

Certolizumab pegol w terapii zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa

Analiza wpływu na budżet



Warszawa
Październik 2015

Autorzy raportu:

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

Wkład pracy:

- [REDACTED] model analizy, edycja dokumentu, analiza danych.
- [REDACTED] kierownictwo prac, kontrola ostatecznej wersji raportu.
- [REDACTED] konsultacje merytoryczne.

Adres do korespondencji:

[REDACTED]

HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k.
ul. Mickiewicza 63, 01-625 Warszawa
tel./fax +48 22 633 30 02

Recenzja:

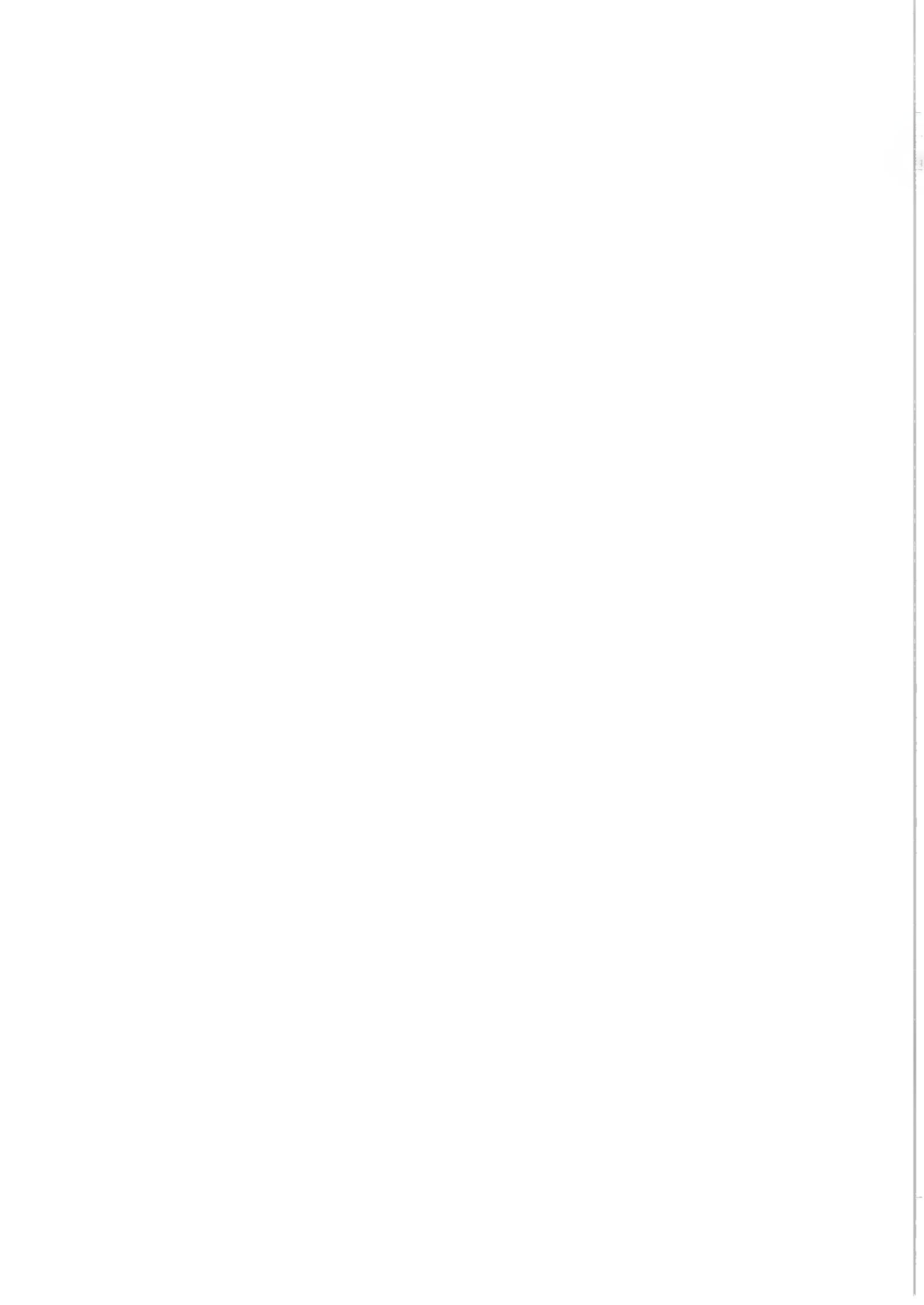
Opracowanie nierecenzowane

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

VEDIM spółką z ograniczoną odpowiedzialnością z siedzibą w Warszawie
ul. Kruczkowskiego 8
00-380 Warszawa

Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:

PIOTR SZUMIELUK
UCB Pharma Sp. z o.o. / Vedim Sp. z o.o.
ul. Kruczkowskiego 8, 00-380 Warszawa, Poland
Tel.: +48 (22) 596 97 67



Spis treści

Skróty i akronimy	7
Streszczenie	8
1 Cel analizy	10
2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny.....	11
3 Metodyka.....	12
3.1 Populacja.....	13
3.1.1 Szacowanie liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana.....	13
3.1.2 Szacowanie liczebności populacji docelowej, wskazanej we wniosku	16
3.1.3 Szacowanie liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana.....	24
3.1.4 Szacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją	24
3.2 Horyzont czasowy analizy.....	25
3.3 Perspektywa analizy.....	25
3.4 Rynek leków biologicznych.....	25
3.5 Analizowane parametry	27
3.5.1 Dawkowanie leków	27
3.5.2 Koszty substancji czynnych	28
3.5.3 Koszty podania leczenia.....	30
3.6 Definicje scenariuszy.....	31
3.7 Dyskontowanie	34
3.8 Analiza uwzględniająca instrumenty podziału ryzyka.....	34
4 Wyniki	35
4.1 Szacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii.....	35
4.2 Scenariusz obecny	36

4.3	Scenariusz najbardziej prawdopodobny	38
4.3.1	Analiza bez RSS.....	38
4.3.2	Analiza z RSS.....	39
4.4	Scenariusz minimalny.....	40
4.4.1	Analiza bez RSS.....	40
4.4.2	Analiza z RSS.....	41
4.5	Scenariusz maksymalny	43
4.5.1	Analiza bez RSS.....	43
4.5.2	Analiza z RSS.....	44
5	Podsumowanie i wnioski.....	46
Aneks 1. Liczebność populacji w oparciu o protokoły z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych		
		48
Aneks 2. Masa ciała pacjentów biorących udział w zidentyfikowanych badaniach klinicznych.....		
		50
Aneks 3. Cena punktu świadczenia w poszczególnych województwach w szpitalach o najwyższej wartości umowy.....		
		51
Aneks 4. Oszacowanie aktualnych kosztów leczenia biologicznego we wnioskowanym wskazaniu.....		
		52
Aneks 5. Algorytm obliczania udziału sprzedaży golimumabu w grupie pacjentów rozpoczynających terapię ZZSK w okresie od marca do grudnia 2014 roku		
		55
Aneks 6. Minimalne wymagania wobec analiz HTA.....		
		56
Spis tabel.....		58
Spis rysunków.....		60
Piśmiennictwo		61

Skróty i akronimy

AOTM – Agencja Oceny Technologii Medycznych

EMA – Europejska Agencja Leków (ang. *European Medicines Agency*)

LMPCh – leki modyfikujące przebieg choroby

ŁZS – łuszczycowe zapalenie stawów

MZ – Ministerstwo Zdrowia

NICE – National Institute for Clinical Excellence

NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia

TNF – czynnik martwicy nowotworów (ang. *tumor necrosis factor*)

ZZSK – zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Streszczenie

Cel pracy

Celem niniejszej analizy jest ocena wpływu na budżet NFZ związanego z refundacją terapii produktem certolizumab pegol (Cimzia®) w populacji dorosłych z aktywną i postępującą postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa.

Metody

Koszty wprowadzenia certolizumabu do programu lekowego porównano z kosztami użycia adalimumabu, etanerceptu, infliksymabu i golimumabu. W analizie szacowano koszty leków oraz koszty podania leczenia. Ponieważ koszty monitorowania leczenia i kwalifikacji do programu lekowego nie różnicują scenariusza obecnego oraz scenariuszy nowych nie zostały one uwzględnione w analizie. Analizę wykonano z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), przyjmując dwuletni horyzont analizy. Przedstawiona analiza została wykonana w oparciu o dane kosztowe i zużycie zasobów powiązane z procedurami NFZ realizowanymi w ramach obecnie prowadzonego programu lekowego leczenia pacjentów z ZZSK. Koszt komparatorów oszacowano w oparciu o dane sprzedażowe DGL oraz w przypadku certolizumabu w oparciu o dane MZ (analiza bez RSS) i informacje wnioskodawcy (analiza z RSS). Szacowanie liczebności populacji objętej leczeniem oraz struktury rynku wykonano wykorzystując dostępne dane z rejestru pacjentów leczonych lekami biologicznymi w chorobach reumatycznych (dane na podstawie protokołów z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych) oraz publikację Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego. Przyjęto, że średnia masa ciała pacjentów z ZZSK wynosi 68,4 kg.

Wyniki

Analiza wykazała, że w populacji pacjentów z ZZSK:

- Dla scenariusza **najbardziej prawdopodobnego**, wprowadzenie finansowania certolizumabu w ramach wnioskowanego programu lekowego [REDACTED]
- Dla scenariusza **minimalnego**, wprowadzenie finansowania certolizumabu w ramach wnioskowanego programu lekowego [REDACTED]
- Dla scenariusza **maksymalnego**, wprowadzenie finansowania certolizumabu w ramach wnioskowanego programu lekowego [REDACTED]

Wnioski

Podsumowując, analiza wykazała, że wprowadzenie programu lekowego „Leczenie certolizumabem pacjentów z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD10: M45)” [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

1 Cel analizy

Celem niniejszej analizy jest ocena wpływu na system opieki zdrowotnej związanego z zastosowaniem certolizumabu, golimumabu, adalimumabu, etanerceptu i infliksymabu w terapii dorosłych z aktywną i postępującą postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK).

Tabela 1. Problem decyzyjny zdefiniowano w schemacie PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	<ul style="list-style-type: none">dorośli z rozpoznaniem ciężkiej, czynnej postaci zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, po niepowodzeniu co najmniej 2 NLPZ
Rodzaj interwencji (I)	<ul style="list-style-type: none">certolizumab pegol
Komparator (C)	<ul style="list-style-type: none">adalimumabetanerceptinfliksymabgolimumab
Wyniki (O)	<ul style="list-style-type: none">bezpośrednie koszty medyczne oceniane z perspektywy płatnika publicznego (NFZ)

2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny

Analizowana technologia jest kwalifikowana do istniejącej grupy limitowej (1104.0, certolizumab pegol). W ramach tej grupy limitowej refundowany jest tylko certolizumab pegol, w związku z czym niniejsza analiza nie wymaga wskazania dowodów spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 2 ustawy, i wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują rozszerzenie zakresu wskazań refundacyjnych certolizumabu pegol o leczenie pacjentów z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), przy utrzymaniu wyceny certolizumabu pegol na dotychczasowym poziomie.

3 Metodyka

W niniejszym rozdziale przedstawiono zestawienie tabelaryczne wartości i wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań dotyczących:

- rocznej liczebności populacji;
- rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy, lub decyzję o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy;
- aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje;
- dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognoząmi, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, w tym minimalnych i maksymalnych wariantów dla tego oszacowania;
- ilościowej prognozy rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy lub decyzji o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy;
- ilościowej prognozy rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy lub decyzję o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy.

W analizie zdefiniowano scenariusz obecny, który odpowiada ilościowej prognozie rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy lub decyzji

o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy oraz scenariusze nowe: minimalny, maksymalny oraz najbardziej prawdopodobny (patrz rozdział 2.6).

Analizowana technologia ma być dostępna w ramach programu lekowego i jako taka nie tworzy nowej, odrębnej grupy limitowej. W związku z tym niniejsza analiza nie wymaga wskazania dowodów spełnienia wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy. Analizowana technologia nie jest również kwalifikowana do wspólnej, istniejącej grupy limitowej, a zatem niniejsza analiza nie wymaga wskazania dowodów spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 2 ustawy, i wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy.

Ze względu na brak możliwości precyzyjnego oszacowania liczebności populacji leczonej, w tym szczególnie liczby osób, które aktualnie otrzymują terapię lekami biologicznymi oraz liczby osób, które przerywają leczenie (wraz z przyczynami przerwania leczenia), w analizie przyjęto model zakładający wykorzystanie danych rejestrowych (na podstawie protokołów z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych).

