



HUMIRA[®] (ADALIMUMAB) W LECZENIU MŁODZIEŃCZEGO IDIOPATYCZNEGO ZAPALENIA STAWÓW

ANALIZA EKONOMICZNA

Wersja 1.2

Wykonawca:

MAHTA Sp. z o.o.
ul. Rejtana 17/5
02 - 516 Warszawa
Tel. 022 542 41 54
E-mail: biuro@mahta.pl

Autorzy:



Warszawa, 2 października 2014

W dniu 2 października 2014 roku analiza ekonomiczna została zaktualizowana w związku z uwagami zawartymi w Piśmie MZ-PLR-4610-382/KWA/14 z 22 września 2014 roku. Pierwotnie analiza została zakończona 6 marca 2014 roku.

Autorzy	Wykonywane zadania
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none">• Koncepcja analizy;• Kontrola jakości;• Modelowanie;• Wnioski i dyskusja;• Gromadzenie i opracowanie danych wejściowych do modelu;• Przegląd systematyczny do jakości życia i innych analiz ekonomicznych;• Analiza wrażliwości i analiza progowa;• Walidacja modelu;
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none">• Kontrola jakości;• Modelowanie;• Walidacja modelu.
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none">• Gromadzenie i opracowanie danych wejściowych do modelu;• Przegląd systematyczny do jakości życia i innych analiz ekonomicznych;
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none">• Przegląd systematyczny do jakości życia i innych analiz ekonomicznych

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez [REDACTED]

Konflikt interesów:

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

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	7
Streszczenie.....	9
1. Cel i zakres analizy ekonomicznej	14
2. Strategia analityczna	15
3. Perspektywa.....	16
4. Horyzont czasowy	16
5. Ocena wyników zdrowotnych.....	17
6. Technika analityczna analizy spełniającej wymogi formalne	20
7. Dyskontowanie	21
8. Jakość życia.....	21
9. Analiza kosztów	22
9.1. Koszt stosowania poszczególnych leków	24
9.1.1. Koszt substancji czynnych.....	24
9.1.2. Koszt z uwzględnieniem dawkowania	26
9.2. Koszty związane z podaniem leków	35
9.3. Koszt stosowania metotreksatu	35
9.4. Koszt monitorowania i oceny skuteczności leczenia.....	38
9.5. Koszt kwalifikacji chorego do Programu lekowego	39
9.6. Koszt leczenia zdarzeń i działań niepożądanych.....	39

10. Modelowanie	40
10.1. Modelowanie wyników skuteczności w populacji chorych w wieku 4-17 lat.....	40
10.2. Modelowanie wyników skuteczności w populacji chorych w wieku 2<4 lata	45
10.3. Założenia i dane wejściowe	48
11. Walidacja modelu	50
12. Przedstawienie wyników	50
12.1. Wyniki analizy minimalizacji kosztów z uwzględnieniem RSS	50
12.2. Wyniki analizy minimalizacji kosztów bez uwzględnienia RSS	52
12.3. Wyniki analizy CUR z uwzględnieniem RSS	53
12.4. Wyniki analizy CUR bez uwzględnienia RSS.....	54
12.5. Zestawianie kosztów i konsekwencji.....	56
12.5.1. Wariant z uwzględnieniem RSS	56
12.5.2. Wariant bez uwzględnienia RSS	58
13. Analiza wrażliwości	60
13.1. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dla oszacowania wyników analizy minimalizacji kosztów	60
13.2. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dla oszacowania wyników analizy CUR	65
14. Analiza progowa	80

15. Założenia i ograniczenia.....	86
16. Obszary rozbieżności między częścią kliniczną a kosztową.....	90
17. Podsumowanie i wnioski końcowe	90
18. Dyskusja.....	91
19. Załączniki.....	96
19.1. Algorytm wyznaczania rzeczywiście zużywanych dawek leków	96
19.2. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia.....	96
19.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych.....	96
19.2.2. Strategia wyszukiwania	97
19.2.3. Selekcja badań	99
19.2.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy	101
19.2.5. Metodyka badań włączonych do oceny jakości życia chorych.....	101
19.3. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą	103
19.3.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych	103
19.3.2. Strategia wyszukiwania	104
19.3.3. Selekcja badań	105
19.3.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy	107

19.3.5. Metodyka innych analiz ekonomicznych.....	107
20. Spis tabel.....	109
21. Spis rysunków	115
22. Bibliografia	116

Indeks skrótów

Skrót	Objaśnienie
ACR	ang. <i>American College of Rheumatology</i> – kryterium odpowiedzi na leczenie zdefiniowane przez Amerykańskie Kolegium Reumatologiczne
ADA	adalimumab
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
AW	analiza wrażliwości
CCA	ang. <i>cost-consequences analysis</i> - analiza kosztów i konsekwencji
CEAR	ang. <i>Cost-Effectiveness Analysis Registry</i> – rejestr analiz kosztów-efektywności
CHAQ	ang. <i>Childhood Health Assessment Questionnaire</i> – kwestionariusz oceny jakości życia u dzieci
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	charakterystyka produktu leczniczego
CZN	cena zbytu netto
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
CMA	ang. <i>cost-minimization analysis</i> – analiza minimalizacji kosztów
CUR	ang. <i>cost-utility ratio</i> – współczynnik kosztów-użyteczności
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Medyczna
ETN	etanercept
EVA	ang. <i>extreme value analysis</i> – analiza wartości skrajnych
EQ-5D	ang. <i>European Quality of Life-5 Dimensions</i> – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 aspektach
HAQ	ang. <i>Health Assessment Questionnaire</i> – kwestionariusz oceny jakości życia
HRQL	ang. <i>Health-Related Quality of Life</i> – jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia
IS	istotność statystyczna
MIZS	młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów
MTX	metotreksat

Skrót	Objaśnienie
n/d	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> – Brytyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
PLC	Placebo
p.o.	ang. <i>per os</i> – podawany doustnie
PICO	populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic Reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
RD	ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka
RSS	ang. <i>risk sharing scheme</i> – instrument podziału ryzyka
QALY	ang. <i>quality adjusted life years</i> – lata życia skorygowane o jakość
QoL	ang. <i>quality of life</i> – jakość życia
s.c.	ang. <i>subcutaneous</i> – podawany podskórnie
SG	ang. <i>standard gamble</i> – metoda hazardu
TTO	ang. <i>time trade off</i> – metoda handlowania czasem
VAS	ang. <i>visual analogue scale</i> - wizualna skala analogowa

Streszczenie

CEL I ZAKRES ANALIZY

Analiza została przygotowana w celu określenia opłacalności stosowania w Polsce adalimumabu (Humira®) w leczeniu młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów u chorych od 2 roku życia, finansowanego w ramach *Programu lekowego leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym* (zwanego dalej *Programem lekowym*). Obecnie adalimumab jest finansowany przez płatnika publicznego u chorych w wieku od 13 roku życia.

METODYKA

Analiza została przeprowadzona w dwóch wariantach: z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnik publiczny, czyli Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (tj. pacjenta). W przypadku analizy podstawowej dla chorych w wieku 4-17 lat przyjęto horyzont czasowy obejmujący okres od rozpoczęcia leczenia przez chorych do ukończenia przez nich 18 r.ż. W analizie dodatkowej dla chorych w wieku 2<4 lat przyjęto okres od rozpoczęcia leczenia do ukończenia przez chorych 4 r.ż.

W analizie porównano leczenie adalimumabem (ADA) z komparatorem, wybranym zgodnie z *Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (dalej zwaną *Ustawą refundacyjną*) oraz *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. (Rozporządzenie o minimalnych wymaganiach)*, tj. etanerceptem (ETN).

Z uwagi na brak wykazania istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego a komparatorem (w populacji chorych 4-

17 lat) w analizie ekonomicznej zastosowana została technika analityczna **minimalizacji kosztów** (CMA, ang. *cost-minimization analysis*).

Dodatkowo zgodnie z *Rozporządzeniem dotyczącym minimalnych wymagań* oraz z uwagi na możliwość wyrażenia wyników zdrowotnych porównywanych terapii w latach życia skorygowanych o jakość (QALY, ang. *quality-adjusted life years*) w analizie ekonomicznej (dla grupy chorych w wieku 2<4 lata i 4-17 lat) przedstawiono oszacowania kosztów stosowania technologii medycznych i związanych z nimi wyników zdrowotnych (analiza CUR - ang. *cost-utility ratio* – współczynnik kosztów- użyteczności). Zastosowanie takiego podejścia analitycznego należy uznać za zgodne ze sposobem postępowania wskazanym w *Ustawie refundacyjnej* oraz *Rozporządzeniu o minimalnych wymaganiach*. Zgodnie z wymogami określonymi w ww. *Rozporządzeniu* dodatkowo opracowano analizę kosztów - konsekwencji.

Oszacowanie efektów zdrowotnych badanych interwencji oparto na wynikach przeglądu systematycznego badań klinicznych, przeprowadzonego w ramach *Analizy klinicznej*. Nie odnaleziono badań, w których bezpośrednio porównano adalimumab ze wskazanymi komparatorami. W wyniku analizy homogeniczności odnalezionych badań uznano, że przeprowadzenie porównania pośredniego jest uprawnione.

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych opracowano deterministyczny model kohortowy. Za miarę korzyści zdrowotnych w modelu przyjęto w przypadku analizy CUR lata życia skorygowane jakością (QALY). Do wyznaczenia QALY skorzystano z danych o użyteczności stanów zdrowia oszacowanych za pomocą metod zalecanych w wytycznych AOTM (Agencja Oceny Technologii Medycznych).

Zużycie zasobów opieki zdrowotnej przypadające na przeciętnego pacjenta w skali roku oszacowano głównie na podstawie treści *Programu lekowego* oraz na podstawie dostępnej literatury medycznej. Wycenę zasobów opieki zdrowotnej (kosztów jednostkowych) przeprowadzono na podstawie odpowiednich zarządzeń Prezesa NFZ (Narodowy Fundusz Zdrowia), oraz Listy leków refundowanych.

W analizie w celu oceny rzeczywistego obciążenia finansowego związanego z chorobą uwzględniono wszystkie istotne rodzaje kosztów. W analizie minimalizacji kosztów jako koszt różniący wskazano koszt leków oraz koszt podania leków, natomiast w przypadku analizy CUR uwzględniono dodatkowo koszt diagnostyki i monitorowania leczenia, koszt kwalifikacji chorych do *Programu lekowego* oraz koszt metotreksatu i jego podania.

Dodatkowo wyniki przedstawiono w dwóch wariantach: z oraz bez uwzględnienia zaproponowanego przez Zamawiającego instrumentu podziału ryzyka (RSS – ang. *risk sharing scheme*).

WYNIKI

Wyniki analizy minimalizacji kosztów

Koszt leczenia chorego przy pomocy ADA jest identyczny w perspektywie płatnika publicznego i w perspektywie wspólnej i wynosi [REDACTED]

Wyniki analizy CUR dla chorych w wieku 4-17 lat

W perspektywie płatnika publicznego koszt leczenia chorego przy pomocy ADA wynosi około [REDACTED]

W perspektywie wspólnej koszt leczenia chorego przy pomocy ADA wynosi około [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wyniki uzupełniającej analizy CUR dla chorych w wieku 2<4 lata

W perspektywie płatnika publicznego koszt leczenia chorego przy pomocy ADA wynosi około [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W perspektywie wspólnej koszt leczenia chorego przy pomocy ADA wynosi około

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

WNIOSKI

W przeprowadzonej analizie minimalizacji kosztów wykazano, że stosowanie ADA zamiast ETN w leczeniu młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów u chorych od 4 roku życia jest [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Wykonana analiza wrażliwości wykazała względną stabilność oszacowanych wyników.

Wyniki analizy CUR dla populacji w wieku 4-17 lat wskazują, że ADA jest technologią [REDACTED]

Finansowanie ADA w leczeniu młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów u chorych od 2 roku życia w ramach *Programu lekowego* przyczyni się do wprowadzenia dodatkowej opcji terapeutycznej, co umożliwi dobór właściwego leczenia dla chorych w analizowanym wskazaniu.

1. Cel i zakres analizy ekonomicznej

Analiza została przygotowana w celu określenia opłacalności stosowania w Polsce adalimumabu (Humira®) w leczeniu młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów u chorych od 2 roku życia, finansowanego w ramach *Programu lekowego leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym*. Obecnie adalimumab jest finansowany przez płatnika publicznego u chorych w wieku od 13 roku życia.

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

Populacja:

- chorzy na młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów w wieku od 2 do 17 lat.

Interwencja:

- adalimumab.

Komparatory:

- etanercept.

Wyniki: efekty zdrowotne mierzono za pomocą:

- częstości występowania odpowiedzi ACR 30, 50, 70, 90 (ang. *American College of Rheumatology* – kryterium odpowiedzi na leczenie zdefiniowane przez Amerykańskie Kolegium Reumatologiczne)¹;
- kosztów interwencji medycznych wyrażonych w polskich złotych (PLN).

¹ Sposób definiowania odpowiedzi ACR przedstawiono w *Analizie klinicznej* [9].

Analiza ekonomiczna została oparta na wynikach przeglądu systematycznego, dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych interwencji [9] w analizowanym wskazaniu.

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów oraz pełną charakterystykę ocenianych interwencji przedstawiono w *Analizie klinicznej* [9]. W *Analizie klinicznej* jako komparatory dla adalimumabu wskazano etanercept. W *Analizie klinicznej* wykonano porównanie pośrednie wyników skuteczności i profili bezpieczeństwa wnioskowanej technologii medycznej i komparatora w populacji chorych w wieku 4-17 lat. W przypadku populacji chorych w wieku 2<4 lata dodatkowo wykonano zestawienie wyników skuteczności w oparciu o badania jednoramienne by porzeć wyniki analizy podstawowej.

W związku z powyższym, w analizie ekonomicznej przeprowadzono porównanie opłacalności stosowania adalimumabu względem etanerceptu w rozpatrywanym wskazaniu.

2. Strategia analityczna

W ramach *Analizy ekonomicznej* opracowano kohortowy model deterministyczny w programie Microsoft Excel 2010 (model wykonany *de novo*). W przypadku modelu wykonanego dla analizy CUR za miarę korzyści zdrowotnych przyjęto: częstości występowania odpowiedzi ACR 30, 50, 70, 90 oraz lata życia skorygowane o jakość (QALY).

Obliczenia oparto na badaniach odnalezionych w ramach *Analizy klinicznej* [9] oraz badaniach odnalezionych w przeglądzie systematycznym do jakości życia. Wyniki opłacalności zaprezentowano jako analizę podstawową, dla której następnie wykonano analizę wrażliwości. Dla wyników analizy podstawowej oraz analiz wrażliwości wyznaczono cenę progową leku Humira® (gwarantującą opłacalność kosztową).

