofagów w grupie chorych na AOSD i uMIZS – perspektywa płatnika publicznego oraz wspólna (PLN) .....	69
Tabela 34. Podsumowanie kosztów leczenia zespołu aktywacji makrofagów z podziałem na populację chorych na AOSD i uMIZS (PLN).....	70
Tabela 35. Obniżka użyteczności wynikająca z wystąpienia zespołu aktywacji makrofagów .....	70
Tabela 36. Koszt przeszczepienia szpiku kostnego w grupie chorych na AOSD i uMIZS (PLN).....	71
Tabela 37. Zestawienie oszacowań kosztów wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej, anakinry oraz tocilizumabu – chorzy na AOSD.....	71
Tabela 38. Zestawienie oszacowań kosztów wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz placebo – chorzy na AOSD .....	72
Tabela 39. Zestawienie oszacowań kosztów wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej, anakinry oraz tocilizumabu – chorzy na uMIZS .....	74
Tabela 40. Zestawienie oszacowań kosztów wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz placebo – chorzy na uMIZS.....	74
Tabela 41. Dane wejściowe do modeli i przyjęte założenia .....	78
Tabela 42. Zestawienie oszacowań kosztów wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz placebo w populacji chorych na AOSD.....	90
Tabela 43. Inkrementalne wartości QALY, kosztów oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności i cena progowa wnioskowanej technologii – KAN vs PLC w populacji chorych na AOSD .....	92
Tabela 44. Zestawienie oszacowań kosztów wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz placebo w populacji chorych na uMIZS .....	93
Tabela 45. Inkrementalne wartości QALY, kosztów oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności i cena progowa wnioskowanej technologii – KAN vs PLC w populacji chorych na uMIZS.....	94

---

---

Tabela 46. Zestawienie oszacowań kosztów wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej, anakinry oraz tocilizumabu w populacji chorych na AOSD .....	96
Tabela 47. Inkrementalne wartości kosztów oraz zrównująca koszty terapii cena wnioskowanej technologii – KAN vs ANA w populacji chorych na AOSD .....	97
Tabela 48. Inkrementalne wartości kosztów oraz zrównująca koszty terapii cena wnioskowanej technologii – KAN vs TOC w populacji chorych na AOSD.....	97
Tabela 49. Cena zbytu netto wnioskowanej technologii zgodna z art. 13 ust. 3 <i>Ustawy o refundacji</i> – populacja chorych na AOSD.....	97
Tabela 50. Zestawienie oszacowań kosztów wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej, anakinry oraz tocilizumabu w populacji chorych na uMIZS.....	98
Tabela 51. Inkrementalne wartości kosztów oraz zrównująca koszty terapii cena wnioskowanej technologii – KAN vs ANA w populacji chorych na uMIZS .....	98
Tabela 52. Inkrementalne wartości kosztów oraz zrównująca koszty terapii cena wnioskowanej technologii – KAN vs TOC w populacji chorych na uMIZS .....	98
Tabela 53. Cena zbytu netto wnioskowanej technologii zgodna z art. 13 ust. 3 <i>Ustawy o refundacji</i> – populacja chorych na uMIZS .....	99
Tabela 54. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania KAN vs ANA w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja z RSS w perspektywie płatnika publicznego/wspólnej.....	101
Tabela 55. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania KAN vs ANA w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja bez RSS w perspektywie płatnika publicznego/wspólnej.....	102
Tabela 56. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania KAN vs TOC w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja z RSS w perspektywie płatnika publicznego/wspólnej.....	103