Ze względu na duże różnice w częstości dawkowania poszczególnych leków będących przedmiotem analizy, w modelu wykorzystano przeciętny koszt 2-letniej terapii poszczególnymi lekami, który następnie przeliczono na przeciętny koszt miesięcznej terapii. Koszt 2-letniej terapii odpowiada horyzontowi analizy, zaś miesięczny koszt odpowiada przyjętemu w analizie cyklowi. Długość cyklu w analizie jest związana z częstością raportowania danych rejestrowych (protokoły z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych).

3.1 Populacja

W oparciu o dane z piśmiennictwa (przegląd systematyczny prac klinicznych włączonych do analizy efektywności klinicznej) przyjęto, że średnia masa ciała pacjentów wynosi 68,4 kg (aneks 2).

3.1.1 Szacowanie liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana

Wskazania rejestracyjne leku Cimizia (certolizumab pegol 200 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce) obejmują:

- Łuszczycowe zapalenie stawów

- Produkt Cimzia w skojarzeniu z MTX jest wskazany u dorosłych pacjentów w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów, jeśli odpowiedź na poprzednie leczenie LMPCh jest niewystarczająca.*
- Reumatoidalne zapalenie stawów:
 - Produkt Cimzia w skojarzeniu z metotreksatem (MTX) jest wskazany u dorosłych pacjentów w leczeniu czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, jeśli odpowiedź na leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby (LMPCh) (ang. disease-modifying anti-rheumatic drugs - DMARDs), w tym na metotrekstat, jest niewystarczająca.†
- Osiowa spondyloartropatia:
 - Produkt Cimzia jest wskazany u dorosłych pacjentów w leczeniu czynnej osiowej spondyloartropatii o ciężkim nasileniu, która obejmuje:
 - Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK): Dorośli z czynnym zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa o ciężkim nasileniu, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) lub ich nie tolerują.
 - Osiową spondyloartropatię bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK: Dorośli z ciężką postacią osiowej spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK, ale z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia objawiającymi się zwiększonym stężeniem białka C-reaktywnego (CRP) lub wykazanymi badaniem metodą rezonansu magnetycznego (MRI), którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na NLPZ lub ich nie tolerują.

Przedmiotem wniosku jest refundacja certolizumabu pegol w leczeniu zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa o ciężkim nasileniu u dorosłych pacjentów, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) lub ich nie tolerują.

Dane epidemiologiczne wskazują, że częstość występowania ZZSK w Europie Środkowej wynosi 0,3-0,5%. Zapadalność roczna wynosi 0,5-14/100 000 osób. Choroba występuje 2-3 razy częściej u mężczyzn niż u kobiet. Rozpoczyna się najczęściej pod koniec okresu dojrzewania lub u młodych dorosłych, bardzo rzadko po 40 r.ż. U ~80% chorych pierwsze objawy choroby pojawiają się przed 30., a u <5% po 45. roku życia.¹

* Produkt Cimzia można stosować w monoterapii w przypadku, gdy metotrekstat jest źle tolerowany lub gdy dalsze leczenie metotreksatem jest niewskazane.

† Produkt Cimzia można stosować w monoterapii w przypadku, gdy metotrekstat jest źle tolerowany lub gdy dalsze leczenie metotreksatem jest niewskazane.

W Stanach Zjednoczonych rozpowszechnienie ZZSK wynosi 129 przypadków na 100 000 mieszkańców, a roczna zachorowalność kształtuje się na poziomie 7,3 osoby na 100 000 mieszkańców. Brytyjskie Towarzystwo Reumatologiczne szacuje rozpowszechnienie ZZSK w populacji kaukaskiej w Wielkiej Brytanii na około 0,05-0,23%.³ Szacunkowe rozpowszechnienie ZZSK w krajach ościennych Polski wynosi od 0,015-0,085% w Rosji, 0,10% w Czechach do 0,86% w Niemczech.^{2,3,4} Rozpowszechnienie ZZSK w Finlandii szacuje się na 0,15%. Oszacowana na podstawie przeglądu danych epidemiologicznych pochodzących z 20 badań mediana rozpowszechnienia ZZSK wynosi 0,14%.⁵ Biorąc pod uwagę te dane, można przyjąć, że rozpowszechnienie ZZSK w populacji ogólnej wynosi około 0,1-0,2%.

Zgodnie z danymi z publikacji Pentek 2014⁶ estymowana liczba pacjentów z ZZSK w Polsce w 2013 roku wynosiła 30 500. Liczbę biologicznie leczonych pacjentów oszacowano na 1 261 (4,1%), w tym 452 chorych leczonych adalimumabem, 729 chorych leczonych etanerceptem i 80 chorych leczonych infliksymabem.

W oparciu o powyższe dane przybliżona wielkość populacji dorosłych pacjentów z ZZSK w Polsce waha się od około 30 000 do około 60 000 osób.

Wnioskowane stosowanie certolizumabu pegol, podobnie jak w przypadku pozostałych inhibitorów TNF- α , ograniczone jest do populacji dorosłych pacjentów z ciężką, aktywną postacią ZZSK. Leczenie takich chorych odbywa się obecnie w ramach programu lekowego „Leczenie inhibitorami TNF-alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK)”, w którym do 15 lipca 2015 (Protokół nr 78 z posiedzenia Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych) odnotowano 2476 pacjentów.

Należy podkreślić, że certolizumab pegol może być również stosowany w następujących wskazaniach (przy co najmniej umiarkowanej postaci), w przypadku gdy nie uzyskano wystarczającej odpowiedzi na tradycyjne leki*:

- Reumatoidalne zapalenie stawów;
- Osiowa spondyloartropatia bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK;
- Łuszczykowe zapalenie stawów.

Leczenie pacjentów z reumatoidalnym oraz łuszczykowym zapaleniem stawów spełniających powyższe kryteria odbywa się obecnie w ramach następujących programów lekowych: „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”, „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) o przebiegu agresywnym” oraz „Leczenie łuszczykowego zapalenia stawów o

* LMPCh w przypadku reumatoidalnego zapalenia stawów i łuszczykowego zapalenia stawów oraz NLPZ w przypadku osiowej spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK

przebiegu agresywnym”. Liczby pacjentów odnotowanych w tych programach przedstawiono w tabeli poniżej. Oszacowanie liczby pacjentów z osiową spondyloartropatią bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK oparto na danych dla programu ZZSK przy założeniu pochodzącym z analizy weryfikacyjnej preparatu Enbrel (etanercept), w której konsultanci w dziedzinie reumatologii, krajowy prof. dr hab. n. med. Witold Tlustochowicz oraz wojewódzki (lubelskie) prof. dr. hab. n. med. Maria Majdan, określili stosunek liczebności chorych ze wskazaniem spondyloartropatia osiowa bez zmian radiologicznych do liczebności chorych z ZZSK na 2:1.⁷

Tabela 2. Liczebność populacji pacjentów objętych programami leczenia ŁZS, RZS, ZZSK oraz oszacowana liczebność populacji Nr-axSpA.

Rozpoznanie	Liczebność	Źródło
ŁZS	1112	Liczba pacjentów odnotowanych w programach lekowych chorób reumatycznych; dane na dzień 15.07.2015 z protokołu Zespołu Koordynującego ds. leczenia biologicznego w Chorobach Reumatycznych ⁸
RZS	5440	
ZZSK	2476	
Nr-axSpA	4702	Dane z analizy weryfikacyjnej dla preparatu Enbrel ^{®7} na bazie liczby pacjentów w programie ZZSK
Łącznie		13730

Należy podkreślić, że dane te dotyczą wszystkich pacjentów, którzy do lipca 2015 objęci byli powyższymi programami lekowymi, a liczba aktualnie leczonych pacjentów jest niższa i wynosi obecnie ok. 60% odnotowanych pacjentów (stosunek liczby pacjentów leczonych do liczby pacjentów odnotowanych w programach chorób reumatologicznych wg Protokołu nr 75⁹). Na tej podstawie można szacować, że liczebność populacji wszystkich pacjentów, u których certolizumab pegol mógłby być zastosowany wynosi ok. 8238.

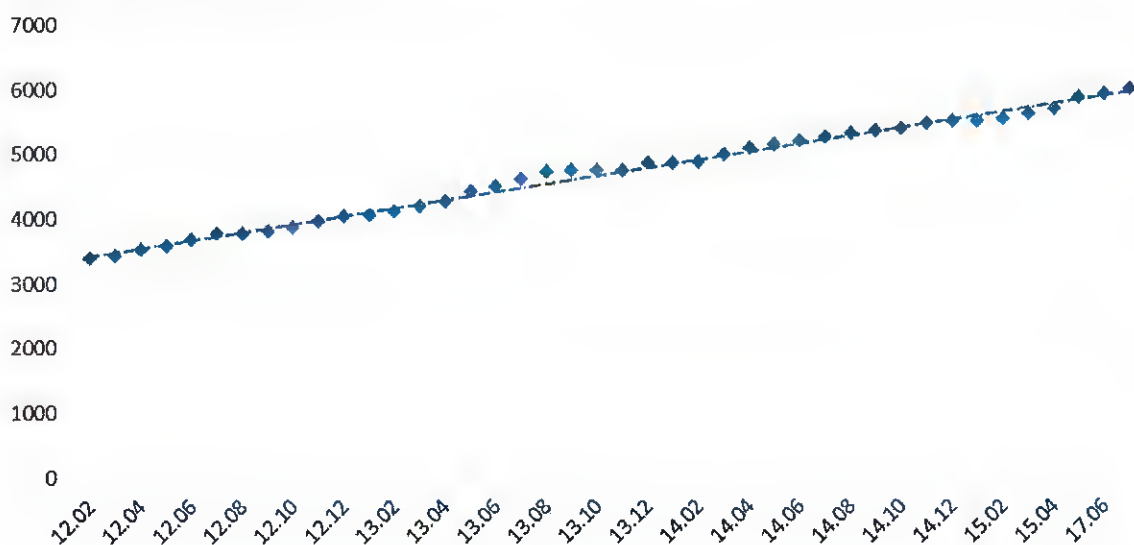
3.1.2 Szacowanie liczebności populacji docelowej, wskazanej we wniosku

Szacowanie liczebności populacji kwalifikującej się do objęcia programem „Leczenie certolizumabem pacjentów z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD10: M45)” oparto na analizie danych pochodzących z rejestru chorób reumatycznych (Protokoły z Posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych), dotyczących liczby pacjentów leczonych w programach lekowych chorób reumatycznych, w szczególności w obecnie obowiązującym programie lekowym „Leczenie inhibitorami TNF alfa świadczeniobiorców z

ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD10: M45)”.

Przyjęto, że liczba pacjentów w programie zwiększa się liniowo w czasie, a więc przyrost liczby pacjentów aktywnie leczonych jest w każdym miesiącu stały. Uzasadnieniem dla przyjęcia takiego założenia jest analiza danych rejestru (Protokoły z Posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych), dotyczących liczby pacjentów leczonych w programach lekowych chorób reumatycznych – patrz rysunek poniżej.

Rysunek 1. Liczba pacjentów leczonych w programach lekowych chorób reumatycznych – analiza danych z rejestru.



