



IGNORANTIA NOCET

Otezla[®] (apremilast) w leczeniu dorosłych chorych na aktywne łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS)

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Wersja 1.2

Wykonawca:

MAHTA Sp. z o.o.
ul. Rejtana 17/5
02 - 516 Warszawa
Tel. 22 542 41 54
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:

Celgene Europe Ltd

Warszawa, 26 września 2016

[Redacted text block]

[Redacted text block]

9 września 2016 r. analiza została zaktualizowana w związku z uwagami zawartymi w piśmie PLR.4600.1293.2016.3.MKR z dnia 19 sierpnia 2016 r. Pierwotnie analiza została zakończona 31 maja 2016 r.

Autorzy	Wykonywane zadania
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Koncepcja analizy; ⊗ Kontrola jakości
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Zdefiniowanie populacji; ⊗ Oszacowanie wielkości populacji docelowej; ⊗ Opracowanie możliwych scenariuszy; ⊗ Aspekty etyczne i społeczne; ⊗ Wnioski końcowe
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Zdefiniowanie populacji; ⊗ Oszacowanie wielkości populacji docelowej; ⊗ Ocena kosztów

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

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Celgene Europe Ltd, która finansowała pracę. Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	5
Streszczenie	6
1. Cel analizy wpływu na system ochrony zdrowia.....	12
2. Analiza wpływu na budżet	12
2.1. Metodyka analizy	12
2.2. Horyzont czasowy.....	13
2.3. Perspektywa	14
2.4. Scenariusze porównywane	14
2.5. Populacja	17
2.5.1. Populacja obejmująca wszystkich chorych, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana	18
2.5.2. Populacja docelowa, wskazana we wniosku.....	25
2.5.3. Populacja, w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana.....	26
2.5.4. Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją	26
2.5.5. Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją	27
2.6. Analiza kosztów	28
2.6.1. Koszt leków	29
2.6.2. Koszt podania leków.....	34
2.6.3. Koszt monitorowania	35
2.6.4. Koszt BSC.....	38
2.6.5. Całkowity koszt różniący	39
2.7. Podsumowanie danych wejściowych	40
2.8. Wydatki budżetowe w horyzoncie analizy	41

2.8.1. Aktualne wydatki budżetowe	41
2.8.2. Prognozowane wydatki budżetowe.....	42
3. Analiza wrażliwości	56
3.1. Analiza wartości skrajnych	56
3.2. Analiza scenariuszy	66
4. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych	70
5. Aspekty etyczne i społeczne	70
6. Założenia i ograniczenia	72
7. Podsumowanie i wnioski końcowe	73
8. Załączniki	75
8.1. Program lekowy leczenia łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M 07.3).....	75
8.2. Uzasadnienie finansowania wnioskowanej technologii w ramach nowej grupy limitowej.....	83
8.3. Liczba opakowań technologii wnioskowanej	84
8.4. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	84
8.5. Dopasowanie linii trendu	86
9. Spis tabel	87
10. Spis rysunków	90
11. Bibliografia.....	91

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ACR20	odsetek chorych, którzy uzyskali co najmniej 20% poprawy według kryteriów ACR
ADA	Adalimumab
anty-TNF	ang. <i>tumor necrosis factor inhibitor</i> – inhibitor czynnika martwicy nowotworów
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APR	Apremilast
BSC	ang. <i>best supportive care</i> – najlepsza terapia wspomagająca
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
DDD	ang. <i>defined daily dose</i> – zalecana dobową dawką
ETA	Etanercept
FE	ang. <i>fixed effect</i> – efekt stały
GOL	Golimumab
HAQ-DI	ang. <i>Health Assessment Questionnaire–Disability Index</i> – kwestionariusz oceny stanu zdrowia – wskaźnik dotyczący niepełnosprawności
INF	Inflixymab
i.v.	ang. <i>intravenous</i> – dożylny
LMPCh	leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby
ŁZS	łuszczycowe zapalenie stawów
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NMA	ang. <i>network meta-analysis</i> – metaanaliza sieciowa
PL	program lekowy
PsARC	ang. <i>Psoriatic Arthritis Response Criteria</i> – kryteria odpowiedzi łuszczycowego zapalenia stawów
RE	ang. <i>random effect</i> – efekt losowy
RMSE	ang. <i>root mean square error</i> – pierwiastek błędu średniokwadratowego
■	■
s.c.	ang. <i>subcutaneous</i> – podskórny
UCZ	urzędowa cena zbytu

Streszczenie

CEL I ZAKRES

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Otezla® (apremilast) w leczeniu dorosłych chorych z aktywnym łuszczycowym zapaleniem stawów (ŁZS), u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie co najmniej dwoma lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (LMPCh) i u których dalsze leczenie wyłącznie LMPCh nie jest rozważane, uprzednio nieleczonych lekami biologicznymi. W przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej zasadnym byłoby umieszczenie go w *Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (część A1 – *Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym*, zwana dalej *Listą apteczną*).

Dokument składa się z analizy wpływu na budżet, analizy wpływu na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz zestawienia aspektów etycznych i społecznych.