3. Perspektywa

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012r. [23], dotyczącego minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy ekonomiczne, analiza została przeprowadzona w dwóch wariantach: z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (zgodnie z art. 14 *Ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych* jest nim płatnik publiczny, czyli Narodowy Fundusz Zdrowia lub właściwi ministrowie [25]) oraz z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (tj. pacjenta). Dla analizy minimalizacji kosztów wyniki w perspektywie wspólnej są tożsame w stosunku do wyników w perspektywie płatnika publicznego.

4. Horyzont czasowy

Zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) [1] horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena 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.

Ponieważ leczenie chorych na młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS) trwa do ukończenia przez nich 18 r.ż. oraz w *Analizie klinicznej* [9] nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w wynikach skuteczności pomiędzy ocenianymi interwencjami, horyzont czasowy analizy kohortowej będzie obejmował okres od rozpoczęcia leczenia przez chorych do ukończenia przez nich 18 r.ż. W związku z tym dla analizy minimalizacji kosztów horyzont czasowy będzie obejmował 14 lat (chory rozpoczyna leczenie w wieku 4 lat i kontynuuje je aż do momentu ukończenia 18 r.ż.). W przypadku dodatkowej analizy CUR dla chorych w wieku 2<4 lata

horyzont czasowy obejmie okres dwóch lat, przy założeniu rozpoczęcia leczenia przez chorego w drugim roku życia.

5. Ocena wyników zdrowotnych

Skuteczność porównywanych interwencji ustalono na podstawie wyników badań klinicznych odnalezionych w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego [9]. W analizie ekonomicznej uwzględniono efekt zdrowotny w postaci częstości występowania odpowiedzi ACR 30, 50, 70, 90.

Przeprowadzona *Analiza kliniczna* dla porównania adalimumabu (ADA) z etanerceptem (ETN) w rozważanej populacji docelowej wykazała, że oceniane interwencje nie różnią się istotnie statystycznie w zakresie punktu końcowego, jakim jest ACR 70. Wyniki jakościowe opracowanej *Analizy klinicznej* uzyskane w tym zakresie przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 1.). Wskazane wyniki dotyczą populacji chorych w wieku od 4 do 17 lat.

Tabela 1.

Częstość występowania odpowiedzi ACR 70, porównanie pośrednie dla porównania ADA+MTX vs. ETN+MTX, po 48 tyg. w badaniu dla ADA+MTX i około 52 tyg. dla ETN+MTX na podstawie badań Lovell 2008 i Wallace 2012

Lovell 2008				Wallace 2012							
ADA+MTX		PLC+MTX		ETN+PRED+MTX		PLC+MTX					
n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N				
24 (63,2)	38	10 (27,0)	37	28 (66,7)	42	10 (23,3)	43				
Wyniki dla porównań bezpośrednich									Wynik porównania pośredniego		IS
OR	Dolna granica 95% CI	Górna granica 95% CI	OR	Dolna granica 95% CI	Górna granica 95% CI	OR	Dolna granica 95% CI	Górna granica 95% CI			
4,63	1,74	12,34	6,60	2,54	17,15	0,70	0,18	2,76			NIE
RD	Dolna granica 95% CI	Górna granica 95% CI	RD	Dolna granica 95% CI	Górna granica 95% CI	RD	Dolna granica 95% CI	Górna granica 95% CI			IS
0,36	0,15	0,57	0,43	0,24	0,62	-0,07	-0,35	0,21			NIE

PLC - placebo

RD – ang. risk difference – różnica ryzyka

OR – ang. *odds ratio* – iloraz szans
 CI – ang. *confidence interval* – przedział ufności
 IS – istotność statystyczna
 MTX - metotreksat
 Źródło: *Analiza kliniczna* [9]

Z uwagi na dostępność badań klinicznych, na podstawie porównania pośredniego podano wyniki dotyczące wyłącznie populacji w wieku 4-17 lat. Dla populacji młodszej, tj. w wieku od 2 do 4 lat, wyniki oceniono na podstawie eksperymentalnych badań jednoramiennych *Kingsbury 2012* [13] i *Horneff 2013* [11]. Posłużono się również raportem *EMA 2013* [7], który jest przedłużeniem badania *Kingsbury 2012* [13]. Badania te opierają się na założeniu, iż leki mogły być stosowane w monoterapii lub w terapii skojarzonej z MTX. Analiza była możliwa dla 4 wspólnych punktów końcowych: odpowiedź ACR 30, ACR 50, ACR 70 oraz ACR 90. Poniżej zaprezentowano częstości występowania poszczególnych odpowiedzi..

Tabela 2.
Częstość występowania odpowiedzi ACR 30 na podstawie badań Kingsbury 2012 (wraz z danymi z raportu EMA 2013) oraz Horneff 2013

Badanie	Okres obserwacji	Lek	Punkt końcowy	n (%)	N
<i>Kingsbury 2012</i>	12 tyg.	ADA+/-MTX	Odpowiedź ACR 30 – odnotowane*	29 (93,5)	31
<i>Horneff 2013</i>	12 tyg.	ETN+/-MTX		14 (93,3)	15

*nie przyjmowano założeń odnośnie oceny odpowiedzi w przypadku braku danych;
 Źródło: opracowanie własne

Tabela 3.
Częstość występowania odpowiedzi ACR 50 na podstawie badań Kingsbury 2012 (wraz z danymi z raportu EMA 2013) oraz Horneff 2013

Badanie	Okres obserwacji	Lek	Punkt końcowy	n (%)	N
<i>Kingsbury 2012</i>	12 tyg.	ADA+/-MTX	Odpowiedź ACR 50 – odnotowane*	28 (90,3)	31
<i>Horneff 2013</i>	12 tyg.	ETN+/-MTX		13 (86,7)	15

*nie przyjmowano założeń odnośnie oceny odpowiedzi w przypadku braku danych;
 Źródło: opracowanie własne

Tabela 4.
Częstość występowania odpowiedzi ACR 70 na podstawie badań Kingsbury 2012 (wraz z danymi z raportu EMA 2013) oraz Horneff 2013

Badanie	Okres obserwacji	Lek	Punkt końcowy	n (%)	N
<i>Kingsbury 2012</i>	12 tyg.	ADA+/-MTX	Odpowiedź ACR 70 – odnotowane*	19 (61,3)	31
<i>Horneff 2013</i>	12 tyg.	ETN+/-MTX		11 (73,3)	15

*nie przyjmowano założeń odnośnie oceny odpowiedzi w przypadku braku danych;
 Źródło: opracowanie własne

Tabela 5.
Częstość występowania odpowiedzi ACR 90 na podstawie badań Kingsbury 2012 (wraz z danymi z raportu EMA 2013) oraz Horneff 2013

Badanie	Okres obserwacji	Lek	Punkt końcowy	n (%)	N
<i>Kingsbury 2012</i>	12 tyg.	ADA+/-MTX	Odpowiedź ACR 90 – odnotowane*	12 (38,7)	31
<i>Horneff 2013</i>	12 tyg.	ETN+/-MTX		5 (33,3)	15

*nie przyjmowano założeń odnośnie oceny odpowiedzi w przypadku braku danych;
 Źródło: opracowanie własne

Na potrzeby analizy CUR konieczne było wyznaczenie użyteczności dla poszczególnych stanów zdrowia. Użyteczność ze względu na stopień odpowiedzi ACR uzyskano na podstawie badań obserwacyjnych odnalezionych w ramach systematycznego przeszukania literatury (Rozdział 8.). Znając częstość występowania poszczególnych stanów zdrowia, ich długość oraz użyteczność wyznaczono liczbę zyskanych lat życia skorygowanych jakością (QALY) dla porównywanych schematów terapeutycznych (Rozdział 8.).

W odniesieniu do bezpieczeństwa stosowania terapii, podobnie jak w przypadku skuteczności nie wykazano różnic pomiędzy adalimumabem i etanerceptem jednak liczba ocenianych punktów końcowych była niewielka.

W *Analizie klinicznej* wskazano, iż częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych w przypadku porównania pośredniego ADA i ETN jest mniejsza od 8% dla obu rozważanych technologii. Stwierdzono więc, że wpływ tych zdarzeń na wynik analizy jest pomijalnie mały, zatem nie rozważano go w niniejszej analizie.

6. Technika analityczna analizy spełniającej wymogi formalne

Z uwagi na brak wykazania istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego a komparatorem, w analizie ekonomicznej zastosowana została technika analityczna **minimalizacji kosztów** (CMA, ang. *cost minimization analysis*).

Dodatkowo zgodnie z *Rozporządzeniem dotyczącym minimalnych wymagań* oraz z uwagi na możliwość wyrażenia wyników zdrowotnych porównywanych terapii w latach życia skorygowanych o jakość (QALY, ang. *quality-adjusted life years*) w analizie ekonomicznej przedstawiono oszacowania kosztów stosowania technologii medycznych i związanych z nimi wyników zdrowotnych (analiza CUR, ang. *cost-utility ratio*) również w populacji chorych w wieku 4-17 lat.

Przyjęcie takiego podejścia analitycznego należy uznać za zgodne ze sposobem postępowania wskazanym w Ustawie z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696) oraz *Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r.*

Ponieważ w *Analizie klinicznej* porównano pośrednio rozważane interwencje medyczne u chorych w wieku 4-17 lat, czyli w populacji węższej niż populacja wnioskowana, w analizie ekonomicznej przeprowadzono dodatkowo analizę CUR dla populacji w wieku od 2 do 4 roku życia na podstawie zestawienia badań jednoramiennych, aby poprzeć wyniki analizy podstawowej. Tym samym spełnione zostały warunki opisane w *art. 13 ust. 3 Ustawy refundacyjnej z dnia 12 maja 2011 roku* [26].

Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań* jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka

spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu oraz *Wytycznymi AOTM* [23, 1], przeprowadzona została również analiza **kosztów i konsekwencji** (CCA, ang. *cost-consequences analysis*).

7. 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 AOTM* [1] w analizie opartej na deterministycznym modelu ekonomicznym przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych.

Ponadto w analizie wrażliwości uwzględniono stopy dyskontowe na poziomie: 5% dla kosztów i wyników zdrowotnych; 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych; 0% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów.

8. Jakość życia

Na podstawie metod mapowania przedstawionych w rozdziale (Rozdział 19.2.5.) wyznaczono jakość życia chorych CHAQ (ang. *Childhood Health Assessment Questionnaire* – kwestionariusz oceny jakości życia u dzieci) oraz EQ-5D (ang. *European Quality of Life-5 Dimensions* – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 aspektach) w zależności od poszczególnych wartości parametru ACR.

Tabela 6.

Jakość życia chorych w analizowanym wskazaniu w zależności od odpowiedzi ACR

parametr		wartości				
ACR		<30	30	50	70	90
CHAQ		1,7442	1,2699	1,1351	0,8601	0,6692
EQ-5D	Roche q*	0,4152	0,5674	0,6049	0,6736	0,7150
	NICE q	0,3130	0,4736	0,5156	0,5961	0,6480
	Roche l**	0,4016	0,5344	0,5722	0,6492	0,7026
	Boggs et al.	0,3061	0,4389	0,4766	0,5536	0,6071

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

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Riemsma 2011* [22]

Przyjęto założenie, że stosowana interwencja nie ma bezpośredniego wpływu na jakość życia chorych. Wpływ na jakość życia chorego ma jedynie stopień odpowiedzi na leczenie, wyrażony wartością parametru ACR. Wskazane w powyższej tabeli (Tabela 6.) wartości są tym samym właściwe dla chorych leczonych przy pomocy ADA i ETN. W analizie podstawowej uwzględniono wartości obliczone na podstawie mapowania *NICE q*, w analizie wrażliwości przedstawiono wyniki uzyskane w oparciu o mapowanie *Boggs et al.* jako wartości minimalne oraz mapowanie *Roche q* jako wartości maksymalne dla oszacowania jakości życia chorych w zależności od stopnia odpowiedzi na leczenie ACR.

9. Analiza kosztów

W analizie minimalizacji kosztów uwzględniono bezpośrednio koszty medyczne, odpowiadające zużyciu wszystkich istotnych zasobów, wynikających z leczenia, które stanowią jednocześnie koszt różniący dla ocenianych technologii medycznych. W przypadku analizy CUR uwzględniono wszystkie koszty (również te nieróżniące oceniane technologie medyczne), odpowiadające zużyciu zasobów.

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

koszt leczenia zdarzeń i działań niepożądanych oraz koszt metotreksatu (MTX) i jego podania. Po dokładnym przeanalizowaniu wyników *Analizy klinicznej* oraz przestudiowaniu aktualnej praktyki klinicznej leczenia (zwłaszcza *Programu lekowego*) stwierdzono, że jedyne koszty różniące oceniane technologie medyczne (a więc występujące w analizie CMA) to koszt leku i koszt jego podania. W analizie CUR uwzględniono dodatkowo koszt metotreksatu i jego podania, koszt kwalifikacji chorych do *Programu lekowego* oraz koszt monitorowania i oceny skuteczności leczenia.

W poniższej tabeli (Tabela 7) wyszczególniono poszczególne koszty nieróżniące oraz przedstawiono zasadność kwalifikacji do kategorii kosztów nieróżniących.

Tabela 7.
Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne

Kategoria kosztowa	Uzasadnienie kwalifikacji
Koszt kwalifikacji chorych do leczenia biologicznego w <i>Programie lekowym</i>	Dotyczy wszystkich chorych leczonych ADA i ETN w tej samej wysokości
Koszt monitorowania i oceny skuteczności leczenia	Dotyczy wszystkich chorych leczonych ADA i ETN w tej samej wysokości
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	W odniesieniu do bezpieczeństwa stosowania terapii w <i>Analizie klinicznej</i> nie wykazano różnic pomiędzy ADA i ETN. Ponadto w analizie tej wskazano, iż częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych w przypadku porównania pośredniego ADA i ETN jest mniejsza od 8% dla obu rozważanych technologii. Stwierdzono więc, że wpływ tych zdarzeń na wynik analizy jest pomijalnie mały, zatem nie rozważano go w niniejszej analizie. Za tym założeniem przemawia również fakt, iż zdarzenia te nie zostały dokładnie opisane w badaniach klinicznych (wymieniano grupy zdarzeń), zatem ciężko byłoby precyzyjnie wyznaczyć koszt ich leczenia.
Koszt metotreksatu i jego podania	Ze względu na przyjęcie założeń odnośnie nieróżniącej skuteczności i profili bezpieczeństwa dla leczenia ADA i ETN przyjęto, że identyczny odsetek chorych leczonych tymi technologiami będzie przyjmował dodatkowo metotreksat jako leczenie skojarzone

Źródło: opracowanie własne

Wycenę zasobów opieki zdrowotnej (kosztów jednostkowych) przeprowadzono na podstawie *Zarządzenia nr 78/2013/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia* oraz *Listy leków refundowanych*, regulowanej *Obwieszczeniem Ministra Zdrowia* [28, 18].

9.1. Koszt stosowania poszczególnych leków

9.1.1. Koszt substancji czynnych

Urzędową cenę zbytu za opakowanie leku Humira® wyznaczono w oparciu

[REDACTED]

[REDACTED] Informacje przedstawiono w tabeli (Tabela 8.).

Tabela 8.