Liczbę pacjentów aktywnie leczonych w programie „Leczenie inhibitorami TNF alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK)” oszacowano wykorzystując stosunek liczby pacjentów aktywnie leczonych (we wszystkich programach lekowych chorób reumatycznych) do liczby pacjentów odnotowanych we wszystkich programach lekowych chorób reumatycznych, który następnie wymnożono przez liczbę pacjentów odnotowanych w programie ZZSK (obliczenia przeprowadzono kolejno dla wartości raportowanych w poszczególnych Protokołach z Posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych na przestrzeni ostatnich 21 miesięcy (od protokołu nr 58), tj. od momentu kiedy przestał być widoczny trend wzrostowy w liczbie włączanych do programu ZZSK nowych pacjentów – patrz rysunek 2). Tak obliczoną wartość wykorzystano do oszacowania realnych miesięcznych przyrostów liczby pacjentów w programie oraz udziału pacjentów przerywających uczestnictwo w programie (dla obliczeń którego metodykę i wyniki omówiono poniżej). Należy podkreślić, że zgodnie z danymi prezen-

wanymi Protokołach, jak również wg publikacji Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego⁹ liczba pacjentów aktywnie leczonych jest mniejsza od liczby pacjentów objętych programem. Stąd wynika również, że uwaga dotycząca zaniżonej liczebności populacji w analizach weryfikowanych wcześniej przez AOTMiT (Rekomendacja nr 11/2015 Prezesa AOTM z dnia 9 lutego 2015 roku, strona 10) jest niezasadna. Cytowana w analizach weryfikacyjnych liczba pacjentów leczonych w aktualnym programie lekowym na koniec listopada 2014 roku **nie jest liczbą pacjentów leczonych aktywnie**. Protokół Nr 70 z posiedzenia Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych dnia 26 listopada 2014 roku, na który powołuje się AOTMiT podaje, że liczba pacjentów we wszystkich programach leczenia biologicznego wynosi 9032 (w tym 2187 w ZZSK), zaś liczba pacjentów aktywnie leczonych 5470, co stanowi 60,6% (5470/9032) liczby pacjentów we wszystkich programach leczenia biologicznego. Zakładając podobną proporcję dla ZZSK liczba aktywnie leczonych w listopadzie 2014 roku wynosiła nie 2187, lecz 1325 (60,6% z 2187) pacjentów, a więc o około 10% mniej niż szacowane we wcześniejszej analizie wnioskodawcy (1465 pacjentów). Stąd należy wnosić, że oszacowane w scenariuszu podstawowym wartości nie mogą być niedoszacowane, lecz jeśli już, to nieznacznie przeszacowane.

Otrzymane wartości przedstawiono w poniższej tabeli. Analiza liczebności populacji wykazała, że mediana miesięcznego przyrostu w programie wynosi 17 pacjentów.

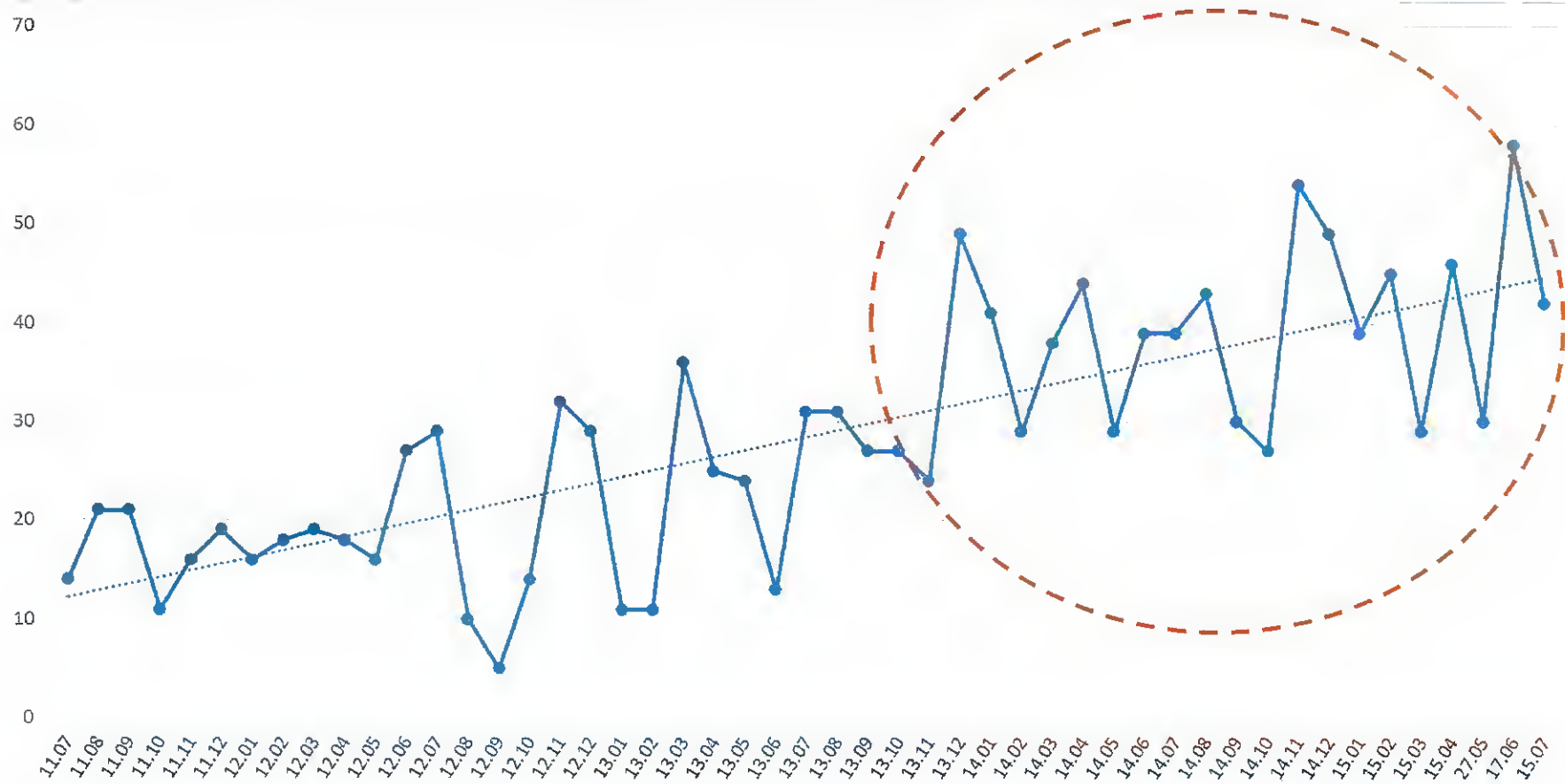
Tabela 3. Liczebność populacji leczonych – szacunki oparte na danych z rejestru.

Data	Protokół	Liczba aktywnie leczonych	Przyrost liczby pacjentów
13.11	58	1107	6
13.12	59	1133	26
14.01	60	1135	2
14.02	61	1144	9
14.03	62	1175	31
14.04	63	1196	21
14.05	64	1209	13
14.06	65	1234	25
14.07	66	1254	20
14.08	67	1270	16
14.09	68	1278	8
14.10	69	1295	17
14.11	70	1325	30
14.12	71	1332	7
15.01	72	1341	9
15.02	73	1354	13
15.03	74	1373	19
15.04	75	1389	16
27.05	76	1436	47

Certolizumab pegol w terapii ZZSK – analiza wpływu na budżet

17.06	77	1457	21
15.07	78	1480	23
	Kwartyl 1		9
	Kwartyl 3		23
	Mediana		17

Rysunek 2. Liczebność włączanych pacjentów do programu – szacunki oparte na danych z rejestru.



W oparciu o te dane oszacowano liczebność populacji w horyzoncie analizy. Przyjęto założenie, że wartości przyrostu 1. kwartyła stanowią podstawę scenariusza minimalnego, 3. kwartyła – podstawę scenariusza maksymalnego, a wartość mediany jest podstawą scenariusza najbardziej prawdopodobnego.

Jako podstawę obliczeń aktywnie leczonych pacjentów w latach 07.2016-06.2018 przyjęto wartość opublikowaną przez Polskie Towarzystwo Reumatologiczne, dotyczącą pacjentów aktywnie leczonych w listopadzie 2013 r., równą **1261**.¹⁰ Liczba ta jest wyższa od liczby aktywnie leczonych pacjentów programie ZZSK oszacowanej na podstawie stosunku liczby leczonych pacjentów we wszystkich programach chorób reumatycznych do liczby pacjentów odnotowanych we wszystkich programach chorób reumatycznych, obliczonej na podstawie danych z protokołu nr 58 z listopada 2013 (stąd szacunki wpływu na budżet są w niniejszej analizie raczej przeszacowane niż niedoszacowane). Obliczone wartości przedstawia tabela poniżej.

Tabela 4. Liczebność populacji leczonych (I i II linia) – prognozy oparte na danych z rejestru.

	Scenariusz		
	Najbardziej prawdopodobny	Minimalny	Maksymalny
2016-07	1805	1549	1997
2016-08	1822	1558	2020
2016-09	1839	1567	2043
2016-10	1856	1576	2066
2016-11	1873	1585	2089
2016-12	1890	1594	2112
2017-01	1907	1603	2135
2017-02	1924	1612	2158
2017-03	1941	1621	2181
2017-04	1958	1630	2204
2017-05	1975	1639	2227
2017-06	1992	1648	2250
2017-07	2009	1657	2273
2017-08	2026	1666	2296
2017-09	2043	1675	2319
2017-10	2060	1684	2342
2017-11	2077	1693	2365
2017-12	2094	1702	2388
2018-01	2111	1711	2411
2018-02	2128	1720	2434
2018-03	2145	1729	2457
2018-04	2162	1738	2480
2018-05	2179	1747	2503
2018-06	2196	1756	2526

Ponieważ liczebność populacji dotyczy zarówno pacjentów już leczonych, jak i pacjentów włączonych każdego miesiąca do leczenia, w analizie konieczne było oszacowanie liczebności poszczególnych populacji – pacjenci, którzy zaczęli leczenie przed wprowadzeniem refundacji certolizumabu są (w danej linii leczenia, w której się znajdują) leżeni tylko lekami refundowanymi obecnie w programie. Jednocześnie należy podkreślić, że liczba nowych pacjentów jest tożsama z liczbą pacjentów włączonych do I i II linii. W celu oszacowania liczebności powyższych populacji wykorzystano dane dotyczące liczb pacjentów włączonych do programu lekowego (na podstawie Protokoły z Posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych) – patrz aneks 1.¹¹ Według danych raportowanych w protokołach (informacja o liczbie pozytywnych kwalifikacji w przeliczeniu na miesiąc), mediana liczby pozytywnie rozpatrzonych wniosków wyniosła 36 (dane na podstawie protokołów od 58 do 78). Mediana liczby pozytywnych decyzji dotyczących zmiany leku na kolejny rzut wyniosła

w analogicznym okresie 3. Wartości 1. kwartyła stanowią podstawę scenariusza minimalnego, 3. kwartyła – podstawę scenariusza maksymalnego, a wartości median są podstawą scenariusza najbardziej prawdopodobnego.

W przypadku pacjentów, którzy byli włączani do programu w horyzoncie analizy, przyjęto założenie, że odsetek przerywających leczenie jest stały w czasie i odpowiada medianie różnic między liczbą pacjentów zakwalifikowanych do leczenia w każdym miesiącu a przyrostem liczby pacjentów aktywnie leczonych, odniesionych do liczby pacjentów aktywnie leczonych w programie ZZSK. Przyjęto, że udział ten jest stały w czasie (aneks 1). Mediana odsetka pacjentów przerywających miesięcznie leczenie wynosi 1,76%. Wartość 1. kwartyła stanowi podstawę scenariusza maksymalnego, 3. kwartyła – podstawę scenariusza minimalnego, a wartość mediany jest podstawą scenariusza najbardziej prawdopodobnego.

Oszacowanie liczebności populacji rozpoczynającej leczenie przed i w horyzoncie analizy przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Liczebności pacjentów rozpoczynających leczenie przed horyzontem i w horyzoncie analizy.

	ZZSK- włączeni w horyzoncie analizy			ZZSK- włączeni przed horyzontem analizy		
	Najbardziej prawdopodobny	Minimalny	Maksymalny	Najbardziej prawdopodobny	Minimalny	Maksymalny
2016-07	39	30	45	1766	1519	1952
2016-08	77	59	89	1745	1499	1931
2016-09	115	88	133	1724	1479	1910
2016-10	152	116	177	1704	1460	1889
2016-11	188	144	219	1685	1441	1870
2016-12	224	170	261	1666	1424	1851
2017-01	259	197	303	1648	1406	1832
2017-02	293	222	344	1631	1390	1814
2017-03	327	248	385	1614	1373	1796
2017-04	360	272	424	1598	1358	1780
2017-05	393	296	464	1582	1343	1763
2017-06	425	320	503	1567	1328	1747
2017-07	457	343	541	1552	1314	1732
2017-08	488	365	579	1538	1301	1717
2017-09	518	387	617	1525	1288	1702
2017-10	548	409	654	1512	1275	1688
2017-11	577	430	690	1500	1263	1675
2017-12	606	450	726	1488	1252	1662
2018-01	634	471	762	1477	1240	1649
2018-02	662	490	797	1466	1230	1637
2018-03	690	510	831	1455	1219	1626
2018-04	716	529	866	1446	1209	1614

2018-05	743	547	899	1436	1200	1604
2018-06	769	565	933	1427	1191	1593

3.1.3 Szacowanie liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Według informacji wnioskodawcy, we wskazaniu ZZSK, w chwili obecnej technologia nie jest stosowana komercyjnie.