METODYKA

W analizie podstawowej porównano stosowanie apremilastu (APR) z komparatorem, wybranym zgodnie z *Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. Nr 122, poz. 696, dalej zwaną *Ustawą o refundacji*) oraz *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* (zwanym dalej *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*). W scenariuszu bazowym niniejszej analizy dokonano porównania terapii z wykorzystaniem apremilastu poprzedzającego linie leczenia z zastosowaniem

kolejno: inhibitora TNF-alfa adalimumabu (ADA), inhibitora TNF-alfa etanerceptu (ETA)¹ oraz najlepszej terapii wspomagającej (BSC, ang. *best supportive care*) z terapią w postaci linii leczenia z zastosowaniem kolejno: ADA, ETA oraz BSC. Na podstawie wskazania rejestracyjnego dla technologii wnioskowanej określono, że apremilast będzie stosowany po niepowodzeniu lub nietolerancji wcześniejszego standardowego leczenia z wykorzystaniem LMPCh, lecz przed leczeniem biologicznym, dostępnym w Polsce w ramach *Programu lekowego leczenia łuszczykowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M 07.3)*. Takie pozycjonowanie apremilastu w całej ścieżce leczenia ŁZS pozwala uznać za zasadne porównywanie ze sobą zaproponowanych sekwencji leczenia.

Zgodnie z uzasadnieniem przedstawionym w *Analizie klinicznej*, brak jest obecnie refundowanego lub nier refundowanego komparatora dla apremilastu. Wskazano w niej, iż apremilast stanowi dodatkową opcję terapeutyczną w aktualnie stosowanej ścieżce terapeutycznej, która może u części chorych odroczyć w czasie włączenie do leczenia biologicznego. Nie odstępując od tego założenia w ramach *Analizy klinicznej*, w związku z uwagami zawartymi w Piśmie Ministra Zdrowia PLR.4600.1293.2016.3.MKR z dnia 19 sierpnia 2016 r., przeprowadzono formalnie porównanie apremilastu z lekami biologicznymi oraz dokonano interpretacji wyników dla takich porównań. Niemniej *Analiza kliniczna* opiera się na podejściu, zgodnie z którym wnioskowanym miejscem stosowania apremilastu w schemacie terapeutycznym jest moment przed rozpoczęciem leczenia biologicznego.

Dodatkowym argumentem za tym, iż lek nie ma obecnie komparatora jest to, iż apremilast, będący inhibitorem fosfodiesterazy 4 (PDE4), jest lekiem innowacyjnym, którego mechanizm działania ukierunkowany jest nie na pojedynczy czynnik zapalny (jak to ma miejsce w przypadku leków biologicznych), a na przywrócenie równowagi pomiędzy czynnikami prozapalnymi oraz przeciwzapalnymi, poprzez oddziaływanie na redukcję ekspresji indukowalnej syntazy tlenu azotu, TNF-alfa, IL-23 oraz wzrost IL-10.

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnik publiczny – NFZ). Przyjęto dwuletni horyzont

¹ Inhibitory TNF alfa podawane zgodnie z *programem lekowym: Leczenie łuszczykowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M 07.3)*.

czasowy, obejmujący okres od początku lipca 2017 do końca czerwca 2019 roku (dalej okres od lipca 2017 roku do czerwca 2018 roku określano jako I rok horyzontu czasowego, okres od lipca 2018 roku do czerwca 2019 roku jako II rok horyzontu analizy).

Populację docelową dla technologii wnioskowanej stanowią dorośli chorzy z aktywnym łuszczycowym zapaleniem stawów, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie co najmniej dwoma LMPCh i u których dalsze leczenie wyłącznie LMPCh nie jest rozważane, uprzednio nieleczeni lekami biologicznymi. Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie danych pochodzących z *Protokołów z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych*.

W analizie wpływu na budżet rozpatrywano dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. Scenariusz istniejący obrazuje sytuację obecną, w której APR nie jest refundowany z budżetu płatnika publicznego w analizowanym wskazaniu. W scenariuszu tym stosowany jest schemat w postaci linii leczenia z zastosowaniem kolejno: ADA, ETA oraz BSC. W scenariuszu nowym analizowano sytuację, w której apremilast będzie finansowany ze środków publicznych w ramach *Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* w kategorii dostępności refundacyjnej: *Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym*. W scenariuszu tym apremilast stosowany jest przed leczeniem z wykorzystaniem kolejno leków biologicznych (ADA i ETA) oraz BSC.

W zależności od zastosowanej perspektywy badawczej w analizie uwzględniono koszty odpowiadające zużyciu wszystkich istotnych zasobów wynikających z zastosowania się pacjenta do aktualnie obowiązującej praktyki klinicznej w Polsce. W celu dokonania oceny rzeczywistego obciążenia finansowego związanego z leczeniem choroby uwzględniono wszystkie istotne rodzaje kosztów (tj. koszty bezpośrednie medyczne). W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe: koszt leków, koszt podania leków, koszt kwalifikacji chorego do *Programu lekowego ŁZS*, koszt monitorowania i oceny skuteczności leczenia, koszt leczenia objawowego. Wymienione kategorie kosztowe stanowią koszty różniące związane z zastosowaniem ocenianych technologii medycznych.