Cena hurtowa brutto za opakowanie i za miligram leku Humira® (adalimumab)

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

[REDACTED]

W obliczeniach analizy uwzględniono również założenia proponowanej przez Zamawiającego umowy podziału ryzyka (RSS – ang. *risk sharing scheme*), [REDACTED]

[REDACTED]

Informacje przedstawiono w tabeli (Tabela 9.).

Tabela 9.
Koszt opakowania leku Humira® (adalimumab) przy uwzględnieniu RSS

Urzędową cenę zbytu za poszczególne opakowania leku Enbrel® (etanercept) wyznaczono w oparciu o aktualne *Obwieszczenie Ministra Zdrowia*, natomiast cenę hurtową w oparciu o *Ustawę refundacyjną* (uwzględniono marżę hurtową w wysokości 5%). Informacje przedstawiono w tabeli (Tabela 10.).

Tabela 10.
Cena hurtowa brutto za poszczególne opakowania leku Enbrel®

Substancja czynna	Nazwa leku	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu (PLN)	CHB (PLN)
Etanercept	Enbrel, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 25 mg	4 amp.-strz. (+8gazik.z alkoh.)	1 998,00	2 097,90
Etanercept	Enbrel, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg	4 amp.-strz. (+8gazik.z alkoh.)	3 996,00	4 195,80
Etanercept	Enbrel, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 50 mg	4 wstrz. (+8gazik.z alkoh.)	3 996,00	4 195,80
Etanercept	Enbrel, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 25 (25mg/ml)	4 fiol. + 4amp.-strz.+ 4 igły + 4 nasadki na fiol. + 8 gazików	1 998,00	2 097,90
Etanercept	Enbrel, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań do stosowania u dzieci, 10 mg/ml	4 fiol. (+4amp.-strz.+akces.)	799,20	839,16

Źródło: opracowani własne na podstawie *Obwieszczenia Ministra Zdrowia* oraz na podstawie *Ustawy refundacyjnej*

W celu wyznaczenia ważonego kosztu za miligram ETN konieczne było wyznaczenie udziałów w rynku poszczególnych opakowań tego leku. Udziały te wyznaczono w oparciu o dane refundacyjne NFZ z okresu od lipca 2012 r. do końca sierpnia 2013 r. [17]. Oszacowanie ważonej CHB/mg dla ETN przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11.
Ważona cena hurtowa brutto za miligram ETN

nazwa leku	liczba mg w opak.	CHB (PLN)	refundacja w okresie lipiec 2012 – sierpień 2013 (opakowania)	refundacja w okresie lipiec 2012 – sierpień 2013 (mg)	ważona CHB / mg
Enbrel, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 25 mg	100	2 117,88	82	8 223	20,98
Enbrel, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg	200	4 235,76	22 679	4 535 815	
Enbrel, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 50 mg	200	4 235,76	652	130 404	
Enbrel, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 25 (25mg/ml)	100	2 117,88	1 811	181 141	
Enbrel, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań do stosowania u dzieci, 10 mg/ml	40	847,15	2 372	94 874	

CHB – cena hurtowa brutto

*Wielkość CHB/mg zaokrąglona jest do drugiego miejsca po przecinku (w modelu nie zaokrąglano wartości)

Źródło: opracowani własne na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia oraz na podstawie Ustawy refundacyjnej

9.1.2. Koszt z uwzględnieniem dawkowania

Do obliczenia kosztu stosowania ocenianych technologii medycznych konieczne było wyznaczenie ich średnich dawek. Na podstawie aktualnego *Obwieszczenia Ministra Zdrowia* [18] oraz otrzymanego przez Zamawiającego projektu *Programu lekowego leczenia młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym* [5] ustalono dawkowanie dla chorych w poszczególnych przedziałach wiekowych.

[Redacted text block]

[Redacted] Wartości, które posłużyły do oszacowania korekty wraz z wartością korekty przedstawiono w tabeli poniżej.

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

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Źródło: opracowanie własne

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

Tabela 15.
Skorygowana masa ciała, wzrost oraz powierzchnia ciała dzieci w poszczególnych przedziałach wiekowych

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

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

Źródło: opracowanie własne

Na podstawie danych przedstawionych w powyższej tabeli możliwe było wyznaczenie średnich dawek dla chorych leczonych ADA lub ETN w poszczególnych przedziałach wiekowych. Dla ETN wykorzystano dawkowanie podstawowe w wysokości 0,4 mg/kg masy ciała 2 razy w tygodniu (dawkowanie alternatywne może być zastosowane jedynie po decyzji lekarza prowadzącego, co może mieć miejsce w sytuacji, gdy dawkowanie podstawowe nie przynosi oczekiwanych rezultatów terapii). Wartości przedstawiono w tabeli (Tabela 16.).

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Warto zaznaczyć, że w modelu, dzięki zastosowaniu regresji liniowej obliczono dawki w sposób bardziej dokładny, tzn. uwzględniając zmianę wieku chorego równą 2 tygodniowym odstępom czasu (długość jednego cyklu). Koszty przedstawione w tabeli (Tabela 16.) stanowią jedynie przybliżenie kosztów kalkulowanych przez model. Powyżej przedstawione dawkowanie i koszty wykorzystano jednak jedynie w analizie wrażliwości.

W analizie podstawowej przyjęto bowiem, że w procesie leczenia zużywane będą w rzeczywistości większe ilości leków niż wynikałoby to z przedstawionego w powyższej tabeli dawkowania (Tabela 16.). Jest to związane z faktem, że zawartość pojedynczej kapsułki (fiolki leku) nie zawsze jest idealnie dopasowane do wskazanego i bardzo zróżnicowanego względem masy i powierzchni ciała dawkowania. Niewykorzystane przy pojedynczym podaniu części kapsułki (fiolki) należy utylizować [4, 3].

Ponieważ w przypadku decyzji refundacyjnej lek Humira® dostępny będzie w kapsułkach o zawartości 40 mg (jest to zarazem maksymalna dawka w omawianym wskazaniu) chorzy w wieku 2-12 lat każdorazowo wykorzystają całą kapsułkę z zawartością 40 mg substancji ADA (podobnie jak chorzy w wieku 13-17 lat). Wielkości rzeczywiście zużywanych dawek ADA w procesie leczenia w zależności od wieku chorego przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 17.).

W przypadku ETN dostępne są natomiast kapsułki i fiolki zawierające 3 różne wielkości substancji czynnej: 10, 25 i 50 mg. W związku z powyższym opracowano algorytm kształtowania się rzeczywiście zużywanej dawki w zależności od średniej masy ciała chorego (z kolei zależnej od wieku chorego). Algorytm ten przedstawiono w załączniku (Rozdział 19.1.). Pozwolił on na wyznaczenie średniego *wastage* (strata leku w procesie leczenia) w zależności od przedziału wiekowego chorych (stosowne obliczenia zaprezentowano w kalkulatorze dołączonym do analizy ekonomicznej). Porównano przy tym łączną liczbę mg substancji wykorzystywaną w procesie leczenia wynikającą z zalecanego dawkowania oraz wynikającą z rzeczywiście zużywanej dawki leku (dawka ta wynika z możliwości dostosowania wielkości

opakowania leku do zalecanej dawki wg wskazanego algorytmu). Wielkości średnich dawek powiększone o *wastage* przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 17.
Średnia wielkość *wastage* w procesie leczenia

Źródło: opracowanie własne

Przedstawiony w powyższej tabeli schemat dawkowania wykorzystano w obliczeniach niniejszej analizy.

9.2. Koszty związane z podaniem leków

W analizie wyznaczono również koszty podania rozważanych technologii medycznych. Przyjęto, że leki podawane są w ramach świadczenia: *przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu*. Jest to założenie konserwatywne ponieważ ETN podawany jest 4 razy częściej niż ADA [18]. Gdyby świadczenie to było rozliczane jako hospitalizacja, wpłynęłoby to korzystnie na inkrementalne koszty stosowania ADA vs. ETN. Wycena punktowa *przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu* została wyznaczona na podstawie Zarządzenia Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia [28] na 2 pkt. Koszt jednego punktu określono na 52 PLN na podstawie *Informatora o umowach NFZ* [16].

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 19.
Koszt podania leków

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

Źródło: opracowanie własne

9.3. Koszt stosowania metotreksatu

Na podstawie publikacji dotyczącej *Polskiego rejestru chorych*, Żuber 2011a [30] określono, że zgodnie z zaleceniami zawartymi w *Programie lekowym* lekarze biorący udział w *Polskim rejestrze chorych* dążyli do prowadzenia u chorych na MIZS terapii skojarzonej, czyli podawania leku biologicznego w połączeniu z metotreksatem (MTX). W związku z powyższym w analizie przyjęto, że 100% chorych leczonych ADA oraz ETN będzie przyjmowało ten lek w skojarzeniu z MTX

(odsetek chorych z przeciwwskazaniami do stosowania MTX został pominięty). Koszt zaliczono do kategorii kosztów nieróżniących oceniane technologie medyczne, w związku z czym był on brany pod uwagę wyłącznie przy wyznaczaniu współczynników CUR.

Na podstawie opisu *Programu lekowego* oraz projektu Programu lekowego stwierdzono ponadto, że w przypadku, gdy u chorych występowały działania niepożądane (lub nietolerancja) w trakcie terapii MTX podawanego doustnie i uniemożliwiające dalsze jego podawanie tą drogą, chorego można zakwalifikować do leczenia MTX podskórnym w ramach *Programu lekowego*. [REDACTED]

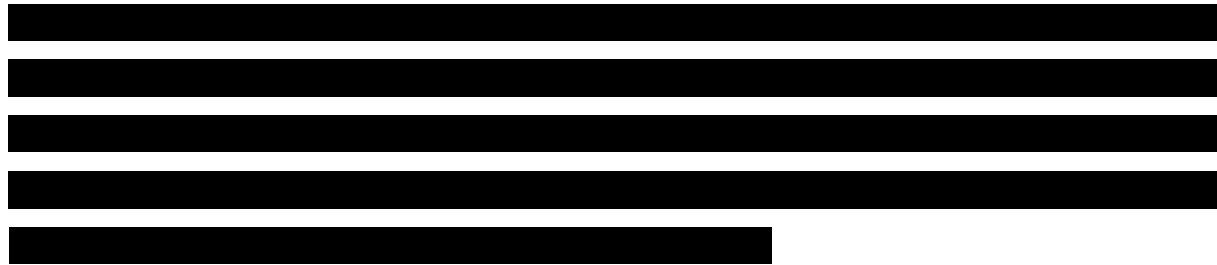
Koszt jednostkowy preparatów zawierających metotreksat ustalono w oparciu o aktualne *Obwieszczenie Ministra Zdrowia* [18]. Dawkowanie określono na podstawie projektu *Programu lekowego*. [REDACTED]

Koszt ważony MTX (podawanego doustnie i podskórnym) wyznaczono w oparciu o wielkości refundacji poszczególnych opakowań leku w okresie od stycznia 2012 roku do końca sierpnia 2013 roku [17]. Koszt ważony za miligram MTX przedstawiono w tabeli poniżej. Koszt MTX podawanego doustnie dzielony jest

² [REDACTED]

Warto zaznaczyć, że w modelu dzięki zastosowaniu regresji obliczano dawki w sposób bardziej dokładny, tzn. uwzględniając zmianę wieku chorego równą 2 tygodniowym odstępom czasu (długość jednego cyklu). Koszty przedstawione w tabeli (Tabela 21.) stanowią jedynie przybliżenie kosztów kalkulowanych przez model w kalkulatorze.

Koszt podania MTX w formie podskórnej ponoszony jest przez płatnika publicznego.



9.4. Koszt monitorowania i oceny skuteczności leczenia

W związku z tym, że leczenie chorych w analizowanym wskazaniu odbywa się w ramach *Programu lekowego* koszty monitorowania i oceny skuteczności leczenia zostały zakwalifikowane jako *Diagnostyka w programie lekowym leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym*. Zgodnie z Zarządzeniem Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia [28], ryczałt takiej diagnostyki wynosi 14,4 pkt. Ryczałt za diagnostykę w programach lekowych rozliczany jest raz w roku lub w częściach, nie więcej niż do kwoty określonej (suma części ryczałtu wykazywanych w ciągu roku daje 1). Wiedząc, że wartość punktowa świadczeń z zakresu programów lekowych wynosi średnio 52 PLN [12], wyznaczono koszt monitorowania leczenia w rocznym horyzoncie na poziomie 748,8 PLN.

Koszt ten dotyczy każdego pacjenta zakwalifikowanego do *Programu lekowego* (wszyscy chorzy leczeni ADA lub ETN). Koszt ten należy do kategorii kosztów nieróżniących oceniane technologie medyczne w związku z czym był brany pod uwagę jedynie w przypadku wyznaczania współczynników CUR.

9.5. Koszt kwalifikacji chorego do Programu lekowego

Na podstawie Zarządzenia Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia [28] określono, że chorzy przed rozpoczęciem leczenia ADA lub ETN korzystają ze świadczenia *kwalifikacja i weryfikacja leczenia biologicznego w chorobach reumatycznych*. Świadczenie to zgodnie z treścią zarządzenia zostało wycenione na 6,25 pkt. Koszt punktu określono przy pomocy *Informatora o umowach NFZ* na poziomie 52 PLN [16]. Koszt świadczenia wyceniono więc na 325 PLN (6,25 pkt x 52 PLN). Koszt ten należy do kategorii kosztów nieróżniących, dlatego też nie jest uwzględniany w analizie minimalizacji kosztów. Uwzględniony został natomiast w analizie CUR. Dotyczy on wszystkich chorych i przyjęto, że ponoszony jest jednokrotnie.

9.6. Koszt leczenia zdarzeń i działań niepożądanych

W odniesieniu do bezpieczeństwa stosowania terapii, podobnie jak w przypadku skuteczności, dla populacji chorych w wieku 4-17 lat nie wykazano różnic pomiędzy ADA i ETN, jednak liczba ocenianych punktów końcowych była niewielka. Na podstawie wyników Analizy klinicznej (w której porównano profil bezpieczeństwa ADA i ETN u chorych w wieku 4-17 lat) przyjęto, że nie będzie różnic w profilach bezpieczeństwa pomiędzy ADA i ETN w całej wnioskowanej populacji, tj. u chorych w wieku 2-17 lat. Za takim podejściem przemawia fakt, że na podstawie wyników badań jednoramiennych w *Analizie klinicznej* określono podobny profil bezpieczeństwa dla stosowania ADA w populacji chorych w wieku 4-17 i 2<4 lata. W *Analizie klinicznej* wskazano, iż częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych w przypadku porównania pośredniego ADA i ETN jest mniejsza od 8% dla obu rozważanych technologii. Stwierdzono więc, że wpływ tych zdarzeń na wynik analizy jest pomijalnie mały, zatem nie rozważano go w niniejszej analizie.