---

---

Tabela 57. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania KAN vs TOC w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja bez RSS w perspektywie płatnika publicznego/wspólnej.....	104
Tabela 58. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania KAN vs PLC w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja z RSS w perspektywie płatnika publicznego.....	105
Tabela 59. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania KAN vs PLC w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja bez RSS w perspektywie płatnika publicznego.....	107
Tabela 60. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania KAN vs PLC w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja z RSS w perspektywie wspólnej.....	110
Tabela 61. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania KAN vs PLC w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja bez RSS w perspektywie wspólnej.....	112
Tabela 62. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania KAN vs ANA w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja z RSS w perspektywie płatnika publicznego/wspólnej.....	115
Tabela 63. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania KAN vs ANA w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja bez RSS w perspektywie płatnika publicznego/wspólnej.....	116
Tabela 64. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania KAN vs TOC w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja z RSS w perspektywie płatnika publicznego/wspólnej.....	117
Tabela 65. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania KAN vs TOC w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja bez RSS w perspektywie płatnika publicznego/wspólnej.....	118

---

---

Tabela 66. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania KAN vs PLC w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja z RSS w perspektywie płatnika publicznego.....	119
Tabela 67. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania KAN vs PLC w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja bez RSS w perspektywie płatnika publicznego.....	122
Tabela 68. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania KAN vs PLC w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja z RSS w perspektywie wspólnej.....	124
Tabela 69. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania KAN vs PLC w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja bez RSS w perspektywie wspólnej.....	127
Tabela 70. Parametry rozkładów dla zmiennych uwzględnianych w wielokierunkowej analizie wrażliwości .....	130
Tabela 71. Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości w wariancie RSS z perspektywy płatnika publicznego w populacji chorych na AOSD.....	131
Tabela 72. Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości w wariancie RSS z perspektywy płatnika publicznego w populacji chorych na uMIZS .....	131
Tabela 73. Wyniki walidacji wewnętrznej dla porównania KAN vs ANA – populacja AOSD	136
Tabela 74. Wyniki walidacji wewnętrznej dla porównania KAN vs TOC – populacja AOSD	136
Tabela 75. Wyniki walidacji wewnętrznej dla porównania KAN vs PLC – populacja AOSD	137
Tabela 76. Wyniki walidacji wewnętrznej dla porównania KAN vs ANA – populacja uMIZS .....	138
Tabela 77. Wyniki walidacji wewnętrznej dla porównania KAN vs TOC – populacja uMIZS .....	139
Tabela 78. Wyniki walidacji wewnętrznej dla porównania KAN vs PLC – populacja uMIZS	140

---









---

Tabela 79. Wyniki odnalezionych analiz ekonomicznych.....	149
Tabela 80. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych.....	152
Tabela 81. Stany zdrowia i wartości pomiaru jakości życia określone na podstawie odnalezionych badań oceniających jakość życia chorych.....	154
Tabela 82. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline oraz Cochrane wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych.....	156
Tabela 83. Słowa kluczowe zastosowane w bazie NICE wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyte w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych.....	156
Tabela 84. Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i> .....	160

---

## 17. Spis rysunków

Rysunek 1. Struktura modeli uwzględnionych w analizie ekonomicznej .....	30
Rysunek 2. Krzywa KM przedstawiająca prawdopodobieństwo zaostrzenia choroby na podstawie badania $\beta$ -SPECIFIC 2 (etap II) .....	32
Rysunek 3.  .....	33
Rysunek 4.  .....	33
Rysunek 5.  .....	35
Rysunek 6.  .....	35
Rysunek 7.  .....	39
Rysunek 8.  .....	45
Rysunek 9. Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania KAN vs PLC w wariancie z RSS z perspektywy płatnika publicznego – populacja AOSD .....	132
Rysunek 10. Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania KAN vs PLC w wariancie z RSS z perspektywy płatnika publicznego – populacja uMIZS.....	133
Rysunek 11. Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem placebo – wariant z RSS z perspektywy płatnika publicznego, populacja AOSD .....	134
Rysunek 12. Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem placebo – wariant z RSS z perspektywy płatnika publicznego, populacja uMIZS.....	134