W celu wyznaczenia kosztów związanych z przyjmowaniem leków w analizowanym wskazaniu przyjęto, iż chorzy leczeni są w danej linii aż do momentu uzyskania

niezadowalającej odpowiedzi na leczenie zdefiniowanej w *Programie lekowym ŁZS* (poza BSC stosowanym do śmierci).

Wycenę zasobów opieki zdrowotnej (kosztów jednostkowych) przeprowadzono na podstawie *Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 kwietnia 2016 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2016 roku* (zwanego dalej *Obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu leków refundowanych*), *Zarządzeń DGL i DSOZ Prezesa NFZ* oraz danych dostarczonych przez Zamawiającego.

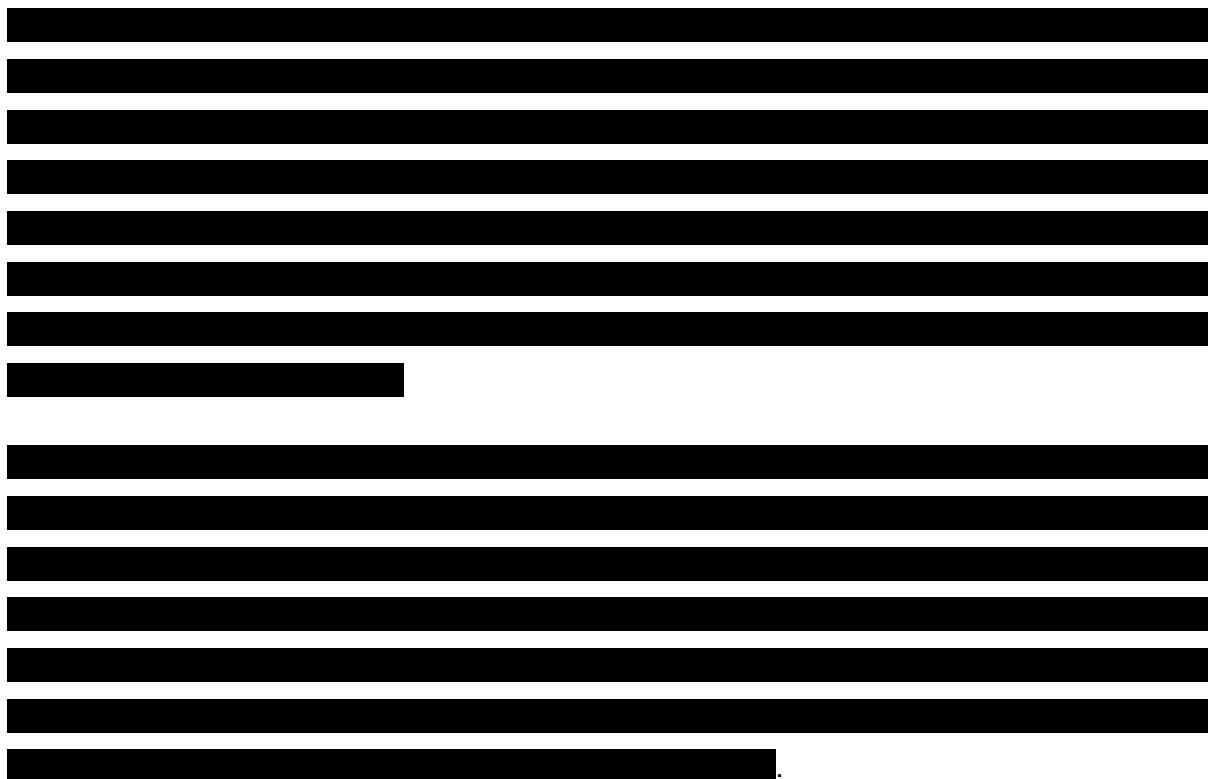
Wydatki płatnika publicznego określono w sytuacji braku finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w uwzględnianym wskazaniu, to jest w przypadku utrzymania obecnej sytuacji na rynku (scenariusz istniejący), a także po uwzględnieniu zakładanego sposobu refundowania technologii wnioskowanej (scenariusz nowy). Finalnie wyznaczono inkrementalne wydatki z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej, czyli różnicę pomiędzy scenariuszem prognozowanym (nowym) a scenariuszem istniejącym. Dla każdego ze scenariuszy rozpatrzono 3 alternatywne warianty: najbardziej prawdopodobny, minimalny oraz maksymalny.

W ramach analizy przeprowadzono także analizę scenariuszy oraz analizę wrażliwości zakładającą zmienność w zakresie parametrów związanych z największym błędem oszacowania lub największą niepewnością.

WYNIKI

Prognozowana łączna liczba chorych w populacji docelowej (populacja wskazana we wniosku refundacyjnym – dorośli chorzy z ŁZS, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie co najmniej dwoma LMPCh i u których dalsze leczenie wyłącznie LMPCh nie jest rozważane, uprzednio nieleczeni lekami biologicznymi), u której można rozpocząć leczenie z wykorzystaniem wnioskowanej technologii, wynosi

Wydatki inkrementalne



The table content is completely redacted with black bars. It appears to be a table with multiple rows and columns, but no data is visible.