W związku z powyższym przyjęto, że koszt leczenia zdarzeń niepożądanych będzie miał marginalny wpływ na wyniki analizy i nie został uwzględniony w oszacowaniu ilorazu kosztów i wyników zdrowotnych zarówno w analizie CMA, jak i analizie współczynników CUR. Ponadto w związku z brakiem różnic w bezpieczeństwie

stosowania terapii przyjęto, że koszt leczenia działań niepożądanych nie będzie kosztem różniącym dla ocenianych technologii medycznych.

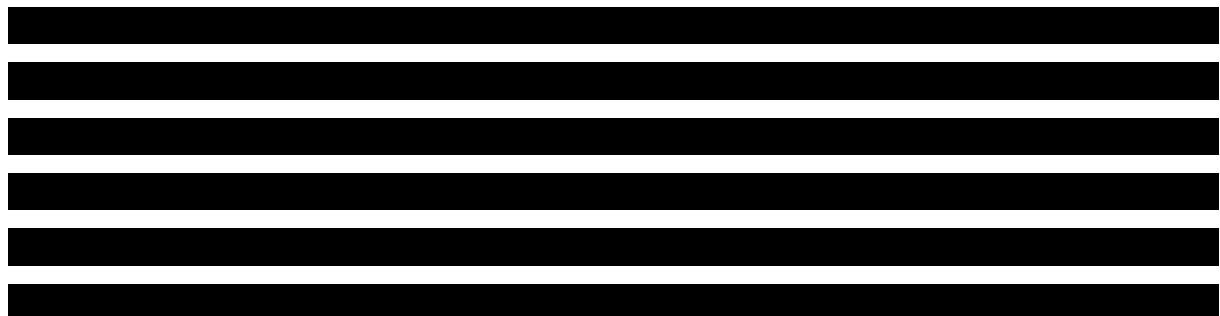
10. Modelowanie

Do oceny opłacalności stosowania adalimumabu względem etanerceptu w leczeniu MIZS posłużono się ekonomicznym modelem deterministycznym wykonanym w programie MS Excel 2010. Wytyczne AOTM 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 [1]. W modelu uwzględnić należy wszystkie komparatory dla ocenianej interwencji (alternatywne technologie medyczne stosowane w danym wskazaniu). Dodatkowo wykonano analogiczny model służący do oceny opłacalności stosowania adalimumabu względem etanerceptu w leczeniu MIZS w populacji chorych w wieku 2<4 lata.

10.1. Modelowanie wyników skuteczności w populacji chorych w wieku 4-17 lat

W modelu uwzględniono punkty końcowe w postaci odpowiedzi na leczenie w skali ACR – wyróżniono 30, 50, 70 oraz 90% stopień poprawy. Czas obserwacji chorych, uwzględnionych w analizie ekonomicznej był krótszy od horyzontu czasowego uwzględnionego w tej analizie i wynosił:

- w badaniu *Lovell 2008* [15] (ADA+/-MTX) - 48 tygodni;
- w badaniu *Wallace 2012* [27] (ETN+/-MTX) - około 54 tygodni.



[Redacted text block]

Tabela 22
Przyjęte stopnie poprawy stanu zdrowia w skali ACR dla chorych w wieku 4-17 lat

	[Redacted]		[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

Źródło: opracowanie własne

W horyzoncie analizy istniała konieczność ekstrapolowania wyników badań, przedstawionych w *Analizie klinicznej*. W analizie ekonomicznej przyjęto, że zmiana stopnia odpowiedzi w skali ACR w przypadku leczenia zarówno adalimumabem, jak

i etanerceptem będzie taka, [REDACTED]

[REDACTED]

3 [REDACTED]

Tabela 23

Dane z

[Redacted]														
[Redacted]														
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

 P - przyrost
 Źródło: opracowanie własne

Tabela 24

Przyjęte w modelowaniu stopnie zmian w skali ACR na podstawie przyrostów z *Polskiego rejestru chorych* (na MIZS)

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

[REDACTED]

Źródło: opracowanie własne

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

[REDACTED]

Przyjęcie takiego wieku jest zasadne ze względu na fakt, że dawka leku jest zależna od masy ciała i wzrostu chorych (a więc pośrednio od wieku chorego). W ten sposób model w sposób pełny przedstawia opłacalność stosowania poszczególnych technologii medycznych w całym cyklu leczenia chorego.

10.2. Modelowanie wyników skuteczności w populacji chorych w wieku 2<4 lata

Punkty końcowe modelu przyjęto takie jak w grupie chorych w wieku 4-17 lat (Rozdział 10.1) - 30, 50, 70 oraz 90% stopień poprawy w skali ACR. Czas obserwacji chorych, w badaniach uwzględnionych w analizie ekonomicznej był krótszy od horyzontu czasowego uwzględnionego w tej analizie i wynosił:

- a. w badaniu *Kingsbury 2012* [13] (ADA+/-MTX) - 24 tygodnie;
- b. w badaniu *Horneff 2013* [11] (ETN+/-MTX) - 12 tygodni.

[REDACTED]

Tabela 25
Przyjęte stopnie poprawy w skali ACR dla chorych w wieku 2<4 lat leczonych ADA lub ETN na podstawie publikacji [redacted]

	[redacted]		[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■

Źródło: opracowanie własne

W dłuższym horyzoncie istniała konieczność ekstrapolowania wyników badań, przedstawionych w *Analizie klinicznej*. W analizie ekonomicznej przyjęto, że zmiana stopnia odpowiedzi w skali ACR w przypadku:

- a. [redacted]
[redacted]
- b. [redacted]
[redacted]
[redacted]

Podsumowanie przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 26
Przyjęte stopnie zmian w skali ACR dla chorych w wieku 2<4 lata

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

Źródło: opracowanie własne

Długość cyklu oraz wiek chorych w momencie rozpoczęcia modelowania wyznaczono analogicznie jak w grupie chorych w wieku 4-17 lat (Rozdział 10.1.). Uwzględniono zatem cykl trwający 14 dni oraz przyjęto, że chorzy w momencie rozpoczęcia modelowania mają 2 lata.

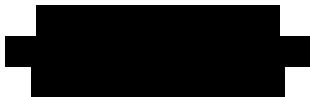
10.3. Założenia i dane wejściowe

W modelu wykorzystano najlepsze dostępne dane. Dla kluczowych parametrów przeprowadzono analizę wrażliwości. Jej wyniki przedstawiono w Rozdziale 12.5.2.

Dane wejściowe do modelu oraz przyjęte założenia zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 27.
Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia

parametr	wartość	źródło
horyzont czasowy analizy dla populacji 4-17	14 lat	założenie w oparciu o <i>Program lekowy</i> [18]
horyzont czasowy analizy dla populacji 2<4 lat	2 lata	założenie
średni wiek rozpoczęcia leczenia przez chorych w populacji 4-17 lat	4 r.ż.	założenie (model kohortowy)
średni wiek rozpoczęcia leczenia przez chorych w populacji 2<4 lat	2 r.ż.	założenie (model kohortowy)
długość cyklu w modelowaniu	14 dni	założenie (w oparciu o częstość dawkowania ADA)
jakość życia chorych ze względu na odpowiedź ACR	Tabela 6.	<i>Riemsma 2011</i> [22]
CHB leku Humira® z RSS	██████████	██████████
CHB leku Humira® bez RSS	██████████	██████████
CHB/mg leku Humira® z RSS	██████████	██████████
CHB/mg leku Humira® bez RSS	██████████	██████████

parametr	wartość	źródło
ważona CHB/mg ETN	20,98 PLN	Dane refundacyjne NFZ [17]; Obwieszczenie Ministra Zdrowia [18]
dawkowanie ADA	Tabela 18.	<i>Projekt Programu lekowego</i> [5] oraz obliczenia własne
dawkowanie ETN	Tabela 18.	<i>Program lekowy</i> [18] oraz obliczenia własne
jednorazowy koszt podania ADA i ETN	104,00 PLN	<i>Zarządzenie nr 78/2013/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia</i> [28], <i>Informator o umowach NFZ</i> [16]
koszt punktu w <i>Programie lekowym</i>	52,00 PLN	<i>Informator o umowach NFZ</i> [16]
wycena punktowa świadczenia: <i>przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z podaniem leku</i>	2 pkt	<i>Zarządzenie nr 78/2013/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia</i> [28]
roczny koszt ryczałtu za diagnostykę w <i>Programie lekowym</i>	748,80 PLN	<i>Zarządzenie nr 78/2013/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia</i> [28], <i>Informator o umowach NFZ</i> [16]
koszt świadczenia: <i>kwalifikacja i weryfikacja leczenia biologicznego w chorobach reumatycznych</i>	325,00 PLN	<i>Zarządzenie nr 78/2013/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia</i> [28], <i>Informator o umowach NFZ</i> [16]
średnia waga, wzrost i powierzchnia ciała dzieci w zależności od wieku	Tabela 13.	<i>Odgen 2002</i> [19], <i>Żuber 2011</i> [29], <i>Gawęda 2010</i> [8]
marża hurtowa	5%	<i>Ustawa refundacyjna</i> [26]
ważona CHB/mg MTX p.o.	0,09 PLN	Dane refundacyjne NFZ [17]; Obwieszczenie Ministra Zdrowia [18]
ważona CHB/mg MTX s.c.	4,07 PLN	Dane refundacyjne NFZ [17]; Obwieszczenie Ministra Zdrowia [18]
dawkowanie MTX p.o. oraz MTX s.c.		<i>Program lekowy</i> [18], projekt Programu lekowego
jednorazowy koszt podania MTX s.c.	104,00 PLN	<i>Zarządzenie nr 78/2013/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia</i> [28], <i>Informator o umowach NFZ</i> [16]
odsetek chorych przyjmujących MTX s.c.	0,50	Założenie
wastage	Tabela 17.	Założenie, Rozdział 19.1.

parametr	wartość	źródło
stopa dyskonta wyniku zdrowotnego	0,035	AOTM [22]
stopa dyskonta kosztów	0,050	AOTM [22]

Źródło: opracowanie własne

11. Walidacja modelu

W celu ujawnienia ewentualnych błędów przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu. Każdą zmienną wprowadzaną do modelu analizowano pod kątem poprawności generowanych wyników. Sprawdzano również, czy wprowadzenie skrajnych wartości dla uwzględnianych w modelu zmiennych nie powodowało błędów. Dodatkowym elementem walidacji wewnętrznej modelu była analiza wrażliwości. Przyjęcie przez kluczowe parametry modelu wartości minimalnych i maksymalnych w obrębie zdefiniowanego zakresu zmienności za każdym razem powodowało oczekiwany kierunek zmiany wartości inkrementalnego kosztu (analiza minimalizacji kosztów) lub współczynnika CUR (analiza CUR).

W celu dokonania walidacji zewnętrznej podjęto próbę odnalezienia innych analiz ekonomicznych, dotyczących omawianego problemu zdrowotnego. Odnaleziono jedną analizę ekonomiczną, do której wyników odniesiono się w dyskusji (Rozdział 18.).

12. Przedstawienie wyników

12.1. Wyniki analizy minimalizacji kosztów z uwzględnieniem RSS

W ramach analizy ekonomicznej do oceny opłacalności stosowania ADA względem ETN w analizowanym wskazaniu, zastosowano analizę minimalizacji kosztów. Analiza podstawowa opiera się na wynikach modelu wykonanego *de novo* dla porównania analizowanych technologii medycznych. Wyniki analizy dla chorych (wiek 4-17 lat) przedstawiono poniżej w obu rozważanych perspektywach.

Całkowity koszty różniący oceniane technologie medyczne, związany z leczeniem chorych w rozważanym wskazaniu oraz całkowite koszty związane z ceną leku, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 28.

Koszt całkowity różniący leczenia chorych w wieku 4-17 lat, stosujących leczenie w rozważanym wskazaniu oraz całkowite koszty związane z ceną leku (wyniki identyczne w obu perspektywach)

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

Źródło: opracowanie własne na podstawie modelu wykonanego *de novo*

W tabeli poniżej (Tabela 29.) przedstawiono wyniki analizy minimalizacji kosztów w postaci kosztu inkrementalnego stosowania wnioskowanej technologii medycznej względem komparatora. Ponieważ, jak stwierdzono na podstawie tabeli (Tabela 28.) koszty stosowania technologii medycznych są identyczne w obu rozpatrywanych perspektywach, wyniki inkrementalne będą dla tych perspektywy tożsame.

Tabela 29.

Koszt inkrementalny stosowania ADA względem ETN (w obu rozpatrywanych perspektywach)

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

Źródło: opracowanie własne na podstawie modelu wykonanego *de novo*

12.2. Wyniki analizy minimalizacji kosztów bez uwzględnienia RSS

W ramach analizy ekonomicznej do oceny opłacalności stosowania ADA względem ETN w analizowanym wskazaniu, zastosowano analizę minimalizacji kosztów.

Analiza podstawowa opiera się na wynikach modelu wykonanego *de novo* dla porównania analizowanych technologii medycznych. Wyniki analizy dla chorych (wiek 4-17 lat) przedstawiono poniżej w obu rozważanych perspektywach.

Całkowity koszty różniący oceniane technologie medyczne, związane z leczeniem chorych w rozważanym wskazaniu oraz całkowite koszty związane z ceną leku przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 30.

Koszt całkowity różniący leczenia chorych, stosujących leczenie w rozważanym wskazaniu oraz całkowite koszty związane z ceną leku (wyniki identyczne w obu perspektywach)

—	██████████ ██████████ ██████████	██████████ ██████████	██████████ ██████████ ██████████	██████████ ██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

Źródło: opracowanie własne na podstawie modelu wykonanego *de novo*

W tabeli poniżej (Tabela 31.) przedstawiono wyniki analizy minimalizacji kosztów w postaci kosztu inkrementalnego stosowania wnioskowanej technologii medycznej względem komparatora. Ponieważ, jak stwierdzono na podstawie tabeli (Tabela 30.) koszty stosowania technologii medycznych są identyczne w obu rozpatrywanych perspektywach, wyniki inkrementalne będą dla tych perspektyw tożsame.

Tabela 31.
Koszt inkrementalny stosowania adalimumabu względem etanerceptu (w obu rozpatrywanych perspektywach)

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

 Źródło: opracowanie własne na podstawie modelu wykonanego *de novo*

12.3. Wyniki analizy CUR z uwzględnieniem RSS

W przypadku analizy CUR brano pod uwagę punkt końcowy zdefiniowany jako lata życia skorygowane o jakość (QALY). Łączne wartości QALY dla analizowanych technologii medycznych dla chorych w wieku 2<4 lata i 4-17 lat przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 32.
Lata życia skorygowane o jakość u chorych w analizowanym wskazaniu, stosujących leczenie wnioskowaną technologią medyczną albo komparatorem, identyczne w rozważanych perspektywach

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

 Źródło: opracowanie własne na podstawie modelu wykonanego *de novo*

Całkowite koszty dla ocenianych technologii medycznych, związane z leczeniem chorych w rozważanym wskazaniu przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 33.
Koszt całkowity leczenia chorych stosujących leczenie w rozważanym wskazaniu w obu perspektywach

 Źródło: opracowanie własne na podstawie modelu wykonanego *de novo*

W tabeli poniżej przedstawiono oszacowanie ilorazu kosztu stosowania leków oraz wyników zdrowotnych.