---

Rysunek 13. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych.....153

Rysunek 14. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą .....158

---

## 18. Bibliografia

Publikacja/Źródło danych	Referencje
ACR 2021	Onel K. B., Horton D. B., Lovell D. J. i in., 2021 <i>American College of Rheumatology guideline for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: therapeutic approaches for oligoarthritis, temporomandibular joint arthritis, and systemic juvenile idiopathic arthritis</i> . <i>Arthritis &amp; Rheumatology</i> 2022, 74(4), 553-569.
AE Kineret 2021	Analiza ekonomiczna, <i>Ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Kineret (anakinra) w leczeniu postaci układowej młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów i choroby Still'a u dorosłych</i> , Kraków, wrzesień 2021 roku
Analiza kliniczna	Ilaris® (kanakinumab) w leczeniu czynnej postaci choroby Still'a. Analiza kliniczna, MAHTA 2024
Analiza problemu decyzyjnego	Ilaris® (kanakinumab) w leczeniu czynnej postaci choroby Still'a. Analiza problemu decyzyjnego, MAHTA 2024
Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	Ilaris® (kanakinumab) w leczeniu czynnej postaci choroby Still'a. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, MAHTA 2024
AOTMiT 2021	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Rekomendacja nr 122/2021 z dnia 2 listopada 2021 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Kineret (anakinra) we wskazaniu: w ramach programu lekowego „B.33. Leczenie aktywnej postaci reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)”, Warszawa 2021.
AWA Hyrimoz	Wniosek o objęcie refundacją leku Hyrimoz (adalimumab) we wskazaniu „Leczenie czynnego i postępującego łuszczykowego zapalenia stawów u dorosłych, gdy odpowiedź na uprzednio stosowane leki modyfikujące przebieg choroby okazała się niewystarczająca”, Analiza weryfikacyjna, 29 listopada 2019 r.
AWA Kineret 2021	Wniosek o objęcie refundacją leku Kineret (anakinra) w ramach programu lekowego „Leczenie aktywnej postaci reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)”, Analiza weryfikacyjna, 21 października 2021 r.
AWMF 2023	Vordenbäumen S., Feist E., Rech J. i in., <i>Diagnosis and treatment of adult-onset Still's disease: a concise summary of the German society of rheumatology S2 guideline</i> , <i>Zeitschrift für Rheumatologie</i> 2023, 82(Suppl 2), 81-92
Beauchemin 2016	Beauchemin C., Letarte N., Mathurin K. i in., <i>A global economic model to assess the cost-effectiveness of new treatments for advanced breast cancer in Canada.</i> , <i>Journal of medical economics</i> . 2016;19(6):619-29.
Boggs 2002	Boggs R., Sengupta N., Ashraf T., <i>Estimating health utility from a physical function assessment in rheumatoid arthritis (RA) patients treated with adalimumab (HUMIRA)</i> [abstract]: <i>International Society of Pharmacoeconomics and Outcomes Research</i> ; 2002. abstract UT3.
CADTH 2016b	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, <i>CDR pharmaceconomic review report for Ilaris sJIA</i> , 2016
ChPL Ilaris®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Ilaris®
ChPL Kineret®	Charakterystyki Produktu Leczniczego Kineret®
ChPL Metypred®	Charakterystyki Produktu Leczniczego Metypred®