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

W niniejszej pracy dążono do dokonania oceny wpływu na system ochrony zdrowia w Polsce decyzji o zakwalifikowaniu leku Otezla® (apremilast) do *Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* w kategorii dostępności refundacyjnej: *Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym* w leczeniu dorosłych chorych z aktywnym łuszczycowym zapaleniem stawów, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie co najmniej dwoma LMPCh i u których dalsze leczenie wyłącznie LMPCh nie jest rozważane, uprzednio nieleczonych lekami biologicznymi.

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Otezla® nastąpi

Należy podkreślić, że finansowanie apremilastu przyczyni się do zwiększenia spektrum terapeutycznego w leczeniu dorosłych chorych na ŁZS. Odpowiednio dobrana terapia do określonego stanu klinicznego chorego przyczyni się do zwiększenia skuteczności jej leczenia, a tym samym do poprawy sytuacji chorych na ŁZS.

1. Cel analizy wpływu na system ochrony zdrowia

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Otezla[®] (apremilast) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych z aktywnym łuszczycowym zapaleniem stawów, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie co najmniej dwoma LMPCh i u których dalsze leczenie wyłącznie LMPCh nie jest rozważane, uprzednio nieleczonych lekami biologicznymi, finansowanego w ramach *Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* w kategorii dostępności refundacyjnej: *Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym.*




Ponadto, w ramach niniejszej analizy oceniano etyczne oraz społeczne konsekwencje podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Otezla[®] w analizowanym wskazaniu.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch części – niniejszego dokumentu oraz arkusza kalkulacyjnego wykonanego w programie MS Excel 2010, umożliwiającego obliczenie prognozowanych wydatków płatnika w zależności od przyjętych założeń.

2. Analiza wpływu na budżet

2.1. Metodyka analizy

1. Zdefiniowano populację docelową dla technologii wnioskowanej na podstawie danych pochodzących z: *Protokołów z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych* [17].
 2. Przeprowadzono prognozę liczebności populacji włączonej do leczenia wnioskowaną technologią w kolejnych latach horyzontu czasowego, począwszy od lipca 2017 roku.
 3. Oszacowano rozpowszechnienie technologii medycznych stosowanych w populacji docelowej oraz przeprowadzono prognozę rozpowszechnienia interwencji po podjęciu pozytywnej decyzji refundacyjnej dla tej interwencji.
-

4. Na podstawie wyników przeprowadzonej *Analizy ekonomicznej* [4] oszacowano koszty terapii technologii wnioskowanej oraz pozostałych opcji terapeutycznych.
5. Obliczono przewidywane wydatki z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej w populacji docelowej w latach ujętych w horyzoncie czasowym analizy dla scenariusza istniejącego, czyli w przypadku braku finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych.
6. Obliczono przewidywane wydatki z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej w populacji docelowej w horyzoncie czasowym analizy dla scenariusza nowego, czyli w przypadku podjęcia przez płatnika pozytywnej decyzji o finansowaniu technologii wnioskowanej ze środków publicznych.
7. Obliczono wydatki inkrementalne, czyli różnicę pomiędzy wydatkami w scenariuszu nowym a wydatkami w scenariuszu istniejącym. 


8. W niniejszym dokumencie wyniki oraz wartości parametrów podawano najczęściej z dokładnością do dwóch miejsc po przecinku, natomiast obliczenia wykonano na wartościach bez zaokrągleń (w celu uzyskania bardziej dokładnych wyników).
9. Przeprowadzono analizę wrażliwości dla oszacowania populacji docelowej oraz kluczowych parametrów uwzględnianych w niniejszej analizie.

2.2. Horyzont czasowy

Zgodnie z *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)* [1] oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* [19], horyzont czasowy analizy wpływu na budżet powinien obejmować okres do momentu ustalenia się stanu równowagi oraz co najmniej pierwsze 2 lata od daty rozpoczęcia finansowania danej technologii medycznej ze środków publicznych.

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy, obejmujący okres od początku lipca 2017 do końca czerwca 2019 roku (łącznie 26 cykli 28-dniowych, 13 cykli w każdym roku). Uzasadnieniem przyjęcia takiego horyzontu czasowego jest fakt, że w przypadku leczenia powiązanego z programami lekowymi, w których występują ściśle określone reguły leczenia

chorych (apremilast poprzedza leczenie biologiczne przeprowadzane w ramach programu lekowego), stabilizacji należy oczekiwać w okresie pierwszych dwóch lat trwania programu.

Dodatkowo, zgodnie z *Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. Nr 122, poz. 696, dalej zwaną *Ustawą o refundacji*) [22], pierwsza decyzja refundacyjna wydawana jest na 2 lata, co potwierdza zasadność przyjętego horyzontu czasowego analizy.

2.3. Perspektywa

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* [19], dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy wpływu na budżet, analiza została przeprowadzona:

- ⊗ 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* [23] płatnikiem publicznym jest Narodowy Fundusz Zdrowia lub właściwi ministrowie – Minister Zdrowia)
- ⊗ oraz dodatkowo z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (tj. pacjenta).