3.1.4 Szacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją

Oszacowanie liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych wynika z podziału rynku pomiędzy poszczególne inhibitory TNF- α refundowane we wskazaniu ZZSK. Szczegółowe założenia dotyczące podziału rynku przedstawiono w rozdziale 3.4. Poniższa tabela przedstawia prognozę liczebności populacji pacjentów, w której certolizumab pegol będzie stosowany przy założeniu pozytywnej decyzji refundacyjnej.

Tabela 6. Prognoza liczebności populacji pacjentów, w której certolizumab pegol będzie stosowany przy założeniu pozytywnej decyzji refundacyjnej.

	Scenariusze (udział w rynku pacjentów rozpoczynających leczenie I lub II linii)		
	Najbardziej prawdopodobny (23,5%)	Minimalny (15,6%)	Maksymalny (27,6%)
2016-07	9	5	12
2016-08	18	9	25
2016-09	27	14	37
2016-10	36	18	49
2016-11	44	22	61
2016-12	53	27	72
2017-01	61	31	84
2017-02	69	35	95
2017-03	77	39	106
2017-04	85	42	117
2017-05	92	46	128
2017-06	100	50	139

2017-07	107	53	150
2017-08	115	57	160
2017-09	122	60	170
2017-10	129	64	181
2017-11	136	67	191
2017-12	142	70	201
2018-01	149	73	211
2018-02	156	76	220
2018-03	162	79	230
2018-04	168	82	239
2018-05	175	85	249
2018-06	181	88	258

3.2 Horyzont czasowy analizy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont obserwacji (104 tygodnie). Przyjęto założenie, że model operuje w latach: 07.2016-06.2018 roku.

3.3 Perspektywa analizy

Analizę przeprowadzono z punktu widzenia płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ).

3.4 Rynek leków biologicznych

W analizie wykorzystano dane dotyczące udziału poszczególnych leków w programie lekowym leczenia ZZSK opublikowane w Analizie Weryfikacyjnej wnioskowanego preparatu (są to dane z roku 2014 udostępnione przez NFZ) – patrz tabela poniżej.¹²

Ewolucje rynku leków biologicznych analizowano oddzielnie w trzech scenariuszach: najbardziej prawdopodobnym, minimalnym i maksymalnym. Podstawą prognozowania w tych scenariuszach było arbitralne założenie o podziale rynku między poszczególne leki w programie. Prognoza rynku dotyczyła wyłącznie grupy pacjentów włączanych do programu w horyzoncie analizy, natomiast udział leków w grupie pacjentów zakwalifikowanych do programu przed horyzontem analizy oparty był niezmiennie na rzeczywistych danych sprzedażowych z 2014 roku. We wszystkich scenariuszach założono również, że udział infliksymabu pozostanie na obecnym poziomie. Założenie to wynika z niskiego udziału infliksymabu w rynku, co prawdopodobnie związane jest ze sposobem podanie tego leku (podanie dożylnie w ramach hospitalizacji).

W scenariuszu najbardziej prawdopodobnym założono, że udział wszystkich pozostałych dostępnych leków biologicznych będzie równy i będzie wynosił 23,5% niezależnie od linii leczenia – patrz tabela poniżej.

W scenariuszu minimalnym założono, że udział certolizumabu w rynku pacjentów rozpoczynających leczenie będzie odpowiadał temu zaobserwowanemu dla golimumabu w okresie od marca do grudnia 2014 (golimumab refundowany jest od marca 2014). Wykorzystując informację o 4% udziale w rynku w 2014 r. golimumabu, opublikowaną w Analizie Weryfikacyjnej¹² wnioskowanego preparatu we wskazaniu ZZSK obliczono, że nowy preparat TNF- α zajmuje 15,6% nowych pacjentów rozpoczynających leczenie (4% ze średniej liczby leczonych pacjentów między marcem a grudniem 2014, podzielone przez liczbę pacjentów włączanych w tym okresie do programu pomniejszoną o odsetek pacjentów odchodzących z tego programu – algorytm obliczania udziału sprzedaży przedstawiono w aneksie 5). W scenariuszu założono, że pozostałe leki (adalimumab, etanercept i golimumab) dzielą pozostały rynek równo między siebie (niezależnie od linii leczenia) – patrz tabela poniżej.

W scenariuszu maksymalnym założono, że udział golimumabu w grupie nowych pacjentów pozostaje na obecnym poziomie (tj. 15,6%), a udział certolizumabu odpowiada udziałowi etanerceptu, który jest wyższy od udziału adalimumabu proporcjonalnie do obecnej sytuacji na rynku – patrz tabela poniżej.

Przyjęte założenia mają charakter arbitralny i mają na celu pokazanie możliwie szerokiego spektrum scenariuszy rozwoju rynku certolizumabu, przy założeniu, że udział tego leku nie będzie znacząco odbiegał od średniego udziału pozostałych leków w programie lekowym. W tabeli poniżej zestawiono wartości udziału w rynku, które testowano w analizie.

Tabela 7. Zakładany udział poszczególnych leków w rynku – I i II linia.

Lek biologiczny	Pacjenci włączeni przed horyzontem analizy		Pacjenci włączeni w horyzoncie analizy			
	sc. obecny	wszystkie sc. nowe	sc. obecny	sc. najbardziej prawdopodobny	sc. minimalny	sc. maksymalny
Adalimumab	41,0%	41,0%	41,0%	23,5%	26,1%	23,1%
Certolizumab	0,0%	0,0%	0,0%	23,5%	15,6%	27,6%
Etanercept	49,0%	49,0%	49,0%	23,5%	26,1%	27,6%
Infliximab	6,0%	6,0%	6,0%	6%	6,0%	6,0%
Golimumab	4,0%	4,0%	4,0%	23,5%	26,1%	15,6%

3.5 Analizowane parametry

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z uwzględnieniem liczebności populacji docelowej (patrz rozdział 3.1.4), kosztów nabycia substancji czynnej, kosztów podania leku oraz struktury zużycia dawek.

Założono, że koszty związane z monitorowaniem leczenia oraz kwalifikacją do programu lekowego nie różnicują scenariusza istniejącego i nowego, a tym samym nie będą wpływać na budżet płatnika. Z tego samego powodu pominięte zostały także koszty (substancji czynnej i podania) metotreksatu i sulfasalazyny, stosowanych zgodnie z zapisami programu lekowego wraz z certolizumabem u pacjentów z dominującymi objawami ze strony stawów obwodowych.

3.5.1 Dawkowanie leków

Adalimumab, etanercept, golimumab, infliksymab

Zużycie komparatorów szacowano w analizie w oparciu o schemat dawkowania przedstawiony w programie lekowym B.36 (tj. leczenie inhibitorami TNF alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M 45)) i w ChPL tych preparatów:

- adalimumab 40 mg co 2 tygodnie,
- etanercept 50 mg co tydzień,
- golimumab 50 mg co miesiąc,
- infliksymab 5 mg/kg m.c. co 8 tygodni (po dawce początkowej w tym samym wymiarze podanej w tygodniach 0., 2. i 6.).

Certolizumab pegol

Zużycie certolizumabu szacowano w analizie w oparciu o schemat dawkowania przedstawiony w projekcie wnioskowanego programu lekowego i w ChPL preparatu Cimzia®:

- **dawka nasycająca:** 400 mg podane w tygodniach 0., 2. i 4.;
- **dawka podtrzymująca:** 200 mg co 2 tygodnie lub 400 mg co 4 tygodnie.

Ze względu na fakt, że przyjęty w leczeniu podtrzymującym schemat dawkowania certolizumabu nie różnicuje kosztów leczenia podtrzymującego*, w analizie przedstawiono wyniki wyłącznie dla dawkowania 200 mg co 2 tygodnie.

* Brak różnicowania kosztów leczenia podtrzymującego wynika z takiego samego kosztu leków oraz z zerowego kosztu podania leczenia (pacjent samodzielnie podaje sobie lek – patrz rozdział 3.5.3)

3.5.2 Koszty substancji czynnych

3.5.2.1 Certolizumab pegol

Koszt certolizumabu pegol w wariancie bez RSS szacowano zgodnie z obwieszczeniem MZ z dnia 26.08.2015 w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (cena bez RSS: 2 112,64 PLN za 200 mg), [REDACTED]

Zużycie certolizumabu pegol szacowano w oparciu o zapisy charakterystyki produktu leczniczego.

Koszty pojedynczych dawek dla poszczególnych leków przedstawiono w tabeli poniżej. Ceny hurtowe obliczono dla marży 5%.

Tabela 8. Koszt pojedynczych dawek leków biologicznych stosowanych w nrAxSpA.

Lek	Dawka na podanie	Koszt pojedynczej dawki	Referencje
Certolizumab pegol (bez RSS)	200 mg	2112,64 zł	Obwieszczenie MZ (grupa limitowa 1104.0)
	400 mg	4225,28 zł	Obwieszczenie MZ (grupa limitowa 1104.0)
Certolizumab pegol (z RSS)	200 mg	[REDACTED]	UCB Pharma Sp. z o.o.
	400 mg	[REDACTED]	UCB Pharma Sp. z o.o.

3.5.2.2 Adalimumab

Koszt adalimumabu oszacowano w analizie w oparciu o dane przedstawione w komunikacie DGL (dane za okres od stycznia do maja 2015)¹³ – patrz tabela poniżej.

Tabela 9. Koszt adalimumabu.

Preparat	Liczba zrefundowanych opakowań	Wartość refundacji (zł)	Koszt opakowania adalimumabu (zł)	Koszt mg substancji (zł)
Humira (40 mg - 2 ampułko-strzykawki)	9946	40 945 185,59	4 116,86	51,4608

* RSS zaproponowany przez wnioskodawcę zakłada, że lek będzie dostępny dla szpitali w cenie nie wyższej niż 1 443,75 PLN za 200 mg.

3.5.2.3 Etanercept

Koszt etanerceptu oszacowano w analizie w oparciu o dane przedstawione w komunikacie DGL (dane za okres od stycznia do maja 2015)¹³. Przyjęty koszt etanerceptu stanowi średnią ważoną trzech refundowanych w analizowanym wskazaniu preparatów – patrz tabela poniżej.

Tabela 10. Koszt etanerceptu.

Preparat	Liczba zrefundowanych opakowań	Wartość refundacji (zł)	Koszt opakowania etanerceptu (200 mg) (zł)	Koszt mg substancji (zł)
Enbrel (50 mg – 4 ampułko-strzykawki)	7448	28 238 876,52	3 791,39	18,9569
Enbrel (50 mg – 4 wstrzykiwacze)	87	330 416,76	3 797,89	18,9895
Enbrel (25 mg/ml – 4 ampułko-strzykawki)	542	2 054 795,39	3 794,01	18,9700
średni koszt ważony udziałem w rynku sprzedaży poszczególnych preparatów etanerceptu			3 791,64	18,9582

3.5.2.4 Golimumab

Koszt golimumabu oszacowano w analizie w oparciu o dane przedstawione w komunikacie DGL (dane za okres od stycznia do maja 2015)¹³. Przyjęty koszt golimumabu stanowi średnią ważoną dwóch refundowanych preparatów zawierających ten lek – patrz tabela poniżej.

Tabela 11. Koszt golimumabu.

Preparat	Liczba zrefundowanych opakowań	Wartość refundacji (zł)	Koszt opakowania golimumabu (zł)	Koszt mg substancji (zł)
Simponi (50 mg wstrzykiwacz)	1104	3 825 451,07	3 465,08	69,3016
Simponi (50 mg ampułko-strzykawka)	0	-	-	-
średni koszt ważony udziałem w rynku sprzedaży poszczególnych preparatów golimumabu			3 465,08	69,3016

3.5.2.5 Infliksymab

Koszt infliksymabu oszacowano w analizie w oparciu o dane przedstawione w komunikacie DGL (dane za okres od stycznia do maja 2015)¹³. Przyjęty koszt infliksymabu sta-

nowi średnią ważoną trzech refundowanych preparatów zawierających ten lek – patrz tabela poniżej.

Tabela 12. Koszt infliksymabu.