Publikacja/Źródło danych	Referencje
ChPL RoActemra®	Charakterystyki Produktu Leczniczego RoActemra®
ChPL Tyenne®	Charakterystyki Produktu Leczniczego Tyenne®
CONSIDER (Kedor 2020)	Kedor C, Listing J, Zernicke J, i in., <i>Kanakinumab for Treatment of Adult-Onset Still's Disease to Achieve Reduction of Arthritic Manifestation (CONSIDER): phase II, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre, investigator-initiated trial</i> . Ann Rheum Dis. 2020 Aug;79(8):1090-1097
Dane refundacyjne NFZ	NFZ, Komunikaty DGL – Wartość refundacji cen leków według kodów EAN (styczeń-grudzień 2023 r.)
Dąbkowska 2019	Dąbkowska K., Wojdas M., Winsz-Szczotka K., <i>Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów - postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne</i> . Terapia i leki Tom 75 nr 1 (2019):34-43.
Diagram PRISMA	Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D.G., <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement</i> , PLoS Med 2009, 6 (7)
Doyle 2008	Doyle S., Lloyd A., Walker M., <i>Health state utility scores in advanced non-small cell lung cancer</i> , Lung Cancer, 62, 20082
Drummond 2003	Drummond M., <i>Metody badań ekonomicznych programów ochrony zdrowia</i> , Gdańsk 2003, rozdział 8 str. 260-264
Efthimiou 2021	Efthimiou P., Kontzia A., Hur P. i in., <i>Adult-onset Still's disease in focus: Clinical manifestations, diagnosis, treatment, and unmet needs in the era of targeted therapies</i> . Seminars in Arthritis and Rheumatism 51 (2021) 858-874.
EMA 2013	Ilaris Assessment report EMA/CHMP/427081/2013
Gidman 2015	Gidman W., Meacock R., Symmons D., <i>The Humanistic and Economic Burden of Juvenile Idiopathic Arthritis in the era of Biologic Medication</i> . Curr Rheumatol Rep (2015) 17:31.
Golicki 2021	Golicki D., <i>General population reference values for the EQ-5D-5L index in Poland: estimations using a Polish directly measured value set</i> , polish archives of internal medicine 2021; 131 (5)
Grom 2016	Grom A. A., Ilowite N. T., Pascual V. i in., <i>Rate and Clinical Presentation of Macrophage Activation Syndrome in Patients With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis Treated With Kanakinumab</i> , Arthritis & Rheumatology, 68(1), 2016
Informator o umowach NFZ 2024	NFZ, <i>Informator o umowach</i> , <a href="https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/Provider/Search">https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/Provider/Search</a> (data dostępu: 14.03.2024)
Kittiratchakool 2020	Kittiratchakool N., Kulpokin D., Chanjam C. i in., <i>Cost-utility and budget impact analysis of tocilizumab for the treatment of refractory systemic juvenile idiopathic arthritis in Thailand</i> , BMJ Open. 2020; 10(9): e037588
Kumakura 2014	Kumakura S., Murakawa Y., <i>Clinical characteristics and treatment outcomes of autoimmune-associated hemophagocytic syndrome in adults</i> . Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ). 2014;66(8):2297-307
Mehta 2016	Mehta M.V., Manson D.K., Horn E.M. i in., <i>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</i> , Pulm Circ, 6(1), 2016

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Mrukowicz 2023	Mrukowicz J., Tuszkiewicz-Misztal E., Strojny W., Podręcznik Pediatrii Medycyny Praktycznej 2023, <a href="https://www.mp.pl/podrecznik/pediatria/chapter/B42.87.4.1.2.1.">https://www.mp.pl/podrecznik/pediatria/chapter/B42.87.4.1.2.1.</a> , <a href="https://www.mp.pl/podrecznik/pediatria/chapter/B42.87.4.1.1">https://www.mp.pl/podrecznik/pediatria/chapter/B42.87.4.1.1</a> (data dostępu: 14.03.2024)
NICE 2013	National Institute for Health and Clinical Excellence, <i>Canakinumab for treating systemic juvenile idiopathic arthritis (terminated appraisal)</i> , TA302, 2013
NICE TA195	National Institute for Health and Care Excellence, <i>Adalimumab, etanercept, infliximab, rituximab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis after the failure of a TNF inhibitor</i> , TA195, 2010
NICE TA238	National Institute for Health and Care Excellence, <i>Tocilizumab for the treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis</i> , TA238, 2011
NICE TA685	National Institute for Health and Care Excellence, <i>Anakinra for treating Still's disease</i> , TA685, 2021
NICE technology appraisals	National Institute for Health and Clinical Excellence. Guide to the Methods of Technology Appraisals, 2008
Nordstrom 2012	Nordstrom D., Knight A., Luukkainen R. i in., <i>Beneficial effect of interleukin 1 inhibition with anakinra in adult-onset Still's disease. An open, randomized, multicenter study.</i> J Rheumatol. 2012 Oct;39(10):2008-11.
Obwieszczenie Prezesa GUS	Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 30 października 2023 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2019–2021
Orlewska 1999	Orlewska E., <i>Podstawy farmakoeconomiki</i> , Warszawa 1999, str. 180-192
Pardeo 2015	Pardeo M., Pires Marafon D., Insalaco A. i in., <i>Anakinra in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: A Single-center Experience.</i> J Rheumatol. 2015 Aug;42(8):1523-7.
Paszowska 2021	Paszowska B., Barczyńska T., Jeka S., <i>Choroba Still'a u dorosłych powikłana zespołem aktywacji makrofagów.</i> Forum Reumatol. 2021, tom 7, nr 1, 41–46.
Program lekowy leczenia chorych z aktywną postacią RZS i MIZS	Program lekowy „Leczenie chorych z aktywną postacią reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów” (ICD-10: M05, M06, M08) regulowany załącznikiem B.33 do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 11 grudnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2024 r.
PTR 2022	Żuber Z., Opoka-Winiarska V., Smolewska E., <i>Recommendations for the therapeutic management of systemic juvenile idiopathic arthritis. Opinion of the Section of Developmental Age Rheumatology of the Polish Society of Rheumatology.</i> Rheumatol. Forum 2022, vol. 8, No. 1, 6–13.
PTR 2022c	Stajszyk M., Brzosko M., Samborski W., <i>Stanowisko Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego dot. poszerzenia dostępu do innowacyjnych terapii w chorobach reumatycznych od 1 lipca 2022 r.</i>
Ramos 2021	Ramos F. O., Rodrigues A., Martins F. M. i in., <i>Health-related quality of life and disability in adults with juvenile idiopathic arthritis: comparison with adult-onset rheumatic diseases,</i> RMD Open 2021;7:e001766.