2.4. Scenariusze porównywane

W analizie wpływu na budżet rozważano dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. Zgodnie z uzasadnieniem przedstawionym w *Analizie klinicznej* [13] brak jest obecnie refundowanego lub nier refundowanego komparatora dla apremilastu². APR stanowi dodatkową opcję terapeutyczną w aktualnie stosowanej ścieżce terapeutycznej, która może u części chorych odroczyć w czasie włączenie do leczenia biologicznego. W celu wykazania korzyści ze stosowania apremilastu jako dodatkowej opcji na ścieżce terapeutycznej, umiejscowionej przed rozpoczęciem leczenia biologicznego (adalimumab - ADA, etanercept - ETA,

² Nie odstępując od tego założenia w ramach *Analizy klinicznej*, w związku z uwagami zawartymi w Piśmie Ministra Zdrowia PLR.4600.1293.2016.3.MKR z dnia 19 sierpnia 2016 r., przeprowadzono formalnie porównanie apremilastu z lekami biologicznymi, co pozostaje bez wpływu w niniejszej analizie na koncepcję zestawienia ze sobą dwóch alternatywnych ścieżek terapeutycznych.

infiksymab - INF lub golimumab - GOL), podjęto decyzję o przeprowadzeniu w ramach analizy porównania dla dwóch ścieżek terapeutycznych:

- ⊗ aktualnej: **leki biologiczne (ADA, ETA, INF, GOL) → BSC,**
- ⊗ nowej, powstałej po wprowadzeniu do praktyki klinicznej apremilastu:
apremilast → leki biologiczne (ADA, ETA, INF, GOL) → BSC.

Ścieżkę leczenia w scenariuszu bazowym analizy ustalono na podstawie *Programu lekowego ŁZS*, w którym określono możliwość leczenia sekwencyjnego, czyli zastosowania kolejnego inhibitora TNF-alfa w przypadku nieskuteczności lub braku tolerancji na pierwszy (maksymalnie w ramach programu można zastosować 2 inhibitory TNF-alfa). Zgodnie z raportem przygotowanym przez Polskie Towarzystwo Reumatologiczne [16] najczęstszym lekiem biologicznym pierwszego wyboru jest adalimumab, z kolei najczęściej jako drugi lek biologiczny po niepowodzeniu pierwszego stosuje się etanercept.

W związku z powyższym w scenariuszu bazowym niniejszej analizy porównano ze sobą następujące sekwencje leczenia:

- ⊗ sekwencja leczenia z apremilastem: APR → ADA → ETA → BSC,
- ⊗ sekwencja leczenia bez apremilastu: ADA → ETA → BSC.


W scenariuszu bazowym chory rozpoczynający sekwencję leczenia z udziałem apremilastu może zatem przyjąć maksymalnie 4 (występujące bezpośrednio po niepowodzeniu wcześniejszej terapii) opcje leczenia, tj. apremilast, 2 różne leki biologiczne w ramach *Programu lekowego ŁZS* (kolejno: ADA i ETA) oraz BSC³. Chory stosujący sekwencję leczenia bez udziału apremilastu może przyjąć natomiast maksymalnie 3 terapie i rozpoczyna leczenie od zastosowania pierwszego leku biologicznego, czyli ADA (w analizie scenariuszy w rozdziale 3.2. rozpatrzono inne alternatywne sekwencje leczenia).

W związku z powyższym, scenariusz istniejący obrazuje sytuację obecną, w której technologia wnioskowana nie jest refundowana w omawianym wskazaniu z budżetu płatnika publicznego (na podstawie *Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych*