Preparat	Liczba zrefundowanych opakowań	Wartość refundacji (zł)	Koszt opakowania infliksymabu (zł)	Koszt mg substancji (zł)
Inflectra (100 mg)	2071	2 506 481,64	1 210,13	12,1013
Remicade (100 mg)	1320	1 990 369,40	1 508,22	15,0822
Remsima (100 mg)	1805	2 256 894,30	1 250,59	12,5059
średni koszt ważony udziałem w rynku sprzedaży poszczególnych preparatów infliksymabu			1 299,90	12,9990

3.5.3 Koszty podania leczenia

Koszt podania leczenia w analizie podstawowej szacowano w oparciu o założenie, że pierwsze podanie certolizumabu pegol, adalimumabu, golimumabu i etanerceptu następuje w warunkach ambulatoryjnych, a kolejne podania realizowane są samodzielnie przez pacjenta (w tym drugim przypadku zerowy koszt podania). W przypadku infliksymabu, podstawowa analiza zakłada podanie w trybie hospitalizacji jednodniowej. Procedurze ambulatoryjnej przypisane jest świadczenie 5.08.07.0000004 (przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu), natomiast procedurze związanej z jednodniową hospitalizacją – świadczenie 5.08.07.0000003 (hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu) – patrz Załącznik nr 1k do Zarządzenia nr 48/2015/DGL Prezesa NFZ z dnia 19 sierpnia 2015; Katalog świadczeń i zakresów – leczenie szpitalne – programy zdrowotne [lekowe]].¹⁴ W analizie minimalnej przyjęto założenie, że podanie pierwszej dawki infliksymabu jest realizowane w ramach hospitalizacji, a kolejne w ramach procedury ambulatoryjnej. Koszt procedury oszacowano w oparciu o aktualną wycenę punktową procedur NFZ oraz wycenę punktu rozliczeniowego na poziomie 52,00 PLN (w celu obliczenia ceny punktu świadczenia, wyznaczono medianę wartości raportowanych w umowach o największej wartości w zakresie programu lekowego ZZSK w każdym województwie – po jednej umowie o największej wartości z każdego województwa) – patrz tabela poniżej i aneks 3.

Tabela 13. Koszty jednostkowe związane z podaniem leków.

Interwencja	Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Wartość punktowa	Cena punktu [PLN]	Koszt świadczenia [PLN]
certolizumab, adalimumab, etanercept, go-	przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym	5.08.07.0000004	2	52	104

limumab	związane z wykonaniem programu				
	hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu				
infliksymbab		5.08.07.0000003	9	52	468

3.6 Definicje scenariuszy

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami wobec analiz farmakoekonomicznych Ministerstwa Zdrowia oraz wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych, w ramach analizy przedstawiono ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy, lub decyzji o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy. Tak zdefiniowana analiza jest identyfikowana jako **scenariusz obecny**. Należy również podkreślić, że ze względu na fakt, że definicje nowych scenariuszy opierają się m.in. na zmienności liczebności populacji leczonej, dla każdego ze scenariuszy nowych (najbardziej prawdopodobnego, minimalnego i maksymalnego), oszacowano oddzielne aktualne roczne wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku.

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami wobec analiz farmakoekonomicznych Ministerstwa Zdrowia oraz wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych, w ramach analizy przedstawiono ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy, lub decyzję o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy. Tak zdefiniowana analiza objęła scenariusze nowe, tj. najbardziej prawdopodobny, minimalny oraz maksymalny.

We wszystkich nowych scenariuszach założono, że udział leków biologicznych w grupie pacjentów zakwalifikowanych do programu lekowego przed horyzontem analizy oparty jest na rzeczywistych danych sprzedażowych z 2014 roku (a więc w tym wypadku podział rynku jest taki jak w przypadku scenariusza obecnego). Prognoza rynku sprzedaży dotyczy więc wyłącznie grupy pacjentów włączanych do programu w horyzoncie analizy

(tzw. „nowych” pacjentów). We wszystkich nowych scenariuszach założono również, że udział infliksymabu pozostanie na obecnym poziomie. Założenie to wynika z niskiego udziału infliksymabu w rynku, co prawdopodobnie związane jest ze sposobem podania tego leku (podanie dożylnie w ramach hospitalizacji).

W scenariuszu najbardziej prawdopodobnym założono, że:

- udział wszystkich pozostałych dostępnych leków biologicznych będzie równy i będzie wynosił 23,5% niezależnie od linii leczenia – patrz tabela 7.
- liczebność populacji leczonej odpowiada średnim szacunkom (patrz rozdział 3.1.2)

W scenariuszu minimalnym założono, że:

- udział certolizumabu jest na poziomie sprzedaży golimumabu w rynku pacjentów włączonych do programu ZZSK w okresie od stycznia do grudnia 2014 roku. W scenariuszu założono, że pozostałe leki (adalimumab, etanercept i golimumab) dzielą pozostały rynek równo między siebie (niezależnie od linii leczenia) – patrz tabela 7.
- liczebność populacji leczonej odpowiada minimalnym szacunkom (patrz rozdział 3.1.2)

W scenariuszu maksymalnym założono, że:

- udział golimumabu w grupie nowych pacjentów pozostaje na obecnym poziomie, a udział certolizumabu odpowiada udziałowi etanerceptu, który jest wyższy od udziału adalimumabu proporcjonalnie do obecnej sytuacji na rynku – patrz tabela 7.
- liczebność populacji leczonej odpowiada maksymalnym szacunkom (patrz rozdział 3.1.2)

Tabela 14. Założenia scenariuszy.

Zmienna testowana	Scenariusze obecne			Scenariusze nowe			Uzasadnienie zmienności
	najbardziej prawdopodobny	minimalny	maksymalny	najbardziej prawdopodobny	minimalny	maksymalny	
Przyrost liczby pacjentów aktywnie leczonych w programie ZZSK	17	9	23	17	9	23	Mediana (sc. najbardziej prawdopodobny), 1 kwartył (sc. minimalny) i 3 kwartył (sc. maksymalny) przyrostu liczby pacjentów aktywnie leczonych w programie ZZSK; tab. 3, aneks 1
Liczebność pacjentów kwalifikowanych do programu ZZSK w każdym miesiącu	36	27	42	36	27	42	Mediana (sc. najbardziej prawdopodobny), 1 kwartył (sc. minimalny) i 3 kwartył (sc. maksymalny) przyrostu liczby pacjentów odnotowanych w programie ZZSK; aneks 1
Odsetek nowych pacjentów przerywających udział w programie	1,76	2,18	1,30	1,76	2,18	1,30	Mediana (sc. najbardziej prawdopodobny), 1 kwartył (sc. maksymalny) i 3 kwartył (sc. minimalny) odsetka pacjentów przerywających udział w programie ZZSK; aneks 1
Podział rynku leków biologicznych – pacjenci włączeni do programu przed horyzontem analizy			ADA: 41,0% CZP: 0,0% ETA: 49,0% IFX: 6,0% GOL: 4,0%				Udział leków w programie lekowym ZZSK opublikowany w Analizie Weryfikacyjnej wnioskowanego preparatu (2014, NFZ), ¹² opis rozdział 3.4
Podział rynku leków biologicznych – pacjenci włączeni do programu w horyzoncie analizy (tzw. „nowi” pacjenci)		ADA: 41,0% CZP: 0,0% ETA: 49,0% IFX: 6,0% GOL: 4,0%		ADA: 23,5% CZP: 23,5% ETA: 23,5% IFX: 6,0% GOL: 23,5%	ADA: 26,1% CZP: 15,6% ETA: 26,1% IFX: 6,0% GOL: 26,1%	ADA: 23,1% CZP: 27,6% ETA: 27,6% IFX: 6,0% GOL: 15,6%	Założenia arbitralne, opis rozdziału 3,4 i 3.6 (powyżej tabeli)
Sposób podania infliksymabu	wszystkie podania w ramach hospitalizacji jednodniowej	1 podanie w ramach hospitalizacji jednodniowej, kolejne ambulatoryjnie	wszystkie podania w ramach hospitalizacji jednodniowej	wszystkie podania w ramach hospitalizacji jednodniowej	1 podanie w ramach hospitalizacji jednodniowej, kolejne ambulatoryjnie	wszystkie podania w ramach hospitalizacji jednodniowej	Opis rozdział 3.5.3

3.7 Dyskontowanie

Zgodnie z wytycznymi AOTM, nie dyskontowano ani efektów, ani kosztów.

3.8 Analiza uwzględniająca instrumenty podziału ryzyka

Dla każdego z nowych scenariuszy przedstawiono wariant analizy uwzględniający proponowany przez podmiot odpowiedzialny instrument podziału ryzyka.

4 Wyniki

4.1 Szacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii

Szacowanie aktualnych rocznych wydatków NFZ ponoszonych na leczenie całej populacji objętej wnioskiem jest trudne ze względu na brak raportów NFZ dotyczących kosztów leczenia zdefiniowanej subpopulacji ZZSK w Polsce. Analizę wydatków NFZ ponoszonych na leczenie zdefiniowanej subpopulacji ZZSK utrudnia dodatkowo różnorodność procedur terapeutycznych stosowanych i refundowanych w ramach budżetu NFZ (świadczenia szpitalne, ambulatoryjne, programy lekowe, rehabilitacja, POZ, leczenie uzrowiskowe etc.).

W związku z powyższym, szacowanie aktualnych rocznych wydatków NFZ ograniczono do oszacowania:

- kosztów refundacji leczenia biologicznego we wnioskowanym wskazaniu;
- kosztów hospitalizacji związanej z ZZSK.

Koszt refundacji leczenia biologicznego we wnioskowanym wskazaniu

Leczenie biologiczne w populacji chorych w stanie klinicznym wskazanym we wniosku jest aktualnie finansowane w ramach programu lekowego B.36 (tj. leczenie inhibitorami TNF alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M 45)). Aktualne wydatki na leczenie biologiczne pacjentów z ZZSK (tj. wydatki uwzględniające koszt nabycia substancji czynnej, koszt podania leku oraz koszt monitorowania leczenia) w ujęciu rocznym (od stycznia do grudnia 2015 roku) wyceniono w oparciu o wielkość kontraktów NFZ na rok 2015 – patrz tabela poniżej, aneks 4.

Tabela 15. Aktualny roczny koszt refundacji leczenia biologicznego we wnioskowanym wskazaniu.

Sumaryczna kwota kontraktu dla B.36 (zł)	
program	leki w programie
2 857 550,63	66 370 578,03
sumaryczna kwota kontraktów	69 228 128,66

Koszt hospitalizacji związanej z ZZSK

Zaostrzenia ZZSK wymagające hospitalizacji rozliczane są w ramach 2 grup JGP (Jednorodnych Grup Pacjentów):

- H87C - choroby zapalne stawów i tkanki łącznej < 4 dni;
- H87D – choroby zapalne stawów i tkanki łącznej > 3 dni.

Analizując dane JGP koszt hospitalizacji z powodu ZZSK w 2014 roku wyniósł 6 600 717,97 zł – patrz tabela poniżej

Tabela 16. Koszt hospitalizacji z powodu zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK).

Procedura	Hospitalizacje z powodu M45	średnia wartość hospitalizacji (zł)	Całkowity koszt (zł)
H87C – Choroby zapalne stawów i tkanki łącznej < 4 dni	240*	1273,15	305 556,00
H87D – Choroby zapalne stawów i tkanki łącznej > 3 dni	1759	3578,83	6 295 161,97
Całkowity koszt hospitalizacji z powodu ZZSK w 2014 roku			6 600 717,97

* brak danych za okres od stycznia do kwietnia 2014.

Koszt refundacji certolizumabu we wnioskowanym wskazaniu

Ponieważ preparat Cimzia® nie jest obecnie refundowany w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, koszty aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie preparatem Cimzia® pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku wynoszą 0 zł.

4.2 Scenariusz obecny

Ze względu na fakt, że założenia analizy scenariuszowej (patrz tabela 5 i 14) zakładają różną liczebność populacji objętej leczeniem, każdemu ze scenariuszy nowych odpowiada inny scenariusz obecny. Oszacowane roczne koszty terapii przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 17. Wyniki analizy wpływu na budżet – scenariusz obecny.