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Rozporządzenie MZ zmieniające rozporządzenie w sprawie priorytetów zdrowotnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 22 listopada 2021 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie priorytetów zdrowotnych
Ruscitti 2022	Ruscitti P., Rozza G., Di Muzio C. i in., <i>Assessment of health-related quality of life in patients with adult onset Still disease. Results from a multicentre cross-sectional study</i> , <i>Medicine</i> , 2022;101:28(e29540)
Silva 2018	Silva J.M.F., Ladomenou F., Carpenter B. i in., <i>Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for severe, refractory juvenile idiopathic arthritis</i> , <i>Blood Advances</i> , 2(7), 2018
Sprawozdanie NFZ	Sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2023 r.
Stajszyk 2020	Stajszyk M., Władysiek M., Rutkowski J., <i>Leczenie chorób zapalnych stawów w Polsce. Wpływ zniesienia ograniczeń czasu leczenia oraz optymalizacji dawkowania w programach lekowych na budżet płatnika publicznego</i> . Kraków 2020.
Statystyki NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia, Portal Statystyki NFZ <a href="https://statystyki.nfz.gov.pl/">https://statystyki.nfz.gov.pl/</a> (data dostępu: 14.03.2024)
Tablice trwania życia	Główny Urząd Statystyczny, Trwanie życia w 2022 roku, 28.07.2023 <a href="https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2022-roku,2,17.html">https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2022-roku,2,17.html</a> (data dostępu: 14.03.2024)
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826, z późn. zm.)
Ustawa o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto	Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, Dz. U. Nr 114, poz. 1188
Ustawa o świadczeniach opieki zdrowotnej	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz. U. Nr. 210, poz. 2135
Wehler 2018	Wehler E., Storm M., Kowal S. i in., <i>Model oceny jakości życia związanej ze stanem zdrowia szacujący wpływ ivosidenibu na jakość życia pacjentów z nawrotową/oporną na leczenie ostrą białaczką szpikową</i> , <i>European Hematology Association</i> , PS1442, 2018
Wykaz leków refundowanych	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 11 grudnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2024 r.
Wytyczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytyczne oceny technologii medycznych</i> , Warszawa 2016
Zarządzenia programu lekowe	Zarządzenie Nr 7/2024/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 24 stycznia 2024 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu lekowe

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna	Zarządzenie Nr 57/2023/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 marca 2023 roku w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna
β-SPECIFIC 1 i 2 (Ruperto 2012)	Ruperto N., Brunner H.I., Quartier P. i in., <i>Two randomized trials of kanakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis</i> , 175. N Engl J Med. 2012 Dec 20;367(25):2396-406