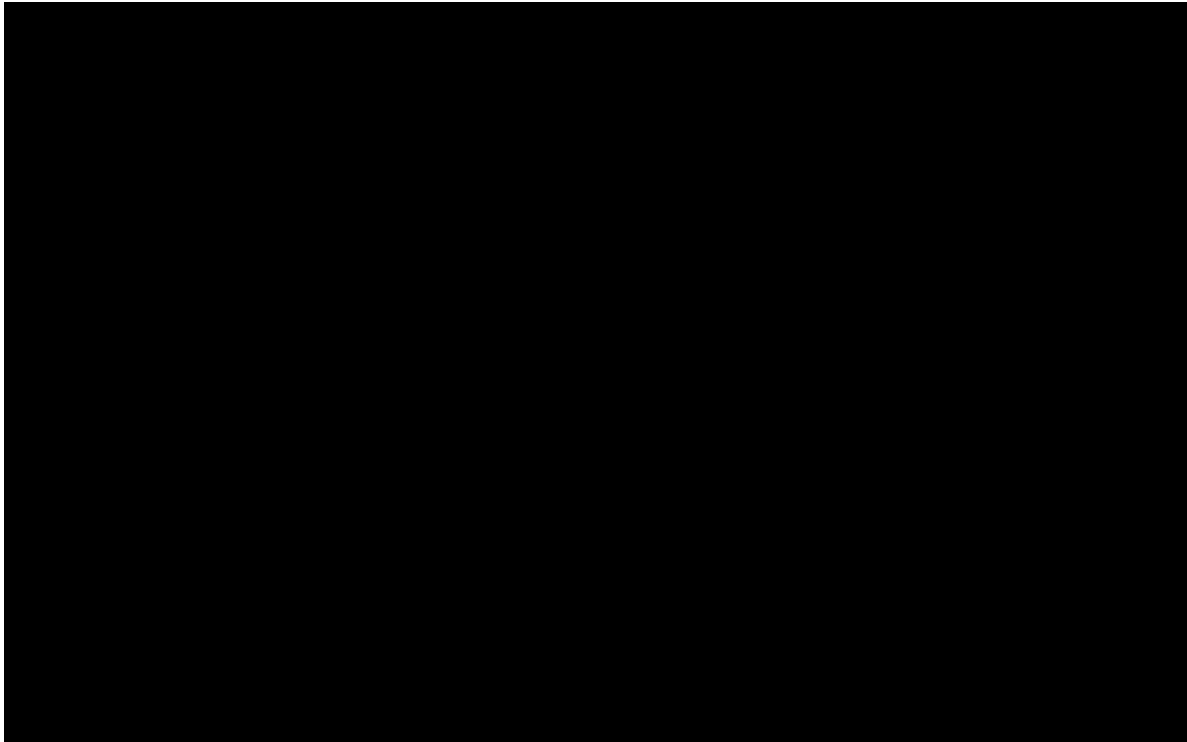
[15]). W scenariuszu tym w populacji docelowej stosowany jest schemat w postaci linii leczenia z zastosowaniem kolejno: ADA, ETA oraz BSC. W scenariuszu nowym analizowano sytuację, w której apremilast będzie finansowany ze środków publicznych w ramach *Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* w kategorii dostępności refundacyjnej: *Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym*. W scenariuszu tym w populacji docelowej apremilast stosowany jest (zgodnie z udziałami leku Otezla® oszacowanymi w rozdziale 2.5.4.) przed liniami leczenia z wykorzystaniem kolejno: leków biologicznych (ADA i ETA) oraz BSC. W analizie uwzględniono finansowanie apremilastu w ramach nowej grupy limitowej (uzasadnienie w rozdziale 8.2.)

Dla każdego ze scenariuszy przyjęto 3 możliwe warianty, zależne od szacowanej na kolejne lata wielkości populacji docelowej. Wpływ na budżet płatnika został wyznaczony jako różnica pomiędzy poszczególnymi wariantami rozpatrywanych scenariuszy.



Analizowane scenariusze (istniejący, nowy),  oraz ich warianty (minimalny, prawdopodobny, maksymalny) przedstawiono na poniższym schemacie (Rysunek 1.).

Rysunek 1.
Możliwe scenariusze brane pod uwagę w analizie wpływu na budżet



2.5. Populacja

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* [19] oszacowano roczną liczebność populacji:

- ⊗ obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być stosowana;
- ⊗ docelowej, wskazanej we wniosku;
- ⊗ w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana;
- ⊗ w której wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnej decyzji dotyczącej refundacji.

2.5.1. Populacja obejmująca wszystkich chorych, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana

Aby wyznaczyć populację, w której apremilast może być stosowany, wykorzystano najbardziej aktualne dane dotyczące zarejestrowanych i obecnie refundowanych wskazań dla leku Otezla®.

Zgodnie z *Charakterystyką Produktu Leczniczego Otezla®* [8], preparat ten może być stosowany w następujących wskazaniach, w leczeniu:

- ⊗ aktywnego łuszczycowego zapalenia stawów (ŁZS) u dorosłych pacjentów, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie LMPCh, lub u których wystąpiła nietolerancja przy wcześniejszym leczeniu LMPCh;
- ⊗ przewlekłej łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych pacjentów, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie, lub leczenie jest przeciwwskazane, lub u których występuje nietolerancja na inny rodzaj leczenia systemowego, włączając w to leczenie z wykorzystaniem cyklosporyny, metotreksatu, lub psoralenu i światła ultrafioletowego A (PUVA).