Kategoria kosztów	I rok	II rok
Scenariusz obecny najbardziej prawdopodobny		
Adalimumab	41 663 638	46 148 078

Certolizumab pegol w terapii ZZSK – analiza wpływu na budżet

Kategoria kosztów	I rok	II rok
• koszt leku	41 658 567	46 134 916
• koszt podania leczenia	5 070	13 162
Certolizumab pegol	0	0
• koszt leku	0	0
• koszt podania leczenia	0	0
Etanercept	45 860 049	50 796 880
• koszt leku	45 853 990	50 781 150
• koszt podania leczenia	6 060	15 730
Infliximab	3 708 260	4 211 079
• koszt leku	3 355 068	3 809 996
• koszt podania leczenia	353 192	401 083
Golimumab	3 158 153	3 498 243
• koszt leku	3 157 658	3 496 959
• koszt podania leczenia	495	1 284
Suma	94 390 100	104 654 279
Scenariusz obecny minimalny		
Adalimumab	35 079 544	37 455 297
• koszt leku	35 075 702	37 445 533
• koszt podania leczenia	3 842	9 764
Certolizumab pegol	0	0
• koszt leku	0	0
• koszt podania leczenia	0	0
Etanercept	38 612 757	41 228 332
• koszt leku	38 608 166	41 216 662
• koszt podania leczenia	4 591	11 669
Infliximab	2 887 483	3 157 975
• koszt leku	2 819 556	3 080 900
• koszt podania leczenia	67 927	77 074
Golimumab	2 659 061	2 839 269
• koszt leku	2 658 687	2 838 316
• koszt podania leczenia	375	953
Suma	79 238 845	84 680 873
Scenariusz obecny maksymalny		
Adalimumab	46 601 664	52 667 755
• koszt leku	46 595 717	52 651 953
• koszt podania leczenia	5 947	15 803
Certolizumab pegol	0	0
• koszt leku	0	0
• koszt podania leczenia	0	0
Etanercept	51 295 466	57 973 402
• koszt leku	51 288 358	57 954 516
• koszt podania leczenia	7 108	18 886
Infliximab	4 151 562	4 816 749

Kategoria kosztów	I rok	II rok
• koszt leku	3 756 148	4 357 979
• koszt podania leczenia	395 414	458 770
Golimumab	3 532 467	3 992 482
• koszt leku	3 531 887	3 990 941
• koszt podania leczenia	580	1 542
Suma	105 581 159	119 450 389

4.3 Scenariusz najbardziej prawdopodobny

4.3.1 Analiza bez RSS

Łączny koszt stosowania certolizumabu w ramach wnioskowanego programu lekowego (koszt substancji czynnej i podania) oszacowano w scenariuszu najbardziej prawdopodobnym na [REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 18. Wyniki analizy wpływu na budżet – scenariusz nowy najbardziej prawdopodobny vs scenariusz obecny (analiza bez RSS).

Kategoria kosztów	I rok	II rok
Scenariusz nowy najbardziej prawdopodobny		
Adalimumab	39 434 080	40 360 579
• koszt leku	39 431 174	40 353 035
• koszt podania leczenia	2 906	7 544
Certolizumab pegol	[REDACTED]	[REDACTED]
• koszt leku	[REDACTED]	[REDACTED]
• koszt podania leczenia	[REDACTED]	[REDACTED]
Etanercept	42 867 664	43 029 228
• koszt leku	42 864 758	43 021 684
• koszt podania leczenia	2 906	7 544
Infliximab	3 708 260	4 211 079
• koszt leku	3 355 068	3 809 996
• koszt podania leczenia	353 192	401 083
Golimumab	5 088 880	8 510 035
• koszt leku	5 085 974	8 502 492
• koszt podania leczenia	2 906	7 544
Suma	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Certolizumab pegol w terapii ZZSK – analiza wpływu na budżet

Kategoria kosztów	I rok	II rok
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
• [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
• [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Etanercept	36 061 679	36 061 271
• koszt leku	36 577 230	36 055 047
• koszt podania leczenia	2 449	6 224
Infliximab	2 887 483	3 157 975
• koszt leku	2 819 556	3 080 900
• koszt podania leczenia	67 927	77 074
Golimumab	4 319 651	7 059 652
• koszt leku	4 317 202	7 053 428
• koszt podania leczenia	2 449	6 224
Suma	79 065 538	84 240 413
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
• [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
• [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
• [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
• [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
• [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
• [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
• [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
• [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

4.4.2 Analiza z RSS

Łączny koszt stosowania certolizumabu w ramach wnioskowanego programu lekowego (koszt substancji czynnej i podania) oszacowano w scenariuszu minimalnym [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 21. Wyniki analizy wpływu na budżet – scenariusz nowy minimalny vs scenariusz obecny (analiza z RSS).

Kategoria kosztów	I rok	II rok
Scenariusz nowy minimalny		
Adalimumab	33 644 539	33 808 238
• koszt leku	33 642 090	33 802 014
• koszt podania leczenia	2 449	6 224
Etanercept	36 579 679	36 061 271
• koszt leku	36 577 230	36 055 047
• koszt podania leczenia	2 449	6 224
Infliximab	2 887 483	3 157 975
• koszt leku	2 819 556	3 080 900
• koszt podania leczenia	67 927	77 074
Golimumab	4 319 651	7 059 652
• koszt leku	4 317 202	7 053 428
• koszt podania leczenia	2 449	6 224
Suma		

4.5 Scenariusz maksymalny

4.5.1 Analiza bez RSS

Łączny koszt stosowania certolizumabu w ramach wnioskowanego programu lekowego (koszt substancji czynnej i podania) oszacowano w scenariuszu maksymalnym [REDACTED]

Tabela 22. Wyniki analizy wpływu na budżet – scenariusz nowy maksymalny vs scenariusz obecny (analiza bez RSS).

Kategoria kosztów	I rok	II rok
Scenariusz nowy maksymalny		
Adalimumab	43 930 604	45 570 611
• koszt leku	43 927 249	45 561 697
• koszt podania leczenia	3 355	8 914
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
• [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
• [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Etanercept	48 355 159	50 160 856
• koszt leku	48 351 150	50 150 203
• koszt podania leczenia	4 009	10 653
Infliximab	4 151 562	4 816 749
• koszt leku	3 756 148	4 357 979
• koszt podania leczenia	395 414	458 770
Golimumab	4 879 180	7 570 769
• koszt leku	4 876 918	7 564 758
• koszt podania leczenia	2 262	6 011
Suma	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
• [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
• [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
• [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
• [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
• [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
• [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
• [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
• [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Kategoria kosztów	I rok	II rok
• [redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
• [redacted]	[redacted]	[redacted]
• [redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

4.5.2 Analiza z RSS

Łączny koszt stosowania certolizumabu w ramach wnioskowanego programu lekowego (koszt substancji czynnej i podania) oszacowano w scenariuszu maksymalnym na [redacted]

Tabela 23. Wyniki analizy wpływu na budżet – scenariusz nowy maksymalny vs scenariusz obecny (analiza z RSS).

Kategoria kosztów	I rok	II rok
Scenariusz nowy maksymalny		
Adalimumab	43 930 604	45 570 611
• koszt leku	43 927 249	45 561 697
• koszt podania leczenia	3 355	8 914
Certolizumab pegol	[redacted]	[redacted]
• [redacted]	[redacted]	[redacted]
• [redacted]	[redacted]	[redacted]
Etanercept	48 355 159	50 160 856
• koszt leku	48 351 150	50 150 203
• koszt podania leczenia	4 009	10 653
Infliximab	4 151 562	4 816 749
• koszt leku	3 756 148	4 357 979
• koszt podania leczenia	395 414	458 770
Golimumab	4 879 180	7 570 769
• koszt leku	4 876 918	7 564 758
• koszt podania leczenia	2 262	6 011
Suma	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
• [redacted]	[redacted]	[redacted]
• [redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
• [redacted]	[redacted]	[redacted]

Certolizumab pegol w terapii ZZSK – analiza wpływu na budżet

Kategoria kosztów	I rok	II rok
• [redacted]	[redacted]	[redacted]
• [redacted]	[redacted]	[redacted]
• [redacted]	[redacted]	[redacted]
• [redacted]	[redacted]	[redacted]
• [redacted]	[redacted]	[redacted]
• [redacted]	[redacted]	[redacted]
• [redacted]	[redacted]	[redacted]
• [redacted]	[redacted]	[redacted]
• [redacted]	[redacted]	[redacted]
• [redacted]	[redacted]	[redacted]
• [redacted]	[redacted]	[redacted]

5 Podsumowanie i wnioski

W niniejszym dokumencie przedstawiono analizę wpływu na budżet NFZ zastosowania certolizumabu w terapii dorosłych z aktywną i postępującą postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa. Koszty wprowadzenia certolizumabu do programu lekowego porównano z kosztami użycia adalimumabu, etanerceptu, infliksymabu i golimumabu. W analizie szacowano koszty leków oraz koszty podania leczenia. Analizę wykonano z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), przyjmując dwuletni horyzont analizy.

Przedstawiona analiza została wykonana w oparciu o dane kosztowe i zużycie zasobów powiązane z procedurami NFZ realizowanymi w ramach obecnie prowadzonego programu lekowego leczenia pacjentów z ZZSK. Koszt komparatorów oszacowano w oparciu o dane sprzedażowe DGL oraz w przypadku certolizumabu w oparciu o dane MZ (analiza bez RSS) i informacje wnioskodawcy (analiza z RSS). Szacowanie liczebności populacji objętej leczeniem oraz struktury rynku wykonano wykorzystując dostępne dane z rejestru pacjentów leczonych lekami biologicznymi w chorobach reumatycznych (dane na podstawie protokołów z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych) oraz publikację Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego. Przyjęto, że średnia masa ciała pacjentów z ZZSK wynosi 68,4 kg.

Do ograniczeń analizy należy brak wiarygodnych przesłanek do szacowania rozwoju rynku leków oraz niepewność dotycząca liczebności populacji leczonej w kolejnych latach (założono stały wzrost tej liczby zgodnie z obecnym trendem, niemniej wymagać to będzie wzrostu środków przeznaczonych na ten program lekowy, co zgodnie z doniesieniami Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego stanowi obecnie poważny problem). Oba ograniczenia (liczebność docelowej populacji oraz rozwój rynku leków biologicznych stosowanych w programie) były przedmiotem analizy scenariuszowej.

Dla scenariusza **najbardziej prawdopodobnego**, wprowadzenie finansowania certolizumabu w ramach wnioskowanego programu lekowego [REDACTED]

Dla scenariusza **minimalnego**, wprowadzenie finansowania certolizumabu w ramach wnioskowanego programu lekowego [REDACTED]

Dla scenariusza **maksymalnego**, wprowadzenie finansowania certolizumabu w ramach wnioskowanego programu lekowego [REDACTED]

Podsumowując, analiza wykazała, że wprowadzenie programu lekowego „Leczenie certolizumabem pacjentów z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD10: M45)” [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Aneks 1. Liczebność populacji w oparciu o protokoły z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych

Tabela 24. Pacjenci kwalifikowani do leczenia i pacjenci odnotowani w programie ZZSK.

Data	Protokół	ZZSK I (kwalifikacja pozytywna)	ZZSK II (zmiana na kolejny rzut)	Liczba pacjentów odnotowana w programie ZZSK
13.11	58	22	2	1765
13.12	59	44	5	1802
14.01	60	38	3	1829
14.02	61	25	4	1858
14.03	62	32	6	1893
14.04	63	36	8	1928
14.05	64	27	2	1949
14.06	65	36	3	1991
14.07	66	36	3	2030
14.08	67	42	1	2061
14.09	68	24	6	2095
14.10	69	23	4	2131
14.11	70	52	2	2187
14.12	71	42	7	2218
15.01	72	35	4	2259
15.02	73	42	3	2292
15.03	74	27	2	2331
15.04	75	40	6	2351
27.05	76	28	2	2 404
17.06	77	52	6	2 436
15.07	78	39	3	2 476
	Kwartyl 1	27	2	
	Kwartyl 3	42	6	niewykorzystywane do dalszych obliczeń
	Mediana	36	3	

Tabela 25. Liczba pacjentów w programach dla chorób reumatycznych oraz w programie dla ZZSK.