Tabela 34.
Iloraz kosztu i wyniku zdrowotnego (CUR) dla wnioskowanej technologii medycznej oraz komparatorów

 Źródło: opracowanie własne na podstawie modelu wykonanego *de novo*

12.4. Wyniki analizy CUR bez uwzględnienia RSS

W przypadku analizy CUR brano pod uwagę punkt końcowy zdefiniowany jako lata życia skorygowane o jakość (QALY). Łączne wartości QALY dla analizowanych technologii medycznych dla chorych w wieku 2<4 lata i 4-17 lat przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 35.

Lata życia skorygowane o jakość u chorych w analizowanym wskazaniu, stosujących leczenie wnioskowaną technologią medyczną albo komparatorem, identyczne w rozważanych perspektywach

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

Źródło: opracowanie własne na podstawie modelu wykonanego *de novo*

Całkowity koszty dla ocenianych technologii medycznych, związany z leczeniem chorych w rozważanym wskazaniu przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 36.

Koszt całkowity leczenia chorych stosujących leczenie w rozważanym wskazaniu w obu perspektywach

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

Źródło: opracowanie własne na podstawie modelu wykonanego *de novo*

W tabeli poniżej przedstawiono oszacowanie ilorazu kosztu stosowania leków oraz wyników zdrowotnych.

Źródło: opracowanie własne

Tabela 39.

Zestawienie kosztów i konsekwencji stosowania ADA w populacji 2<4 lata w perspektywie płatnika publicznego

Źródło: opracowanie własne

Tabela 40.

Zestawienie kosztów i konsekwencji stosowania ADA w populacji 2<4 lata w perspektywie wspólnej

Źródło: opracowanie własne

Tabela 41.

Zestawienie kosztów i konsekwencji stosowania ETN w populacji 2<4 lata w perspektywie płatnika publicznego

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

Źródło: opracowanie własne

Tabela 44.

Zestawienie kosztów i konsekwencji stosowania ADA w populacji 2<4 lata w perspektywie płatnika publicznego

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

Źródło: opracowanie własne

Tabela 45.

Zestawienie kosztów i konsekwencji stosowania ADA w populacji 2<4 lata w perspektywie wspólnej

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

Źródło: opracowanie własne

Tabela 46.

Zestawienie kosztów i konsekwencji stosowania ETN w populacji 2<4 lata w perspektywie płatnika publicznego

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

Źródło: Opracowanie własne

Tabela 47.
Zestawienie kosztów i konsekwencji stosowania ETN w populacji 2<4 lata w perspektywie wspólnej

Źródło: Opracowanie własne

13. Analiza wrażliwości

13.1. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dla oszacowania wyników analizy minimalizacji kosztów

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

W analizie podstawowej konieczne było dyskontowanie wyznaczonych kosztów. Przyjęto wówczas stopę dyskontową równą 5%. Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych [1], w analizie minimalizacji kosztów przeprowadzić należy również analizę wrażliwości dla stopy dyskonta wynoszącej 0%.

W analizie wrażliwości dla porównania ADA z ETN (w obu rozważanych perspektywach) testowano wpływ następujących parametrów na oszacowanie inkrementalnego kosztu stosowania technologii medycznych:

- wiek rozpoczęcia leczenia przez chorego;
- korekta parametru masa ciała chorego;

- korekta parametru wzrost chorego;
- koszt podania leków biologicznych (koszt świadczenia);
- dawkowanie ETN;
- *wastage*.

W jednokierunkowej analizie wrażliwości wykorzystano następujące wartości parametrów:

- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]

- [Redacted]
- [Redacted]

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości w wariantach z oraz bez uwzględnienia RSS przedstawiono w poniższych tabelach.

13.2. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dla oszacowania wyników analizy CUR

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

W analizie podstawowej konieczne było dyskontowanie wyznaczonych kosztów i wyników zdrowotnych. Przyjęto wówczas stopę dyskontową równą 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych. Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych [1], w analizie ekonomicznej przeprowadzić należy również analizę wrażliwości dla stóp dyskontowych wynoszących:

- 5% dla kosztów i wyników zdrowotnych;
- 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych;
- 0% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów.

Dla porównania ADA z ETN (w obu rozważanych perspektywach, dla analizy wykonanej dla chorych w wieku 4-17 lat oraz dla analizy wykonanej dla chorych w wieku 2<4 lat) za parametry o potencjalnie największym wpływie na wyniki analizy uznano:

- korekta parametru masa ciała chorego;
- korekta parametru wzrost chorego;
- koszt podania leków biologicznych (koszt świadczenia);
- dawkowanie ETN;
- wiek rozpoczęcia leczenia przez chorego;
- odsetek chorych stosujących MTX s.c.;
- sposób mapowania wyników ACR na jakość życia chorych;

- *wastage*.

Wartości przyjmowane w analizie wrażliwości przez pierwsze cztery wymienione parametry opisano w rozdziale poprzednim (Rozdział 13.1.). Ponadto w jednokierunkowej analizie wrażliwości dla oszacowania CUR wykorzystano następujące wartości parametrów:

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]



Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości w wariantach z oraz bez uwzględnienia RSS przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 50.
Zmiana CUR dla ADA w populacji chorych w wieku 2<4 lata w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy w perspektywie płatnika publicznego i perspektywie wspólnej z uwzględnieniem RSS

				[Redacted]		[Redacted]	
				[Redacted]		[Redacted]	
				[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

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

Źródło: opracowanie własne

Tabela 51.
Zmiana CUR dla ADA w populacji chorych w wieku 4-17 lat w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy w perspektywie płatnika publicznego i perspektywie wspólnej z uwzględnieniem RSS

				[Redacted]		[Redacted]	
				[Redacted]		[Redacted]	
				[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

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

Źródło: opracowanie własne

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

Źródło: opracowanie własne

Tabela 53.
Zmiana CUR dla ETN dla populacji chorych w wieku 2<4 lata w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy w perspektywie płatnika publicznego i perspektywie wspólnej

				[Redacted]		[Redacted]	
				[Redacted]		[Redacted]	
				[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

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

Źródło: opracowanie własne

Tabela 54.
Zmiana CUR dla ADA w populacji chorych w wieku 4-17 lat w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy w perspektywie płatnika publicznego i perspektywie wspólnej bez uwzględnienia RSS

				[Redacted]		[Redacted]	
				[Redacted]		[Redacted]	
				[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

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

Źródło: opracowanie własne

Tabela 55.
Zmiana CUR dla ETN dla populacji chorych w wieku 4-17 lat w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy w perspektywie płatnika publicznego i perspektywie wspólnej

				[Redacted]		[Redacted]	
				[Redacted]		[Redacted]	
				[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

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

Źródło: opracowanie własne

14. Analiza progowa

Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* [23] (zwanym dalej *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*) w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną (okoliczności te zachodzą w niniejszej analizie minimalizacji kosztów) dopuszcza się przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero.

Tabela 56.

Wyniki analizy progowej dla oszacowania inkrementalnego kosztu stosowania adalimumabu w porównaniu z etanerceptem, perspektywa płatnika publicznego oraz perspektywa wspólna w wariancie z lub bez RSS (PLN)

	Perspektywa płatnika publicznego		Perspektywa wspólna	
	Z	BZ	Z	BZ
Wartość	0	0	0	0
Wzrost	0	0	0	0
Spadek	0	0	0	0

Źródło: opracowanie własne

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki analizy progowej dla wszystkich wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości dla oszacowania wyników analizy minimalizacji kosztów.

Tabela 57.

Wyniki analizy progowej dla porównania adalimumabu z etanerceptem w populacji chorych w wieku 4-17 lat dla poszczególnych wariantów analizy wrażliwości wykonanej dla analizy minimalizacji kosztów (PLN) (obie rozważane perspektywy analizy) w wariancie z lub bez uwzględnienia RSS

		Wariant z uwzględnieniem RSS	Wariant bez uwzględnienia RSS	Wariant z uwzględnieniem RSS	Wariant bez uwzględnienia RSS	Wariant z uwzględnieniem RSS	Wariant bez uwzględnienia RSS
Wariant 1	
Wariant 2	
Wariant 3	
Wariant 4	
Wariant 5	
Wariant 6	
Wariant 7	
Wariant 8	
Wariant 9	Wariant 9.1
	Wariant 9.2
	Wariant 9.3

Źródło: opracowanie własne

Progowe ceny zbytu netto dla analizy CUR wyznaczone na podstawie *Rozporządzenia w sprawie minimalnych wymagań*. Wyniki analizy w perspektywie wspólnej i w perspektywie płatnika publicznego w wariancie z lub bez RSS przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 58.).

Tabela 58.

Progowe ceny zbytu netto poszczególnych opakowań leku adalimumab dla analizy CUR skalkulowane zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej w wariancie z lub bez RSS (PLN)

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

Źródło: opracowanie własne

Progową ceną zbytu netto leku Humira® dla oszacowań analizy wrażliwości dla współczynnika CUR przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 59.

Progowa cena zbytu netto leku Humira® dla oszacowań analizy wrażliwości dla współczynnika CUR (perspektywa płatnika publicznego i wspólna w wariancie z RSS) (PLN)

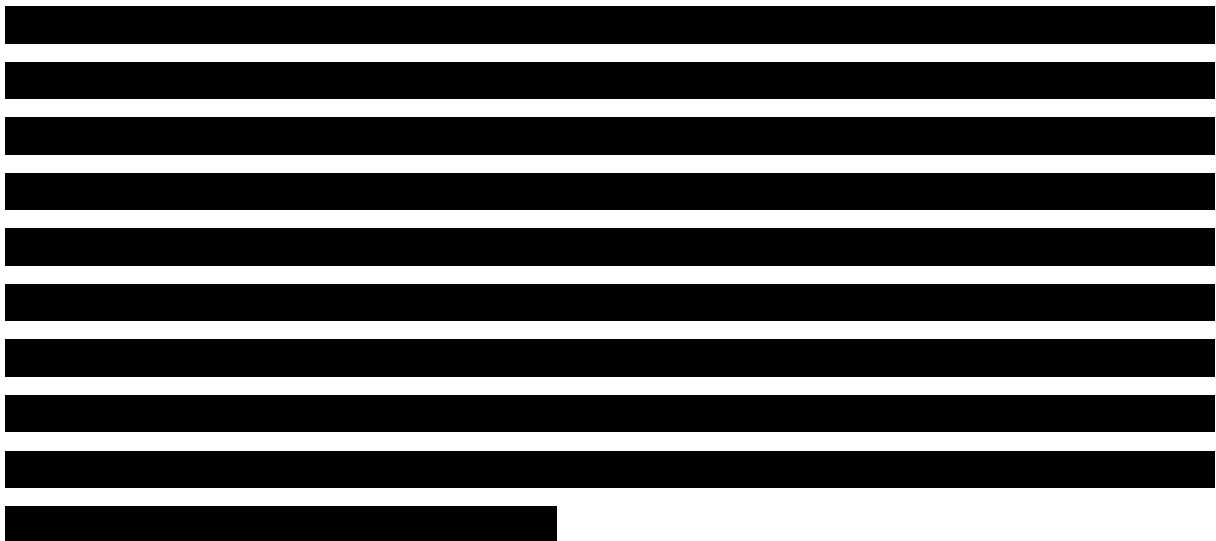
		I	II	Warianty			
				Wariant A		Wariant B	
				Wariant A1	Wariant A2	Wariant B1	Wariant B2
Wariant 1		I	I				
Wariant 2	Wariant 2.1	I	I				
	Wariant 2.2	I	I				
Wariant 3	Wariant 3.1	I	I				
	Wariant 3.2	I	I				
Wariant 4		I	I				
Wariant 5		I	I				
Wariant 6		I	I				
Wariant 7		I	I				
Wariant 8	Wariant 8.1	I	I				
	Wariant 8.2	I	I				
Wariant 9	Wariant 9.1	I	I				
	Wariant 9.2	I	I				

Źródło: opracowanie własne

15. Założenia i ograniczenia

Ponieważ leczenie chorych na MIZS trwa do ukończenia przez nich 18 r.ż. oraz w *Analizie klinicznej* [9] nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w wynikach skuteczności pomiędzy ocenianymi interwencjami, horyzont czasowy analizy kohortowej obejmuje okres od rozpoczęcia leczenia przez chorych do ukończenia przez nich 18 r.ż. W związku z tym, dla analizy minimalizacji kosztów horyzont czasowy obejmuje 14 lat (chory rozpoczyna leczenie w wieku 4 lat i kontynuuje je aż do momentu ukończenia 18 r.ż.). W przypadku analizy CUR dla chorych w wieku 2<4 lat horyzont czasowy obejmie okres dwóch lat, przy założeniu rozpoczęcia leczenia przez chorego w drugim roku życia.

W modelowaniu efektu zdrowotnego dla okresu mieszczącego się w horyzoncie czasowym badań wykorzystano zmiany stopnia poprawy ACR, raportowane w badaniach. Ze względu na brak różnic w skuteczności pomiędzy ADA i ETN w populacji chorych w wieku 4-17 lat w *Analizie klinicznej* [9] dla wspólnego punktu końcowego ACR 70, przyjęto że dla rozważanych technologii skuteczność w zakresie odpowiedzi na leczenie ACR nie będzie się różnić również dla poziomów ACR 30, ACR 50 oraz ACR 90.