2.5.1.1. Populacja chorych, u których wnioskowana technologia może być stosowana w leczeniu ŁZS

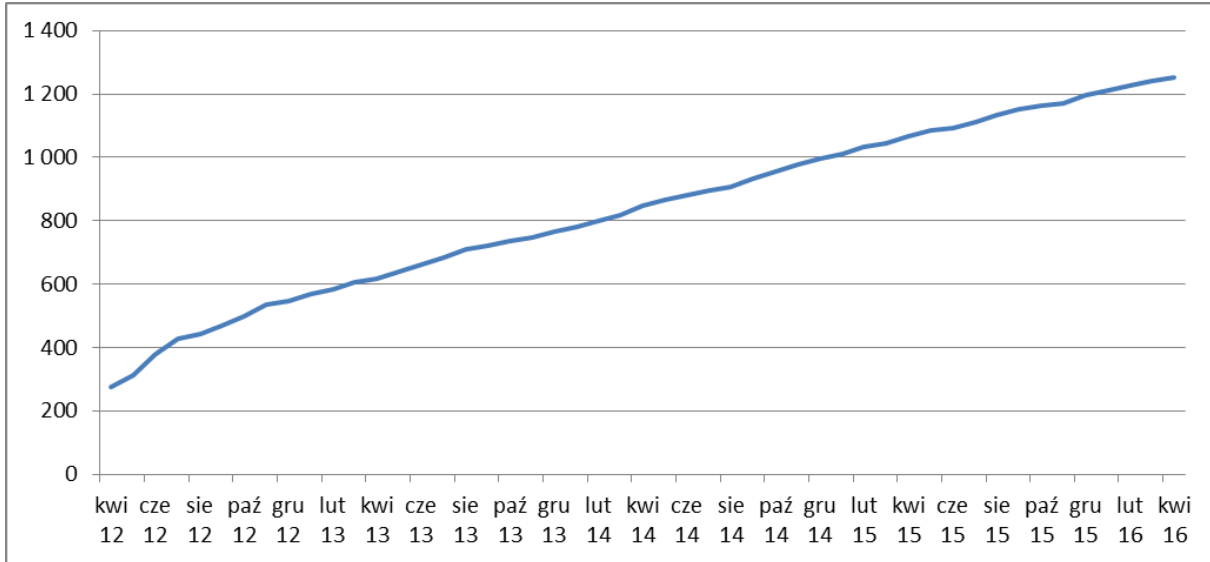
Wielkość populacji, w której wnioskowana technologia może być stosowana w leczeniu ŁZS, określono na podstawie danych z *Protokołów z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych* [17]. Przyjęto, że populacja ta obejmuje chorych kwalifikujących się do leczenia biologicznego ŁZS, której szacunki zostały uwzględnione w *Protokołach z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych* (dorośli chorzy z aktywną i ciężką postacią ŁZS z niezadowalającą odpowiedzią na tradycyjnie stosowane leki – zgodnie z kryteriami kwalifikacji do *Programu lekowego ŁZS* przedstawionymi w rozdziale 8.1. w załączniku). Poza tym przyjęto, że w populacji chorych zakwalifikowanych do leczenia biologicznego zgodnie z *Programem lekowym ŁZS* przed rozpoczęciem horyzontu czasowego analizy (zakwalifikowanych do końca czerwca 2017 roku) stosowany jest dotychczasowy schemat leczenia biologicznego i te osoby nie mogą rozpocząć leczenia z wykorzystaniem apremilastu. Oznacza to, że do populacji, w której wnioskowana technologia może zostać zastosowana, należą tylko nowi chorzy, którzy w scenariuszu istniejącym (przy braku refundacji apremilastu) zostaliby zakwalifikowani do *Programu lekowego ŁZS* w ramach horyzontu czasowego (tj. od lipca 2017 roku do czerwca 2019 roku).

W ramach analizy założono także, że populacja osób, dla których istnieją przeciwwskazania do leczenia biologicznego, a które kwalifikują się do leczenia apremilastem, jest na tyle nieznaczna, że postanowiono nie uwzględniać jej w niniejszych obliczeniach. W związku z tym, w ramach analizy przyjęto, że populacja, w której wnioskowana technologia może być

stosowana w leczeniu ŁZS, jest zbieżna z populacją chorych kwalifikujących się do leczenia biologicznego ŁZS zgodnie z danymi z *Protokołów z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych* [17].

Liczba publikacji opisujących chorobowość ŁZS w poszczególnych krajach świata jest stosunkowo duża. W ramach wyszukiwania danych do niniejszego projektu nie odnaleziono jednak danych o odsetku dorosłych chorych na ŁZS w populacji polskiej, a dane przedstawiane w zagranicznych publikacjach są bardzo rozbieżne. Skala chorobowości ŁZS w Japonii jest wielokrotnie niższa niż np. w krajach Zachodniej Europy [2], natomiast w USA odsetek chorych na ŁZS wśród przedstawicieli rasy białej jest dwukrotnie wyższy niż wśród czarnoskórych mieszkańców Stanów Zjednoczonych [21]. Co więcej, zauważalny jest również fakt, że w starszych badaniach (sprzed 2000 roku) szacowano generalnie niższe odsetki chorych niż notuje się obecnie [21]. Jak widać, ocena skali chorobowości ŁZS w poszczególnych rejonach świata zależy od wielu czynników. W związku z tym postanowiono oszacować liczbę dorosłych chorych na ŁZS w Polsce na podstawie danych z *Protokołów z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych* [17], które, jak uznano, są najbardziej wiarygodnymi danymi o liczbie chorych na ŁZS kwalifikujących się do leczenia wnioskowaną technologią. Poniżej przedstawiono wykres ilustrujący zmiany w liczbie chorych w *Programie lekowym ŁZS* od kwietnia 2012 roku do kwietnia 2016 roku (Rysunek 2.).

Rysunek 2.
Liczba chorych w Programie lekowym ŁZS



Jak widać na powyższym wykresie (Rysunek 2.) poza pierwszymi miesiącami funkcjonowania *Programu lekowego ŁZS* przyrost liczby nowych chorych kwalifikujących się każdego miesiąca do programu w analizowanym okresie był stabilny.