Data	Protokół	Liczba pacjentów leczonych w programach chorób reumatycznych	Liczba pacjentów odnotowana w programach chorób reumatycznych	Liczba pacjentów aktywnie leczonych w programie ŁZS	Udział pacjentów przerywających leczenie
13.11	58	4749	7572	1107	1,63%
13.12	59	4855	7722	1133	2,08%
14.01	60	4849	7814	1135	3,44%

Certolizumab pegol w terapii ZZSK – analiza wpływu na budżet

Data	Protokół	Liczba pacjentów leczonych w programach chorób reumatycznych	Liczba pacjentów odnotowana w programach chorób reumatycznych	Liczba pacjentów aktywnie leczonych w programie ŁZS	Udział pacjentów przerywających leczenie
14.02	61	4874	7915	1144	1,76%
14.03	62	4990	8039	1175	0,61%
14.04	63	5082	8195	1196	1,96%
14.05	64	5134	8278	1209	1,34%
14.06	65	5200	8393	1234	1,16%
14.07	66	5255	8504	1254	1,54%
14.08	67	5305	8607	1270	2,15%
14.09	68	5339	8749	1278	1,73%
14.10	69	5391	8870	1295	0,78%
14.11	70	5470	9032	1325	1,85%
14.12	71	5492	9145	1332	3,17%
15.01	72	5501	9269	1341	2,25%
15.02	73	5546	9390	1354	2,39%
15.03	74	5610	9523	1373	0,74%
15.04	75	5690	9634	1389	2,18%
27.05	76	5853	9798	1436	-1,22%
17.06	77	5914	9890	1457	2,58%
15.07	78	5985	10014	1480	1,30%
Kwartyl 1					1,30%
Kwartyl 3		niewykorzystywane do dalszych obliczeń			2,18%
Mediana					1,76%

Aneks 2. Masa ciała pacjentów biorących udział w zidentyfikowanych badaniach klinicznych

Tabela 26. Masa ciała pacjentów z ZZSK

Badanie	Liczebność populacji	Średnia masa	SD	Waga liczebności populacji
Huang 2013 (adalimumab)	229	63,3	12,4	0,42
Huang 2013 (placebo)	115	65,4	13,2	0,21
Van der Heijde 2006 (etanercept)	155	76,6	13,5	0,28
Van der Heijde 2006 (placebo)	51	73,3	13,3	0,09
Średnia ważona (masa ciała pacjentów)		68,4	Mediana SD	13,3

Aneks 3. Cena punktu świadczenia w poszczególnych województwach w szpitalach o najwyższej wartości umowy.

Tabela 27. Raportowane umowy o największej wartości w zakresie programu lekowego ZZSK w każdym województwie (po jednej umowie o największej wartości z każdego województwa) – średnia cena punktu świadczenia.

Oddział wojewódzki NFZ	Szpital	Sumaryczna kwota umowy	Średnia cena punktu świadczenia (bez leków)
Dolnośląski	Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 1 we Wrocławiu	116 064,00	52,00
Kujawsko-Pomorski	Szpital Uniwersytecki nr 2 im. dr Jana Bizuela w Bydgoszczy	166 712,00	52,00
Lubelski	Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 1 w Lublinie	45 239,56	52,00
Lubuski	Wielospecjalistyczny Szpital Wojewódzki w Gorzowie Wlkp. sp. z o.o.	1 872,00	52,00
Łódzki	Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. M. Kopernika w Łodzi	142 324,00	52,00
Małopolski	Uniwersyteckie Lecznictwo Szpitalne	69 472,00	52,00
Mazowiecki	Wojskowy Instytut Medyczny	117 555,00	51,00
Opolski	Szpital Wojewódzki	23 566,00	52,00
Podkarpacki	Szpital Wojewódzki nr 2 im. św. Jadwigi Królowej w Rzeszowie	39 728,00	52,00
Podlaski	Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Białymstoku	57 772,00	52,00
Pomorski	Uniwersyteckie Centrum Kliniczne	8 164,00	52,00
Śląski	Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny im. Andrzeja Mieleckiego Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach	115 076,00	52,00
Świętokrzyski	Wojewódzki Szpital Zespolony w Kielcach	30 576,00	52,00
Warmińsko-Mazurski	Wojewódzki Szpital Zespolony w Elblągu	3 900,00	52,00
Wielkopolski	Szpital Kliniczny im. Heliodora Święcickiego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu	142 272,00	52,00
Zachodniopomorski	Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 1 im. prof. Tadeusza Sokołowskiego PUM	26 364,00	52,00
Mediana ceny punktu świadczenia			52,00

Aneks 4. Oszacowanie aktualnych kosztów leczenia biologicznego we wnioskowanym wskazaniu

Tabela 28. Sumaryczne kwoty kontraktów dla programu B.36 przeznaczona na leczenie ZZSK w 2015 roku.

Nazwa świadczeniodawcy	Miasto	Sumaryczna kwota kontraktu dla B.36 [PLN]	
		program	leki w programie
<i>województwo dolnośląskie</i>			
Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Jana Mikulicza-Radeckiego we Wrocławiu	Wrocław-Krzyki	116 064,00	2 317 753,00
4 Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej we Wrocławiu	Wrocław-Krzyki	69 680,00	2 740 768,00
Dolnośląski Szpital Specjalistyczny im. T. Marciniaka - Centrum Medycyny Ratunkowej	Wrocław	21 164,00	351 747,00
Samodzielny Publiczny Zespół Opieki Zdrowotnej w Świdnicy	Świdnica	32 812,00	574 104,00
Uzdrowisko Świeradów - Czerniawa spółka z ograniczoną odpowiedzialnością - grupa PGU	Świeradów Zdrój	16 276,00	268 303,00
<i>województwo kujawsko-pomorskie</i>			
Szpital Uniwersytecki nr 2 im. dr Jana Bizuela w Bydgoszczy	Bydgoszcz	166 712,00	4 258 541,00
Wojewódzki Szpital Zespolony im. L. Rydygiera w Toruniu	Toruń	23 504,00	400 000,00
SPZOZ 10 Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką	Bydgoszcz	20 800,00	580 000,00
<i>województwo lubelskie</i>			
Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Nr 4 w Lublinie	Lublin	45 239,56	937 625,00
<i>województwo lubuskie</i>			
Wielospecjalistyczny Szpital Wojewódzki w Gorzowie Wlkp. spółka z ograniczoną odpowiedzialnością	Gorzów Wielkopolski	1 872,00	19 362,00
Wielospecjalistyczny Szpital w Nowej Soli	Nowa Sól	23 036,00	516 345,00
<i>województwo łódzkie</i>			
Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. M. Kopernika w Łodzi	Łódź-Górna	142 324,00	2 835 368,00
Szpital Wojewódzki im. Prymasa Kardynała Stefana Wyszyńskiego w Sieradzu	Sieradz	52 416,00	449 940,00
Szpital Powiatowy w Radomsku	Radomsko	35 360,00	454 813,00
Samodzielny Szpital Wojewódzki im. Mikołaja Kopernika w Piotrkowie Trybunalskim	Piotrków Trybunalski	12 480,00	282 528,00
<i>województwo małopolskie</i>			
Uniwersyteckie Lecznictwo Szpitalne	Kraków-Śródmieście	69 472,00	1 391 852,00
Szpital Specjalistyczny im. J.Dietla w Krakowie - lecznictwo szpitalne	Kraków	232 544,00	5 683 269,00
Szpital	Sucha Beskidzka	59 436,00	943 564,00
Szpital Powiatowy im. L.Rydygiera	Brzesko	25 220,00	715 058,00
<i>województwo mazowieckie</i>			
Wojskowy Instytut Medyczny	Warszawa	117 555,00	2 801 031,38
Centralny Szpital Kliniczny MSW w Warszawie	Warszawa	17 313,07	397 455,60
Instytut Reumatologii im. prof. dr hab. med. Eleonory Reicher	Warszawa	335 886,00	7 294 314,00

Certolizumab pegol w terapii ZZSK – analiza wpływu na budżet

Nazwa świadczeniodawcy	Miasto	Sumaryczna kwota kontraktu dla B.36 [PLN]	
		program	leki w programie
Mazowiecki Szpital Specjalistyczny spółka z ograniczoną odpowiedzialnością	Radom	9 078,00	335 608,00
<i>województwo opolskie</i>			
Stobrawskie Centrum Medyczne spółka z ograniczoną odpowiedzialnością z siedzibą w Kup	Kup	23 556,00	509 308,00
<i>województwo podkarpackie</i>			
Szpital Wojewódzki nr 2 im. św. Jadwigi Królowej w Rzeszowie	Rzeszów	39 728,00	651 454,00
Szpital Specjalistyczny w Brzozowie Podkarpacki Ośrodek Onkologiczny im. ks. B. Markiewicza	Brzozów	10 452,00	354 624,00
Wojewódzki Szpital Podkarpacki im. Jana Pawła II w Krośnie	Krosno	19 396,00	1 043 074,00
Wojewódzki Szpital im. Zofii z Zamoyskich Tarnowskiej w Tarnobrzegu	Tarnobrzeg	16 484,00	463 284,00
Wojewódzki Szpital im. św. Ojca Pio w Przemyślu	Przemyśl	23 868,00	540 188,00
Centrum Opieki Medycznej w Jarosławiu	Jarosław	8 164,00	132 117,00
SANUS Szpital Specjalistyczny sp. z o.o.	Stalowa Wola	26 468,00	595 374,00
<i>województwo podlaskie</i>			
Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Białymstoku	Białystok	57 772,00	2 504 961,05
Szpital Wojewódzki im. dr. Ludwika Rydygiera w Suwałkach	Suwałki	1 040,00	18 675,00
<i>województwo pomorskie</i>			
Uniwersyteckie Centrum Kliniczne	Gdańsk	8 164,00	190 139,00
Wojewódzki Zespół Reumatologiczny im. dr. Jadwigi Titz-Kosko w Sopocie	Sopot	87 464,00	2 075 281,00
Szpital Specjalistyczny w Kościerzynie spółka z ograniczoną odpowiedzialnością	Kościerzyn	31 148,00	495 141,00
Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej "MEDICA" s.c.	Słupsk	1 683,00	120 060,00
<i>województwo śląskie</i>			
SP Szpital Kliniczny nr 7 Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach Górnośląskie Centrum Medyczne im. prof. Leszka Gieca	Katowice	115 076,00	2 926 621,00
Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. N.M.P.	Częstochowa	4 784,00	241 305,00
Szpital Specjalistyczny nr 1 w Bytomiu	Bytom	27 560,00	567 202,00
Śląskie Centrum Reumatologii, Rehabilitacji i Zapobiegania Niepełnosprawności im. gen. Jerzego Ziętka w Ustroniu spółka z ograniczoną odpowiedzialnością	Ustroń	159 900,00	3 782 184,00
Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej Zespół Szpitali Miejskich w Chorzowie	Chorzów	14 456,00	316 276,00
Szpital Murcki spółka z ograniczoną odpowiedzialnością	Katowice	73 008,00	1 880 678,00
Wojewódzki Szpital Specjalistyczny nr 5 im. św. Barbary w Sosnowcu	Sosnowiec	49 192,00	475 392,00
Uzdrowisko Goczałkowice-Zdrój Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością	Goczałkowice-Zdrój	1 820,00	45 112,00
<i>województwo świętokrzyskie</i>			
Zespół Opieki Zdrowotnej w Końskich	Końskie	30 576,00	702 698,00
Szpital Specjalistyczny Ducha Świętego w Sandomierzu	Sandomierz	12 116,00	177 348,00
Zespół Opieki Zdrowotnej we Włoszczowie	Włoszczowa	44 564,00	964 421,00
Powiatowy Zakład Opieki Zdrowotnej	Starachowice	7 852,00	457 254,00

Nazwa świadczeniodawcy	Miasto	Sumaryczna kwota kontraktu dla B.36 [PLN]	
		program	leki w programie
<i>województwo warmińsko-mazurskie</i>			
Wojewódzki Szpital Zespolony w Elblągu	Elbląg	3 900,00	94 500,00
Miejski Szpital Zespolony w Olsztynie	Olsztyn	29 380,00	991 500,00
<i>województwo wielkopolskie</i>			
Ortopedyczno-Rehabilitacyjny Szpital Kliniczny im. Wiktora Degi Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego	Poznań-Wilda	142 272,00	2 764 927,00
Szpital Specjalistyczny w Pile im. Stanisława Staszica	Piła	2 028,00	45 600,00
Poznański Ośrodek Reumatologiczny SP Specjalistyczny ZOZ	Śrem	47 320,00	1 001 342,00
Wielospecjalistyczny Szpital Miejski im. Józefa Strusia z zakładem opiekuńczo-leczniczym. Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej z siedzibą w Poznaniu przy ul. Szwajcarskiej 3	Poznań-Nowe Miasto	43 368,00	1 452 037,00
Samodzielny Publiczny Zespół Opieki Zdrowotnej w Kościanie	Kościan	9 412,00	278 649,00
Wojewódzki Szpital Zespolony w Lesznie	Leszno	4 004,00	87 674,00
<i>województwo zachodniopomorskie</i>			
Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 1 im. prof. Tadeusza Sokołowskiego PUM	Szczecin	26 364,00	620 008,00
Samodzielny Publiczny Wojewódzki Szpital Zespolony	Szczecin	6 968,00	254 821,00
Sumaryczna kwota kontraktów		2 857 550,63	66 370 578,03
Całkowita kwota kontraktów dla program B.36 przeznaczona na leczenie ZZSK w 2015 roku		69 228 128,66	

Aneks 5. Algorytm obliczania udziału sprzedaży golimumabu w grupie pacjentów rozpoczynających terapię ZZSK w okresie od marca do grudnia 2014 roku

Tabela 29. Parametry wykorzystane na potrzeby oszacowania

Parametr	Opis	Wartość
u	rzeczywisty udział golimumabu w rynku sprzedaży leków biologicznych w analizowanym wskazaniu	4%
a	mediana miesięcznej liczebności pacjentów kwalifikowanych do program ZZSK	39
k	mediana odsetka "nowych" pacjentów przerywających udział w programie	1,76%
b	1-k = liczba nowych pacjentów pozostająca w programie	98,24%
m	pacjenci leczeni w programie ZZSK w marcu 2014 roku – patrz arkusz "populacja" w modelu BIA	1329
n	pacjenci leczeni w programie ZZSK w grudniu 2014 roku – patrz arkusz "populacja" w modelu BIA	1482

Tabela 30. Algorytm obliczania udziału sprzedaży golimumabu w grupie pacjentów rozpoczynających terapię ZZSK w okresie od marca do grudnia 2014 roku.