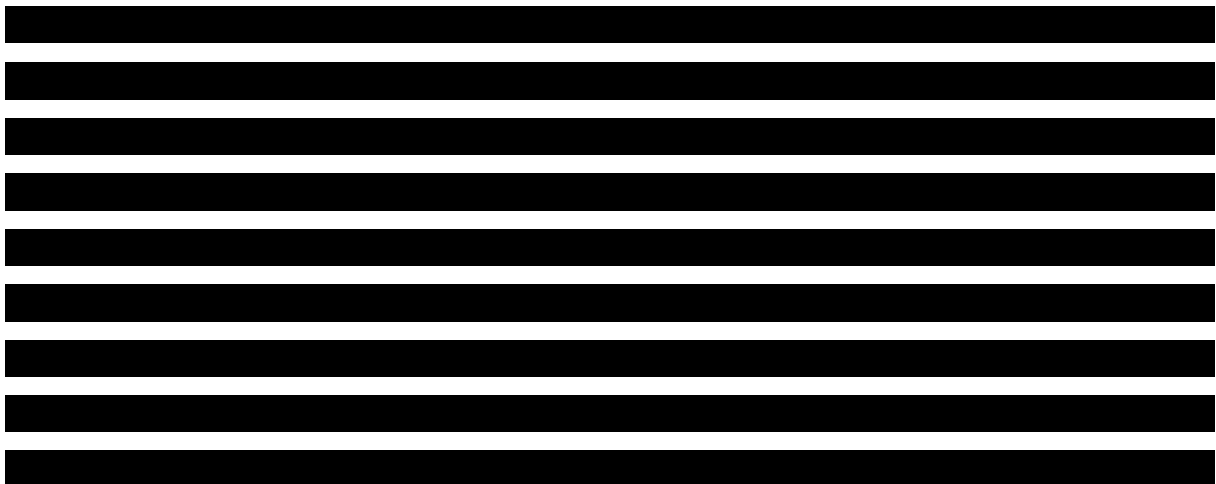
[REDACTED]

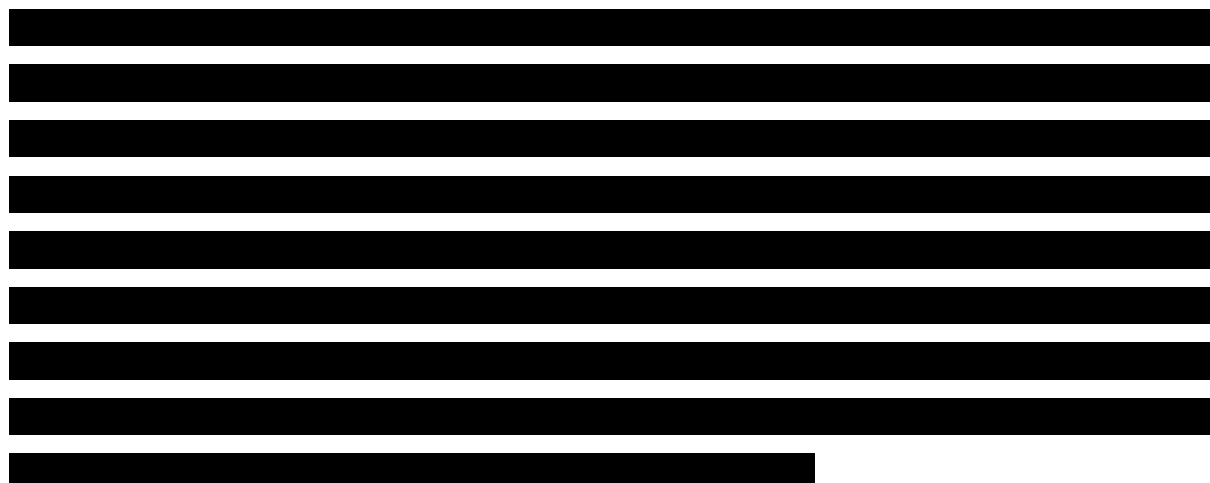
W analizie w celu określenia średniej dawki leków istniała konieczność wyznaczania średniej masy ciała oraz wzrostu chorych. Ze względu na brak adekwatnych danych dla polskiej populacji chorych istniała konieczność poczynienia odpowiednich

założeń odnośnie sposobu kalkulacji wspomnianych parametrów. Szczegółowy sposób kalkulacji średniej masy ciała i wzrostu chorych wraz z odpowiednimi założeniami opisano w rozdziale (Rozdział 9.2.).

W analizie przyjęto, że podanie leku ADA lub ETN będzie rozliczane jako świadczenie: *przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu* (wycena na poziomie 2 pkt), nie natomiast jako hospitalizacja (9 pkt). Jest to założenie konserwatywne ponieważ ETN podawany jest 4 razy częściej niż ADA. Gdyby świadczenie to było rozliczane jako hospitalizacja wpłynęłoby to korzystnie na inkrementalne koszty stosowania ADA vs. ETN, tym samym zmniejszając wyniki analizy ekonomicznej.

W odniesieniu do bezpieczeństwa stosowania terapii, podobnie jak w przypadku skuteczności w *Analizie klinicznej* nie wykazano różnic pomiędzy ADA i ETN u chorych w wieku 4-17, jednak liczba ocenianych punktów końcowych była niewielka. W analizie ekonomicznej przyjęto, że profile bezpieczeństwa leczenia ADA i ETN są na zbliżonym poziomie, również w populacji w wieku 2<4 lat. Dla populacji w tej grupie wiekowej nie istniała możliwość porównania zarówno bezpośredniego, jak pośredniego w odniesieniu do działań niepożądanych. W związku z tym przyjęto, że częstość występowania ciężkich działań niepożądanych będzie porównywalna z częstością w populacji chorych w wieku 4-17 lat. Przyjęto więc, że wpływ tych zdarzeń na wynik analizy jest pomijalnie mały, zatem nie rozważano go w niniejszej analizie.





W modelu uwzględniono cykl, trwający 14 dni. Jest to uwarunkowane częstotliwością podawania ADA (co 14 dni), określoną w *Programie lekowym* (ETN podawany jest 2 razy w tygodniu – przyjęto więc najmniejszy wspólny mianownik w postaci 2 tygodni).

W publikacji *Riemsma 2011* [22] przedstawiono 4 sposoby mapowania CHAQ na jakość życia chorego, wyznaczoną przy pomocy kwestionariusza EQ-5D. W analizie CUR w wariacie podstawowym wykorzystano sposób mapowania określony jako *NICE q*. Wybór ten został podyktowany faktem, że przy pomocy omawianego sposobu mapowania uzyskiwano wartości średnie w stosunku do pozostałych sposobów mapowania. Ponadto założono, że narzędzie mapowania wykorzystane przez NICE będzie odznaczało się wysoką wiarygodnością. Sposób mapowania jakości życia testowano w analizie wrażliwości przy pomocy alternatywnych metod, przedstawionych w publikacji *Riemsma 2011*.

Program lekowy dopuszcza 2 możliwe schematy dawkowania dla ETN. W niniejszej analizie wykorzystano dawkowanie podstawowe w wysokości 0,4 mg/kg masy ciała 2 razy w tygodniu. Dawkowanie alternatywne w postaci 0.8 mg/kg masy ciała chorego raz w tygodniu może być zastosowane jedynie po decyzji lekarza prowadzącego, co może mieć miejsce w sytuacji, gdy dawkowanie podstawowe nie przynosi oczekiwanych rezultatów terapii. Wyniki analiz minimalizacji kosztów oraz CUR związane z przyjęciem alternatywnego dawkowania ETN przedstawiono w analizie wrażliwości.

W analizie podstawowej przyjęto, że w procesie leczenia zużywane będą w rzeczywistości większe ilości leków niż wynikałoby to z zalecanego dawkowania leków (Tabela 16.). Jest to związane z faktem, że zawartość pojedynczej kapsułki (fiolki leku) nie zawsze jest idealnie dopasowana do wskazanego i bardzo zróżnicowanego względem masy i powierzchni ciała dawkowania. Niewykorzystane przy pojedynczym podaniu części kapsułki (fiolki) należy utylizować [4, 3].

16. Obszary rozbieżności między częścią kliniczną a kosztową

W *Analizie klinicznej* przedstawiono wyniki skuteczności w horyzoncie przedstawionym w badaniach klinicznych. W analizie ekonomicznej wyniki skuteczności modelowano w oparciu o dane publikacji z *Polskiego rejestru chorych* (Żuber 2011 [29]), nie prezentowane w *Analizie klinicznej*, a wyniki ekstrapolowano przy pomocy rozkładu parametrycznego poza horyzont czasowy uwzględniony w badaniach klinicznych.

17. Podsumowanie i wnioski końcowe

[Redacted content]

Finansowanie ADA w leczeniu młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów u chorych od 2 roku życia w ramach *Programu lekowego* przyczyni się do

wprowadzenia dodatkowej opcji terapeutycznej, co umożliwi dobór właściwego leczenia dla chorych w analizowanym wskazaniu.

18. Dyskusja

W niniejszym opracowaniu (zgodnie z zaleceniami AOTM) podjęto próbę odnalezienia innych analiz ekonomicznych, w których dokonano oceny opłacalności stosowania adalimumabu w omawianym wskazaniu. W tym celu wykonano przegląd systematyczny, przedstawiony w rozdziale 19.3. W przeglądzie odnaleziono jedną publikację *Ungar 2011* [24]. Metodykę i wyniki odnalezionej analizy ekonomicznej przedstawiono poniżej.

Celem analizy *Ungar 2011* było wyznaczenie współczynników opłacalności dla leków biologicznych (etanercept, infliksymab, adalimumab, abatacept), stosowanych w leczeniu MIZS względem postępowania standardowego, jakim jest stosowanie metotreksatu. Na podstawie modelowania wyznaczono wartość współczynnika kosztów-efektywności (interpretowanym jako dodatkowy koszt uzyskania pełnej odpowiedzi na leczenie, mierzonej za pomocą ACR 30) oraz jego 95% przedział ufności (za pomocą 10 000 symulacji Monte Carlo). Wyniki analizy przedstawiono w tabeli poniżej (przedstawiono wyłącznie wyniki dla technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej, uwzględnianej w niniejszej analizie, tj. dla ADA i ETN).

Tabela 61.
Wyniki odnalezionej analizy ekonomicznej

technologia medyczna	koszt inkrementalny	inkrementalny efekt zdrowotny (%)	współczynnik kosztów-efektywności
Etanercept vs metotreksat	11 090 (10 261; 11 863) CAD	47,6 (26,7; 63,6)	26 061 (17 070; 41 834) CAD
Adalimumab vs metotreksat	13 107 (10 818; 15 491) CAD	29,4 (17,3; 41,0)	46 711 (30 042; 75 787) CAD
Etanercept vs metotreksat	33 530 (31 023; 35 867) PLN*	47,6 (26,7; 63,6)	78 793 (51 609; 126 481) PLN*
Adalimumab vs metotreksat	39 627 (32 707; 46 836) PLN*	29,4 (17,3; 41,0)	141 226 (90 829; 229 134) PLN*

*biorąc pod uwagę kurs wymiany walut z dnia 19.09.2013 publikowany przez Narodowy Bank Polski:
 1 CAD = 3,0234 PLN

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Ungar 2011*

Wyniki publikacji *Ungar 2011* trudno odnieść do niniejszej analizy z uwagi na rozbieżności w metodyce (perspektywa, horyzont czasowy, podejście do modelowania). Ponadto, w publikacji *Ungar 2011* przedstawiono wyniki dla porównania etanercept vs metotreksat oraz adalimumab vs. metotreksat. Wnioskować zatem można jedynie, iż względem metotreksatu etanercept generuje nieznacznie niższe koszty terapii niż adalimumab. Skuteczność terapii ETN względem metotreksatu jest natomiast wyższa niż ADA względem metotreksatu. W publikacji *Ungar 2011* nie szukano jednak dowodów naukowych oraz bezpośrednio nie analizowano opłacalności stosowania ADA vs ETN.

[Redacted content]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

- **populacja:** chorzy na młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (w wieku od 2 do 17 lat);
- **metodyka:** badania pierwotne lub wtórne, w których dokonano oceny jakości życia chorych, z uwzględnieniem stanów przyjętych w modelu oraz punktów końcowych⁴, określonych w badaniach, włączonych do *Analizy klinicznej*.

Kryteria wykluczenia badań:

- **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa;
- **metodyka:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania pogładowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski, publikacje, w których były niewystarczające dane do wykonania obliczeń w modelu.

19.2.2. Strategia wyszukiwania

W celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych zastosowano strategię wyszukiwania.

Strategię wykorzystaną do przeszukania bazy Medline (poprzez wyszukiwarę PubMed) zaprezentowano poniżej. .

Tabela 64.

Strategia wyszukiwania w bazie Medline wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – QoL

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie i Medline
1	[REDACTED]	96478
2	juvenile OR juvenilis	61116
3	rheumatoid OR Idiopathic OR Arthritis OR Arthritides OR arthropathy OR	420380

⁴ W pierwszej kolejności wyszukiwano zależności jakości życia od punktów końcowych w postaci odpowiedzi ACR 30, 50, 70, 90. Preferowano kwestionariusz EQ-5D.

	deformans OR polyarthritis OR "polyarticular-onset"	
4	#2 AND #3	11821
5	Still's Disease" or "Stills Disease" or "Still Disease" OR "still syndrome" or JIA	19299
6	#4 OR #5	29028
7	#1 AND #6	307

Źródło: opracowanie własne

Data ostatniego wyszukiwania: 08.07.2013 r.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań umożliwiających ocenę jakości życia chorych w młodzieńczym idiopatycznym zapaleniu stawów, na podstawie których możliwe byłoby wykonanie obliczeń QALY dla każdej z porównywanych technologii w zależności od wyników zdrowotnych uwzględnianych w analizie (Rozdział 5.). Preferowano pomiar jakości życia przy wykorzystaniu kwestionariusza EQ-5D (ang. *European Quality of Life-5 Dimensions* – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 aspektach) lub przy pomocy bezpośrednich metod pomiaru jakości życia jak TTO i SG (ang. *time trade off* – metoda handlowania czasem; ang. *standard gamble* – metoda loterii/hazardu), pomimo faktu, że w strategii wyszukiwania znalazły się również inne kwestionariusze i metody.

Dodatkowo w analizie przeszukano bazę *Cost-Effectiveness Registry* (CEAR) oraz zasoby strony internetowej NICE (ang. *National Institute for Health and Care Excellence*), w której do odnalezienia publikacji do oceny jakości życia zastosowano słowa kluczowe związane ze stosowaną interwencją i populacją. Strategię przeszukania wymienionej powyżej bazy oraz strony internetowej zaprezentowano poniżej. Identyczne słowa kluczowe wykorzystano ponadto do przeszukania zasobów sieci Internet.

Tabela 65.