Parametr	formuła	wynik
średnia liczba pacjentów leczonych między marcem a grudniem 2014 (A)	$A = (m+n)/2$	1406
średnia liczba pacjentów leczonych golimumabem na przestrzeni 10 m-cy (tj. marzec - grudzień 2014) gwarantująca 4% udział golimumabu w rynku sprzedaży (B)	$B = 4\% * 1397$	56
liczba pacjentów włączanych do programu w okresie od marca do grudnia 2014 roku pomniejszona o odsetek pacjentów odchodzących z tego program (C)	$a_n = \text{pacjenci włączany do program w n-tym miesiącu};$ $a_1 = a;$ $a_2 = a_1b + a = ab + a;$ $a_3 = a_2b + a = ab^2 + ab + a;$... $a_n = a_{n-1}b + a = a(1 + b + b^2 + \dots + b^{n-1}) = a*(1 - b^n)/(1 - b)$	360
udział sprzedaży golimumabu w grupie pacjentów rozpoczynających terapię ZZSK w okresie od marca do grudnia 2014 roku (D)	$C = a_1 + (a_2 - a_1) + (a_3 - a_2) + (a_4 - a_3) + \dots + (a_{10} - a_9) = a_{10} \rightarrow$ $C = a_{10} = a*(1 - b^{10})/(1 - b)$ $D = B/C$	15,6%

Aneks 6. Minimalne wymagania wobec analiz HTA

	Analiza wpływu na budżet	Rozdział	Komentarz
	Czy zawiera oszacowanie rocznej liczebności populacji:		
1	obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana,	3.1.1	
	docelowej, wskazanej we wniosku,	3.1.2	
	w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana?	3.1.3	
2	Czy zawiera oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, wydania decyzji o objęciu refundacją?	3.1.4	
3	Czy zawiera oszacowanie aktualnych rocznych wydatków środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje?	4.1	Obecnie certolizumab nie jest refundowany w analizowanym wskazaniu
4	Czy zawiera ilościową prognozę rocznych wydatków środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją?	4.2	scenariusze obecne – sytuacja bez pozytywnej decyzji o refundacji certolizumabu.
5	Czy zawiera ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją?	4.3, 4.4, 4.5	scenariusze nowe z wyszczególnieniem refundacji certolizumabu.
6	Czy zawiera oszacowanie dodatkowych wydatków środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami, o których mowa w pkt. 4 i 5, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii?	4.3, 4.4, 4.5	różnica pomiędzy scenariuszami obecnymi i nowymi.
7	Czy zawiera minimalny i maksymalny wariant oszacowania, o którym mowa w pkt. 6?	4.4, 4.5	Odpowiednio: scenariusz minimalny i maksymalny
8	Czy zawiera zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań?	3, aneks 1-5	
9	Czy zawiera wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu?	2	
10	Czy zawiera dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania oraz prognozy?	Tak	Dokument dostarczony w postaci odrębnego arkusza Excel.
11	Czy oszacowania i prognozy dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet (nie krótszy niż 2 lata)?	3.2	Założono 2-letni horyzont czasowy analizy.
12	Czy oszacowania oraz prognozy dokonano na podstawie oszacowań rocznej liczebności populacji?	tak	Oszacowania dokonano na podstawie danych z rejestru pacjentów leczonych lekami biologicznymi w chorobach reumatycznych. Przedstawiono wiarygodne oszacowanie rocznej liczebności populacji
13	Czy jeżeli nie jest możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań rocznej liczebności populacji analiza zawiera dodatkowy wariant, w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne?	nie dotyczy	
14	Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, to czy oszacowania i prognozy (pkt. 1-7), zostały przedstawione w następujących wariantach: z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka,	4.3, 4.4, 4.5	
	bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	4.3, 4.4, 4.5	
15	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analiza zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań	Nie dotyczy	

16	<p>ustawowych?</p> <p>Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikację do wspólnej, istniejącej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań ustawowych?</p>	2
17	<p>Ogólne adnotacje</p> <p>Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i racjonalizacyjna zawierają:</p> <p>dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiające jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,</p> <p>wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?</p>	<p>Piśmiennictwo</p> <p>Piśmiennictwo</p>

Spis tabel

Tabela 1. Problem decyzyjny zdefiniowano w schemacie PICO.....	10
Tabela 2. Liczebność populacji pacjentów objętych programami leczenia ŁZS, RZS, ZZSK oraz oszacowana liczebność populacji Nr-axSpA.....	16
Tabela 3. Liczebność populacji leczonych – szacunki oparte na danych z rejestru.....	18
Tabela 4. Liczebność populacji leczonych (I i II linia) – prognozy oparte na danych z rejestru.....	22
Tabela 5. Liczebności pacjentów rozpoczynających leczenie przed horyzontem i w horyzoncie analizy.....	23
Tabela 6. Prognoza liczebności populacji pacjentów, w której certolizumab pegol będzie stosowany przy założeniu pozytywnej decyzji refundacyjnej.....	24
Tabela 7. Zakładany udział poszczególnych leków w rynku – I i II linia.....	26
Tabela 8. Koszt pojedynczych dawek leków biologicznych stosowanych w nrAxSpA.....	28
Tabela 9. Koszt adalimumabu.....	28
Tabela 10. Koszt etanerceptu.....	29
Tabela 11. Koszt golimumabu.....	29
Tabela 12. Koszt infliksymabu.....	30
Tabela 13. Koszty jednostkowe związane z podaniem leków.....	30
Tabela 14. Założenia scenariuszy.....	33
Tabela 15. Aktualny roczny koszt refundacji leczenia biologicznego we wnioskowanym wskazaniu.....	35
Tabela 16. Koszt hospitalizacji z powodu zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK).....	36
Tabela 17. Wyniki analizy wpływu na budżet – scenariusz obecny.....	36
Tabela 18. Wyniki analizy wpływu na budżet – scenariusz nowy najbardziej prawdopodobny vs scenariusz obecny (analiza bez RSS).....	38
Tabela 19. Wyniki analizy wpływu na budżet – scenariusz nowy najbardziej prawdopodobny vs scenariusz obecny (analiza z RSS).....	39
Tabela 20. Wyniki analizy wpływu na budżet – scenariusz nowy minimalny vs scenariusz obecny (analiza bez RSS).....	40
Tabela 21. Wyniki analizy wpływu na budżet – scenariusz nowy minimalny vs scenariusz obecny (analiza z RSS).....	42
Tabela 22. Wyniki analizy wpływu na budżet – scenariusz nowy maksymalny vs scenariusz obecny (analiza bez RSS).....	43
Tabela 23. Wyniki analizy wpływu na budżet – scenariusz nowy maksymalny vs scenariusz obecny (analiza z RSS).....	44
Tabela 24. Pacjenci kwalifikowani do leczenia i pacjenci odnotowani w programie ZZSK.....	48
Tabela 25. Liczba pacjentów w programach dla chorób reumatycznych oraz w programie dla ZZSK.....	48
Tabela 26. Masa ciała pacjentów z ZZSK.....	50

Tabela 27. Raportowane umowy o największej wartości w zakresie programu lekowego ZZSK w każdym województwie (po jednej umowie o największej wartości z każdego województwa) – średnia cena punktu świadczenia.....	51
Tabela 28. Sumaryczne kwoty kontraktów dla programu B.36 przeznaczona na leczenie ZZSK w 2015 roku.	52
Tabela 29. Parametry wykorzystane na potrzeby oszacowania.....	55
Tabela 30. Algorytm obliczania udziału sprzedaży golimumabu w grupie pacjentów rozpoczynających terapię ZZSK w okresie od marca do grudnia 2014 roku.....	55

Spis rysunków

Rysunek 1. Liczba pacjentów leczonych w programach lekowych chorób reumatycznych – analiza danych z rejestru.....	17
Rysunek 2. Liczebność włączanych pacjentów do programu – szacunki oparte na danych z rejestru.....	20

Piśmiennictwo

- ¹ Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych, red. P. Gajewski, Kraków 2012.
- ² Hanova P et al. Incidence and prevalence of rheumatic diseases in a population based study in Czech Republic. (2004 EULAR conference abstract).
- ³ Erdesz S et al. Geographical distribution of Ankylosing Spondylitis in Russia. (2002 EULAR conference abstract)
- ⁴ Braun J, Bollow M, Remlinger G, Eggens U, Rudwaleit M, Distler A, Sieper J. Prevalence of spondylarthropathies in HLA-B27 positive and negative blond donors. *Arthritis Rheum.* 1998 Jan;41 (1):58-67.
- ⁵ McLeod C, Bagust A, Boland A, Dagenais P, Dickson R, Dundar Y, Hill RA, Jones A, Mujica Mota R, Walley T. Adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of ankylosing spondylitis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2007 Aug;11 (28):1-158, iii-iv.
- ⁶ Péntek M, Poór G, Wiland P, Olejárová M, Brzosko M, Codreanu C, Brodszky N, Gulácsi L. Biological therapy in inflammatory rheumatic diseases: issues in Central and Eastern European countries. *Eur J Health Econ.* 2014 May;15 Suppl 1:S35-43.
- ⁷ Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wydział Oceny Technologii Medycznych. Analiza Weryfikacyjna wniosku o objęcie refundacją i ustalenie ceny urzędowej ceny zbytu leków Enbrel (etanercept) w ramach programu lekowego „Leczenie etanerceptem świadczeniobiorców z ciężką aktywną postacią osiowej spodyloartropatii bez zmian radiologicznych z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia [dostęp 10.06.2015 r.].
- ⁸ Protokół Nr 78 z posiedzenia Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych dnia 15 lipca 2015 roku. Dostęp on-line: <http://www.nfz.gov.pl/dla-swadczeniodawcy/zespoly-koordynujace/reumatologia-protokoly-z-posiedzen,9.html>
- ⁹ <http://www.reumatologia.ptr.net.pl/?raport-leczenie-biologiczne-w-chorobach-reumatycznych-2013,123>
- ¹⁰ Stajszczyk Marcin. RAPORT. Leczenie biologiczne w chorobach reumatycznych w Polsce w 2013 roku. Dostęp on-line: <http://www.reumatologia.ptr.net.pl/?raport-leczenie-biologiczne-w-chorobach-reumatycznych-2013,123>
- ¹¹ <http://www.nfz.gov.pl/dla-swadczeniodawcy/zespoly-koordynujace/reumatologia-protokoly-z-posiedzen,9.html>

¹² Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wydział Oceny Technologii Medycznych. Analiza Weryfikacyjna wniosku o objęcie refundacją leku Cimzia (certolizumab pegol) we wskazaniu: ciężka, aktywna postać zeszywniejącego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK). Nr: AOTM-OT-4351-37/2014 . Dostęp on-line:

http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/276/AWA/276_AWA_OT-4351-37_Cimzia_ZZSK_SpA_2015.01.30.pdf

¹³ Informacje o wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN narastająco od początku roku do maja 2015 r. Dostęp on-line: <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6733.html>

¹⁴ Załącznik nr 1 do zarządzenia Nr 48/2015/DGL Prezesa NFZ z dnia 19 sierpnia 2015. Katalog świadczeń i zakresów – leczenie szpitalne – programy zdrowotne (lekowe).