Strategia wyszukiwania w bazie CEA Registry wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych słów kluczowych

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie CEA Registry	Wyniki ze strony internetowej NICE
1	Humira	2	n/d
2	adalimumab	24	n/d
3	juvenile idiopathic arthritis	0	28

Źródło: opracowanie własne

Data ostatniego wyszukiwania: 08.07.2013

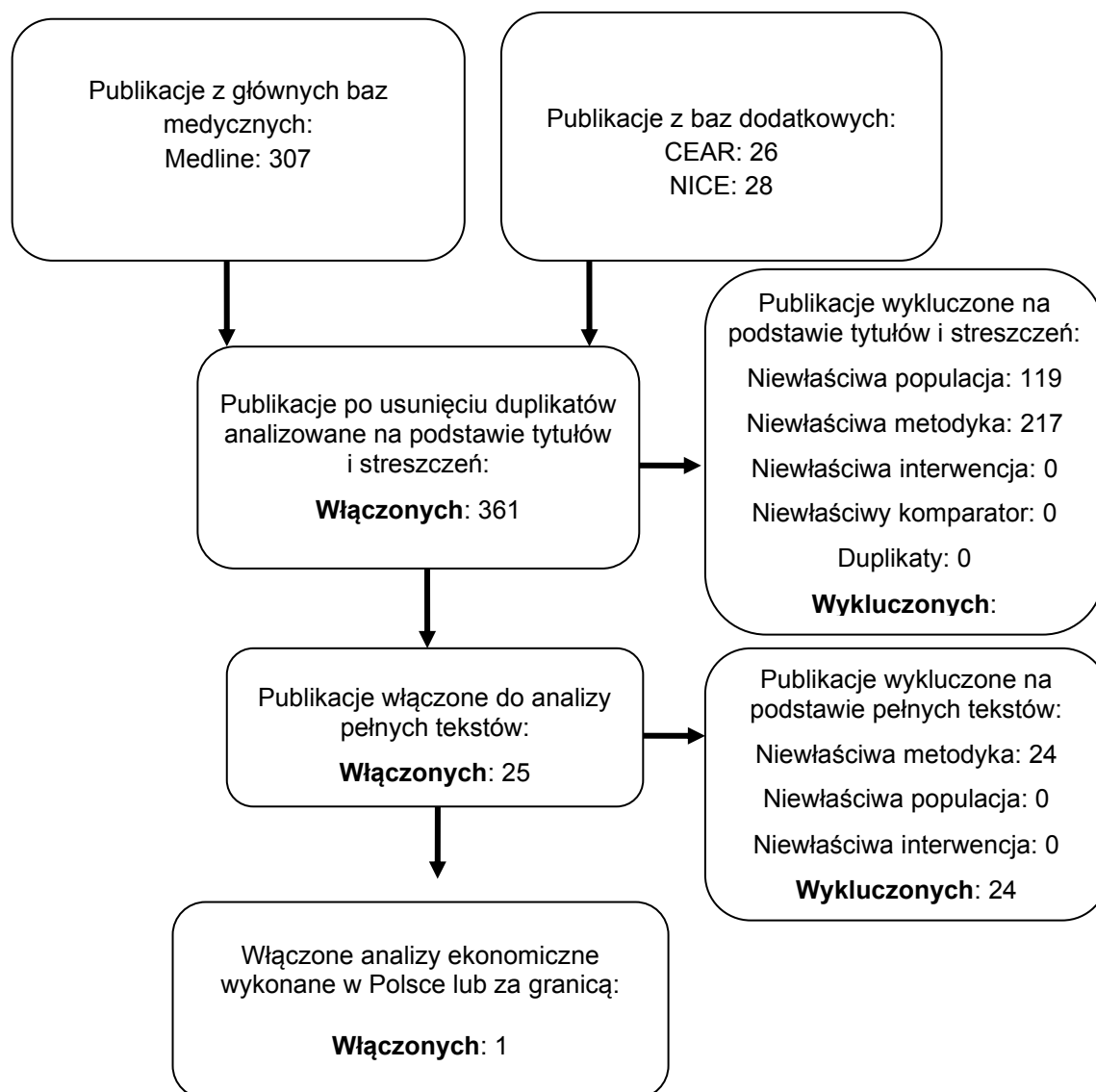
19.2.3. Selekcja badań

Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków (GO, MR). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka (GB) na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w Rozdziale 19.2.1.

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

Rysunek 1.

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



Źródło: opracowanie własne na podstawie wzoru diagramu PRISMA [21]

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

W wyniku przeszukiwania bazy Medline odnaleziono 307 publikacji w formie tytułów i abstraktów. Dodatkowo w bazie CEAR odnaleziono 26 publikacji w formie tytułów i abstraktów. Ponadto w wyniku przeszukania zasobów NICE odnaleziono 28 publikacji (dla słowa kluczowego „*juvenile idiopathic arthritis*”).

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów, do analizy pełnych tekstów włączono 24 publikacje, z czego ostatecznie w raporcie uwzględniono 1 publikację, oceniając jakość życia chorych w analizowanym wskazaniu: *Riemsma 2011* [22], odnalezioną w zasobach internetowych NICE. Pozostałe badania nie zostały uwzględnione ponieważ raportowana w nich jakość życia chorych nie odpowiadała stanom zdrowia zaproponowanym w modelu, wiarygodność badania była niewystarczająca lub pomiaru jakości życia dokonano przy pomocy innego narzędzia niż kwestionariusz EQ-5D (skala opisowa).

19.2.5. Metodyka badań włączonych do oceny jakości życia chorych

Ostatecznie w przeglądzie systematycznym włączono jedną publikację do oceny jakości życia chorych: *Riemsma 2011* [22].

W wyniku przeglądu systematycznego bazy Medline nie odnaleziono badań, raportujących jakość życia chorych na MIZS, na podstawie których możliwe byłoby wyznaczenie QALY na potrzeby analizy ekonomicznej (analiza CUR). W publikacji *Riemsma 2011*, która stanowi pełną ocenę technologii medycznej (tocilizumabu) również nie zaprezentowano jakości życia chorych na MIZS, która byłaby opracowaniem pierwotnym. Przyjęto szereg założeń (opisane dalej), które pozwoliły oszacować jakość życia chorych na MIZS. W publikacji tej podkreślono również, że w wyniku przeglądu literatury autorzy opracowania nie odnaleźli badań jakości życia umożliwiających obliczenie QALY.

W celu kalkulacji QALY autorzy publikacji *Riemsma 2011* wykonali mapowanie wyników skuteczności ACR oraz odpowiadającej jej jakości życia mierzonej przy pomocy CHAQ (ang. *Childhood Health Assessment Questionnaire* – kwestionariusz oceny jakości życia u dzieci [6]) na wyniki kwestionariusza EQ-5D. Mapowanie wykonano metodą regresji (liniowy model z efektem mieszanym oraz model kwadratowy z efektem mieszanym). W publikacji przedstawiono ponadto metodę mapowania zaproponowaną przez NICE. Łącznie w publikacji przedstawiono cztery metody mapowania, z czego w niniejszym opracowaniu jedna metoda została przedstawiona w wariacie podstawowym a dwie w analizie wrażliwości (AW), jako metody umożliwiające uzyskanie minimalnej i maksymalnej wartości oszacowania QALY). Autorzy wskazali następujące założenia dla wykonanego mapowania:

- wynik CHAQ dzieci jest równy wynikowi HAQ (ang. *Health Assessment Questionnaire* – kwestionariusz oceny jakości życia [10]) u dorosłych;
- wynik EQ-5D u dorosłych odpowiada jakości życia chorych u dzieci.

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

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

Tabela 66
Wartości CHAQ dla każdego ze stopni poprawy w skali ACR

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

Źródło: *Riemsma 2011* [22]

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

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

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

19.3.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych

Poniżej przedstawiono kryteria ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego, na podstawie których decydowano o włączaniu badań do analizy.

Kryteria włączenia badań:

- **populacja:** chorzy na młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (w wieku od 2 do 17 lat);
- **interwencja:** adalimumab;
- **komparatory:** etanercept;
- **metodyka:** analizy ekonomiczne np. kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności lub minimalizacji kosztów, wykonane w Polsce lub za granicą.

Kryteria wykluczenia badań:

- **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa;
- **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona;

- **komparatory:** inne niż wymienione;
- **metodyka:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, opracowania poglądowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski.

19.3.2. Strategia wyszukiwania

W celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych dotyczących omawianego problemu zdrowotnego przeszukano bazę Medline (poprzez wyszukiwarkę PubMed). Zastosowano strategię wyszukiwania, którą zaprezentowano poniżej.

Tabela 67.
Strategia wyszukiwania w bazie Medline wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – Analizy Ekonomiczne

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline
1	[REDACTED]	686922
2	D2E7 OR Humira OR adalimumab	3257
3	1 AND 2	259

Źródło: opracowanie własne

Data ostatniego wyszukiwania: 08.07.2013 r

Dodatkowo w analizie przeszukano bazę *Cost-Effectiveness Registry* (CEAR), w której do odnalezienia analiz ekonomicznych zastosowano słowa kluczowe związane ze stosowaną interwencją. Strategię przeszukania wymienionej powyżej bazy oraz strony internetowej zaprezentowano poniżej.

Tabela 68.
Strategia wyszukiwania w bazie CEA Registry wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych słów kluczowych

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie CEA Registry
1	Humira	2
2	adalimumab	24
3	juvenile idiopathic arthritis	0

Źródło: opracowanie własne

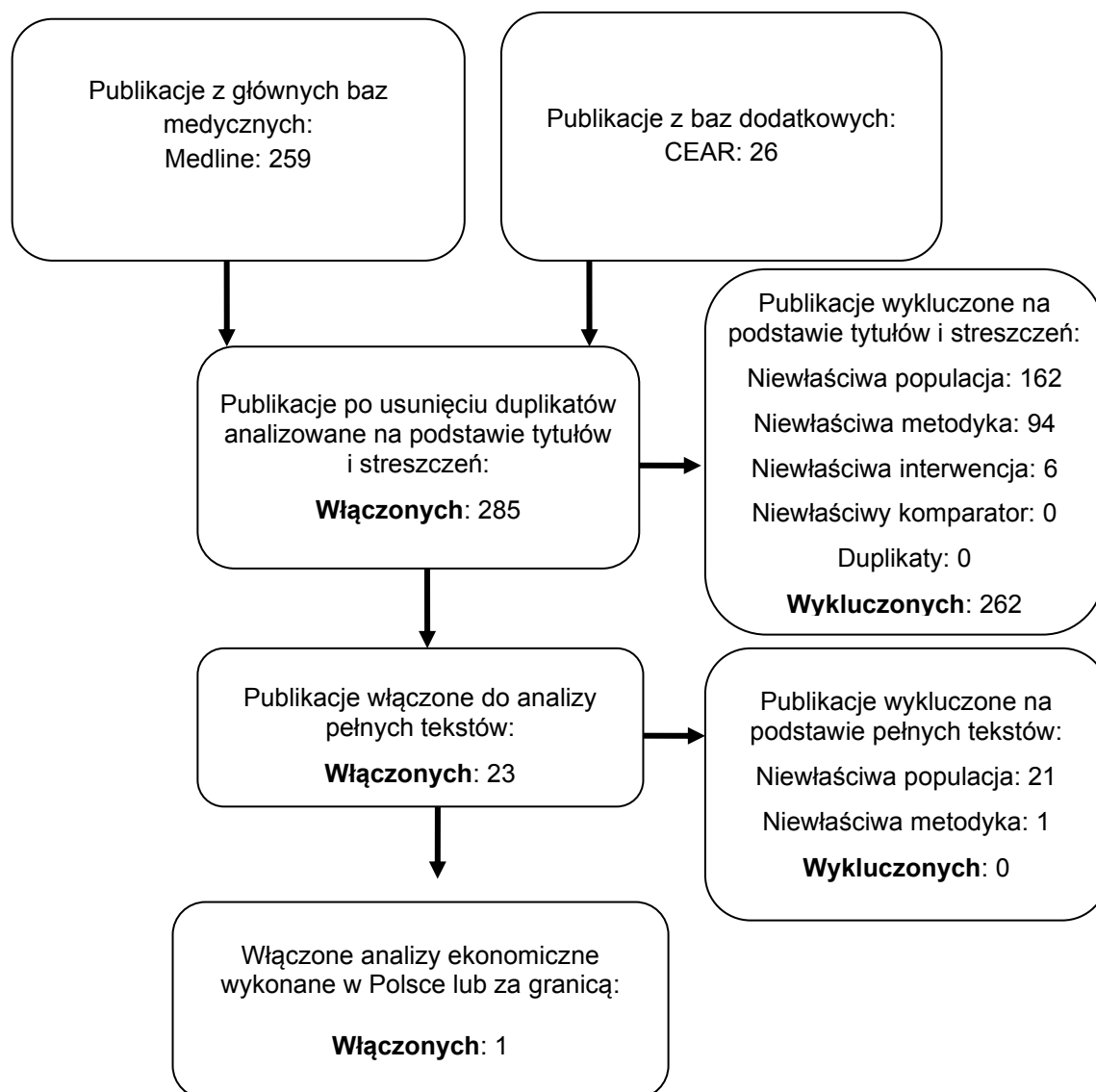
Data ostatniego wyszukiwania: 08.07.2013

19.3.3. Selekcja badań

Publikacje odnalezione w głównych bazach medycznych: Medline oraz w bazie dodatkowej: CEAR zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków (MR, GO). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka (GB) na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w Rozdziale 19.3.1. Proces selekcji innych analiz ekonomicznych zobrazowano na diagramie, przedstawionym poniżej.

Rysunek 2.

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



Źródło: opracowanie własne na podstawie wzoru diagramu PRISMA [21]

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

W wyniku przeszukiwania bazy Medline odnaleziono 259 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Ponadto przeszukano bazę *Cost – Effectiveness Analysis Registry*, w której odnaleziono 26 publikacji.

W wyniku przeprowadzonej selekcji abstraktów do analizy pełnych tekstów do analizy włączono 1 publikację *Ungar 2011* [24]. Metodykę publikacji przedstawiono w rozdziale 19.3.5.

19.3.5. Metodyka innych analiz ekonomicznych

W przeglądzie systematycznym włączono jedną analizę ekonomiczną, w której wykonano ocenę opłacalności stosowania ADA oraz ETN: *Ungar 2011* [24]. Analiza ta umożliwia pośrednie wnioskowanie odnośnie opłacalności stosowania ADA względem ETN.

Celem analizy *Ungar 2011* było wyznaczenie współczynników opłacalności dla leków biologicznych (etanercept, infliksymab, adalimumab, abatacept), stosowanych w leczeniu MIZS względem postępowania standardowego, jakim jest stosowanie metotreksatu. W analizie wykonano modelowanie (model drzewa decyzyjnego) dla każdego ze wskazanych leków biologicznych, uwzględniający możliwość zmiany terapii i skuteczność tych terapii. Jako efekt zdrowotny przyjęto odsetek chorych, którzy odpowiedzieli na leczenie po roku trwania terapii, ocenianej według kryterium ACR 30. Analizę wykonano z perspektywy społecznej. Uwzględniono koszty pośrednie (koszty utraty produktywności osób dorosłych – rodziców/opiekunów, związany z koniecznością opieki nad chorymi dziećmi) i bezpośrednie związane z leczeniem chorych (koszty leków i ich podania, koszty monitorowania leczenia, koszty leczenia ciężkich działań niepożądanych), wyrażone w dolarach kanadyjskich. Uwzględniono horyzont czasowy 12 miesięcy (brano pod uwagę dwa 6-miesięczne

cykle leczenia). Wybór horyzontu czasowego uzasadniono brakiem długoterminowych badań dla terapii uwzględnianych w analizie. Na podstawie modelowania wyznaczono wartość współczynnika kosztów-efektywności (interpretowanym jako dodatkowy koszt uzyskania pełnej odpowiedzi na leczenie, mierzonej za pomocą ACR 30) oraz jego 95% przedział ufności (za pomocą 10 000 symulacji Monte Carlo).

Wyniki analizy opisanej w publikacji *Ungar 2011* opisano w dyskusji (Rozdział 18.).

20. Spis tabel

Tabela 1. Częstość występowania odpowiedzi ACR 70, porównanie pośrednie dla porównania ADA+MTX vs. ETN+MTX, po 48 tyg. w badaniu dla ADA+MTX i około 52 tyg. dla ETN+MTX na podstawie badań <i>Lovell 2008</i> i <i>Wallace 2012</i>	17
Tabela 2. Częstość występowania odpowiedzi ACR 30 na podstawie badań <i>Kingsbury 2012</i> (wraz z danymi z raportu <i>EMA 2013</i>) oraz <i>Horneff 2013</i>	18
Tabela 3. Częstość występowania odpowiedzi ACR 50 na podstawie badań <i>Kingsbury 2012</i> (wraz z danymi z raportu <i>EMA 2013</i>) oraz <i>Horneff 2013</i>	18
Tabela 4. Częstość występowania odpowiedzi ACR 70 na podstawie badań <i>Kingsbury 2012</i> (wraz z danymi z raportu <i>EMA 2013</i>) oraz <i>Horneff 2013</i>	19
Tabela 5. Częstość występowania odpowiedzi ACR 90 na podstawie badań <i>Kingsbury 2012</i> (wraz z danymi z raportu <i>EMA 2013</i>) oraz <i>Horneff 2013</i>	19
Tabela 6. Jakość życia chorych w analizowanym wskazaniu w zależności od odpowiedzi ACR.....	22
Tabela 7. Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne.....	23
Tabela 8. Cena hurtowa brutto za opakowanie i za miligram leku Humira® (adalimumab)	24
Tabela 9. Koszt opakowania leku Humira® (adalimumab) przy uwzględnieniu RSS.....	25
Tabela 10. Cena hurtowa brutto za poszczególne opakowania leku Enbrel®.....	25

Tabela 11. Wazona cena hurtowa brutto za miligram ETN.....	26
Tabela 12. Dawkowanie technologii medycznych w populacji docelowej w zależności od wieku chorego.....	27
Tabela 13. Masa ciała, wzrost oraz powierzchnia ciała dzieci w poszczególnych przedziałach wiekowych	28
Tabela 14. Wartości korekty dla średniej masy ciała i wzrostu chorych na MIZS	29
Tabela 15. Skorygowana masa ciała, wzrost oraz powierzchnia ciała dzieci w poszczególnych przedziałach wiekowych	29
Tabela 16. Średnia wielkość dawki leków, koszt pojedynczej dawki oraz roczny koszt w zależności od wieku chorego.....	31
Tabela 17. Średnia wielkość <i>wastage</i> w procesie leczenia	33
Tabela 18. Średnia wielkość zużywanej dawki leków, koszt pojedynczej dawki oraz roczny koszt w zależności od wieku chorego	34
Tabela 19. Koszt podania leków.....	35
Tabela 20. Wazonny koszt za mg MTX	37
Tabela 21. Koszt dawki MTX.....	37
Tabela 22 Przyjęte stopnie poprawy stanu zdrowia w skali ACR dla chorych w wieku 4-17 lat [REDACTED].....	41
Tabela 23 Dane z [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED].....	43

Tabela 24 Przyjęte w modelowaniu stopnie zmian w skali ACR na podstawie przyrostów z <i>Polskiego rejestru chorych</i> (na MIZS)	44
Tabela 25 Przyjęte stopnie poprawy w skali ACR dla chorych w wieku 2<4 lat leczonych ADA lub ETN na podstawie publikacji [REDACTED] [REDACTED]	46
Tabela 26 Przyjęte stopnie zmian w skali ACR dla chorych w wieku 2<4 lata.....	47
Tabela 27. Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia.....	48
Tabela 28. Koszt całkowity różniący leczenia chorych w wieku 4-17 lat, stosujących leczenie w rozważanym wskazaniu oraz całkowite koszty związane z ceną leku (wyniki identyczne w obu perspektywach).....	51
Tabela 29. Koszt inkrementalny stosowania ADA względem ETN (w obu rozpatrywanych perspektywach)	51
Tabela 30. Koszt całkowity różniący leczenia chorych, stosujących leczenie w rozważanym wskazaniu oraz całkowite koszty związane z ceną leku (wyniki identyczne w obu perspektywach).....	52
Tabela 31. Koszt inkrementalny stosowania adalimumabu względem etanerceptu (w obu rozpatrywanych perspektywach).....	53
Tabela 32. Lata życia skorygowane o jakość u chorych w analizowanym wskazaniu, stosujących leczenie wnioskowaną technologią medyczną albo komparatorem, identyczne w rozważanych perspektywach	53
Tabela 33. Koszt całkowity leczenia chorych stosujących leczenie w rozważanym wskazaniu w obu perspektywach	54
Tabela 34. Iloraz kosztu i wyniku zdrowotnego (CUR) dla wnioskowanej technologii medycznej oraz komparatorów.....	54

Tabela 35. Lata życia skorygowane o jakość u chorych w analizowanym wskazaniu, stosujących leczenie wnioskowaną technologią medyczną albo komparatorem, identyczne w rozważanych perspektywach	55
Tabela 36. Koszt całkowity leczenia chorych stosujących leczenie w rozważanym wskazaniu w obu perspektywach	55
Tabela 37. Iloraz kosztu i wyniku zdrowotnego (CUR) dla wnioskowanej technologii medycznej oraz komparatorów.....	56
Tabela 38. Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania ADA oraz ETN w obu rozważanych perspektywach w populacji 4 -17 lat	56
Tabela 39. Zestawienie kosztów i konsekwencji stosowania ADA w populacji 2<4 lata w perspektywie płatnika publicznego	57
Tabela 40. Zestawienie kosztów i konsekwencji stosowania ADA w populacji 2<4 lata w perspektywie wspólnej	57
Tabela 41. Zestawienie kosztów i konsekwencji stosowania ETN w populacji 2<4 lata w perspektywie płatnika publicznego	57
Tabela 42. Zestawienie kosztów i konsekwencji stosowania ETN w populacji 2<4 lata w perspektywie wspólnej	58
Tabela 43. Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania ADA oraz ETN w obu rozważanych perspektywach w populacji 4 -17 lat	58
Tabela 44. Zestawienie kosztów i konsekwencji stosowania ADA w populacji 2<4 lata w perspektywie płatnika publicznego	59
Tabela 45. Zestawienie kosztów i konsekwencji stosowania ADA w populacji 2<4 lata w perspektywie wspólnej	59
Tabela 46. Zestawienie kosztów i konsekwencji stosowania ETN w populacji 2<4 lata w perspektywie płatnika publicznego	59

Tabela 47. Zestawienie kosztów i konsekwencji stosowania ETN w populacji 2<4 lata w perspektywie wspólnej	59
Tabela 48. Zmiana inkrementalnego kosztu stosowania ADA zamiast ETN w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy w perspektywie płatnika publicznego i perspektywie wspólnej z uwzględnieniem RSS	63
Tabela 49. Zmiana inkrementalnego kosztu stosowania ADA zamiast ETN w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy w perspektywie płatnika publicznego i perspektywie wspólnej bez uwzględnienia RSS	64
Tabela 50. Zmiana CUR dla ADA w populacji chorych w wieku 2<4 lata w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy w perspektywie płatnika publicznego i perspektywie wspólnej z uwzględnieniem RSS	68
Tabela 51. Zmiana CUR dla ADA w populacji chorych w wieku 4-17 lat w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy w perspektywie płatnika publicznego i perspektywie wspólnej z uwzględnieniem RSS	70
Tabela 52. Zmiana CUR dla ADA w populacji chorych w wieku 2<4 lata w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy w perspektywie płatnika publicznego i perspektywie wspólnej bez uwzględnienia RSS	72
Tabela 53. Zmiana CUR dla ETN dla populacji chorych w wieku 2<4 lata w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy w perspektywie płatnika publicznego i perspektywie wspólnej.....	74
Tabela 54. Zmiana CUR dla ADA w populacji chorych w wieku 4-17 lat w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy w	

perspektywie płatnika publicznego i perspektywie wspólnej bez uwzględnienia RSS	76
Tabela 55. Zmiana CUR dla ETN dla populacji chorych w wieku 4-17 lat w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy w perspektywie płatnika publicznego i perspektywie wspólnej.....	78
Tabela 56. Wyniki analizy progowej dla oszacowania inkrementalnego kosztu stosowania adalimumabu w porównaniu z etanerceptem, perspektywa płatnika publicznego oraz perspektywa wspólna w wariancie z lub bez RSS (PLN).....	80
Tabela 57. Wyniki analizy progowej dla porównania adalimumabu z etanerceptem w populacji chorych w wieku 4-17 lat dla poszczególnych wariantów analizy wrażliwości wykonanej dla analizy minimalizacji kosztów (PLN) (obie rozważane perspektywy analizy) w wariancie z lub bez uwzględnienia RSS.....	81
Tabela 58. Progowe ceny zbytu netto poszczególnych opakowań leku adalimumab dla analizy CUR skalkulowane zgodnie z <i>Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań</i> w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej w wariancie z lub bez RSS (PLN).....	82
Tabela 59. Progowa cena zbytu netto leku Humira® dla oszacowań analizy wrażliwości dla współczynnika CUR (perspektywa płatnika publicznego i wspólna w wariancie z RSS) (PLN).....	83
Tabela 60. Progowa cena zbytu netto leku Humira® dla oszacowań analizy wrażliwości dla współczynnika CUR (perspektywa płatnika publicznego i wspólna w wariancie bez RSS) (PLN)	84
Tabela 61. Wyniki odnalezionej analizy ekonomicznej	91
Tabela 62. Dawkowanie uwzględnione w analizie podstawowej dla ADA	96

Tabela 63. Dawkowanie uwzględnione w analizie podstawowej dla ETN	96
Tabela 64. Strategia wyszukiwania w bazie Medline wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – QoL	97
Tabela 65. Strategia wyszukiwania w bazie CEA Registry wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych słów kluczowych	98
Tabela 66 Wartości CHAQ dla każdego ze stopni poprawy w skali ACR	102
Tabela 67. Strategia wyszukiwania w bazie Medline wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – Analizy Ekonomiczne	104
Tabela 68. Strategia wyszukiwania w bazie CEA Registry wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych słów kluczowych	104

21. Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych	100
Rysunek 2. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą	106

22. Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Wytyczne Oceny Technologii Medycznych stanowiące załącznik do Zarządzenia Nr 1/2010 Prezesa AOTM z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej*
2. ██████████, *Humira® (adalimumab) w leczeniu młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów – analiza wpływu na system ochrony zdrowia*
3. Charakterystyka Produktu Leczniczego Enbrel®
4. Charakterystyka Produktu Leczniczego Humira®
5. Dane dostarczone przez Zamawiającego
6. Dempster H., Porepa M., Young N., *The Clinical Meaning of Functional Outcome Scores in Children With Juvenile Arthritis*, *Arthritis & Rheumatism* 2001, 44 (8): 1768 - 1774
7. European Medicines Agency, Assessment report, Humira, International non-proprietary name: adalimumab, 17 January 2013, EMA/76107/2013
8. Gawęda J., *Rejestr pacjentów w reumatologii – roczne doświadczenia*, Sopot 2010
9. ██████████, *Humira® (adalimumab) w leczeniu młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów – Analiza kliniczna*, Warszawa 2013
10. Health Assessment Questionnaire
http://www.niehs.nih.gov/research/resources/assets/docs/haq_instructions.pdf
11. Horneff G, Burgos-Vargas R, Constantin T., i.in., *Efficacy and safety of open-label etanercept on extended oligoarticular juvenile idiopathic arthritis, enthesitis-*

- related arthritis and psoriatic arthritis: part 1 (week 12) of the CLIPPER study*, Ann Rheum Dis. 2013 May 21
12. Informator o umowach zawartych przez poszczególne Oddziały Wojewódzkie NFZ w 2013 roku, www.nfz.gov.pl (data dostępu: 14.08.2013 r.)
 13. Kingsbury D.J., Quartier P., Patel G., i in., *Safety and efficacy of adalimumab in children with active polyarticular juvenile idiopathic arthritis aged 2 to <4 years or >=4 years weighing <15 kg.*, Arthritis and Rheumatism. Conference: Annual Scientific Meeting of the American College of Rheumatology and Association of Rheumatology Health Professionals 2012, Conference Publication: (var.pagings). 64 (pp. S717)
 14. Komunikat Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego dla lekarzy i pacjentów dot. kwalifikacji do programów lekowych w chorobach reumatycznych poza opisem programów, Wrocław 16 sierpnia 2012, <http://www.rynekzdrowia.pl/Serwis-Reumatologia/Komunikat-PTR-o-kwalifikacji-do-leczenia-pozza-opisem-pogramow-lekowych,122496,1011.html> (*Protokół Nr 42 z posiedzenia Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych dnia 1 sierpnia 2012 roku*, http://www.nfz.gov.pl/new/art/4477/protokol_nr_42.pdf) (data dostępu: 26.05.2013r.)
 15. Lovell D.J., Ruperto N., Goodman S. Reiff A., i.in., *Adalimumab with or without methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis.*, New England Journal of Medicine 2008, 359 (8) (pp 810-820)
 16. Narodowy Fundusz Zdrowia, Informator o umowach <http://www.nfz.gov.pl/new/?katnr=3&dzialnr=19&artnr=1483>, data dostępu (02.09.2013)
 17. Narodowy Fundusz Zdrowia, *Wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii (styczeń 2012 - sierpień 2013), Wartość refundacji cen leków według kodów EAN (styczeń 2012 – sierpień 2013)*; (data dostępu: 9.12.2013) <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=5798>

18. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 lutego 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2014 r.
19. Odgen C., *Mean Body Weight, Height, and Body Mass Index, United States 1960–2002*, Vital and Health Statistics 2004, Number 347, October 27
20. Portal internetowy Pediatrics, *przelicznik powierzchni ciała chorego na podstawie masy ciała i wzrostu*, (data dostępu 10.09.2013 r.) <http://www-users.med.cornell.edu/~spon/picu/calc/bsacalc.htm>
21. PRISMA Statement, <http://www.prisma-statement.org/statement.htm> (data dostępu: 15.07.2013)
22. Riemsma R, Al MJ, Lhachimi SK, Armstrong N, Misso K, Manning N, Lang S, Severens JL, Kleijnen J. Tocilizumab for the treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis: a Single Technology Appraisal. York: Kleijnen Systematic Reviews Ltd. 2011; <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12817/55878/55878.pdf> (data dostępu: 29.07.2013 r.)
23. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
24. Ungar WJ., Costa V., Hancock-Howard R., Feldman BM., Laxer RM., *Cost-effectiveness of biologics in polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis patients unresponsive to disease-modifying antirheumatic drugs*. Arthritis Care & Research Vol. 63, No. 1, January 2011, pp 111–119
25. Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz. U. Nr. 210, poz. 2135

26. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2011 Nr 122, poz. 696 z poz. zm.)
27. Wallace C.A. Giannini E.H. Spalding S.J, i.in., *Trial of early aggressive therapy in polyarticular juvenile idiopathic arthritis*, Arthritis and Rheumatism 2012, 64 (6) (pp 2012-2021)
28. Zarządzenie nr 78/2013/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 13 grudnia 2013 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenia szpitalnie w zakresie programu zdrowotne (lekowe)
29. Żuber Z., *Etanercept treatment in juvenile idiopathic arthritis: The Polish registry*, Med SciMonit 2011; 17(12): SR35-42
30. Żuber Z., *Długoterminowa ocena bezpieczeństwa i skuteczności leczenia biologicznego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów – prezentacja polskiego rejestru elektronicznego*, Reumatologia 2011; 49, 1: 10–15 (Żuber 2011 a)