[Redacted text block]

- ⊕ [Redacted]
- ⊕ [Redacted]
- ⊕ [Redacted]
- ⊕ [Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Dane przedstawione w poniższej tabeli (Tabela 1.) stanowią oszacowanie wielkości populacji chorych na ŁZS, u których będzie można rozpocząć leczenie z wykorzystaniem wnioskowanej technologii w kolejnych latach horyzontu czasowego.

[Redacted text block]

Tabela 1.
Populacja chorych na ŁZS, u których można rozpocząć leczenie z wykorzystaniem wnioskowanej technologii w kolejnych latach horyzontu czasowego

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

2.5.1.2. Populacja chorych, u których wnioskowana technologia może być stosowana w leczeniu łuszczycy plackowatej

Wielkość populacji, w której wnioskowana technologia może być stosowana w leczeniu łuszczycy plackowatej, określono na podstawie danych zamieszczonych w *Analizie Weryfikacyjnej Nr AOTMiT-OT-4351-4/2015 dotyczącej wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Remsima (infliksymab) w ramach programu lekowego: „Leczenie infliksymabem umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0) [24].* Populację docelową w tym opracowaniu stanowili dorośli pacjenci z umiarkowaną lub ciężką postacią łuszczycy plackowatej nieodpowiadający, mający przeciwwskazania lub nietolerujący co najmniej dwóch standardowych metod leczenia łuszczycy. W ramach niniejszej analizy przyjęto, że tak zdefiniowana populacja i oszacowania jej wielkości można uznać za równoważne wielkości populacji chorych na łuszczycę plackowatą, w której wnioskowana technologia (lek Otezla®) może zostać zastosowana [8]. We wspomnianej *Analizie Weryfikacyjnej* podano, że w scenariuszu prawdopodobnym wielkość populacji docelowej chorych na łuszczycę plackowatą wyniesie w wariantach prawdopodobnym (minimalnym; maksymalnym): 720 (492; 912) w roku 2015, 1 030 (695; 1 317) w roku 2016 oraz 1 341 (897; 1 722) w roku 2017 [24]. Analitycy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji uznali takie oszacowanie za wiarygodne.

Z oszacowań przedstawionych w *Analizie Weryfikacyjnej Nr AOTMiT-OT-4351-4/2015 dotyczącej wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Remsima (infliksymab) w ramach programu lekowego: „Leczenie infliksymabem umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0) [24]* wynika, że liczba chorych na łuszczycę plackowatą kwalifikująca się do populacji docelowej rośnie jednostajnie z roku na rok w wariantach prawdopodobnym (minimalnym; maksymalnym) o ok. 311 (203; 405) osób.

W ramach niniejszej analizy przyjęto, że wśród chorych na łuszczycę plackowatą (podobnie jak w przypadku chorych na ŁZS) do populacji, u której wnioskowana technologia może

[Redacted text block]

2.5.3. Populacja, w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana

Lek Otezla® nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych. W związku z tym przyjęto, że wielkość populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana, wynosi 0.

2.5.4. Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją

Populację, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, oszacowano na podstawie prognozowanych udziałów, jakie lek Otezla® osiągnie w populacji docelowej oraz oszacowań wielkości populacji docelowej (rozdział 2.5.2.). [Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

⊗ [Redacted footnote text]

⊗ [Redacted footnote text]

⊗ [Redacted footnote text]

⊗ [Redacted footnote text]

[Redacted text block]

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

Tabela 4.
Liczba nowych chorych włączonych do leczenia lekiem Otezla® w kolejnych latach analizy

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

2.5.5. Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją

W przypadku braku wydania pozytywnej decyzji dotyczącej refundacji lek Otezla® będzie stosowany w zakresie analogicznym do sytuacji obecnej (rozdział 2.5.3.). W związku z tym

populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda pozytywnej decyzji o objęciu refundacją, wynosi 0.

2.6. Analiza kosztów

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

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

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

Po dokładnym przeanalizowaniu wyników *Analizy klinicznej* [13] oraz przestudiowaniu aktualnej praktyki klinicznej leczenia (zwłaszcza *Programu lekowego ŁZS*), w analizie z perspektywy płatnika publicznego (oraz z perspektywy wspólnej) uwzględniono i oceniano następujące kategorie kosztów bezpośrednich medycznych:

- ⊗ koszty leków podawanych w pierwszej i w kolejnych liniach leczenia;
- ⊗ koszty przepisania i podania leku;
- ⊗ koszt kwalifikacji chorego do *Programu lekowego ŁZS*;
- ⊗ koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia;
- ⊗ koszt leczenia objawowego (BSC) po zakończeniu aktywnego leczenia.

Wymienione kategorie kosztowe stanowią całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne.

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

Zużycie zasobów opieki zdrowotnej przypadające na przeciętnego pacjenta w cyklu uwzględnionym w obliczeniach (tj. średni koszt leczenia chorego) oszacowano na podstawie zapisów programu lekowego *Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L 40,5, M 07.1, M 07.2, M 07.3)*.

Wycenę zasobów opieki zdrowotnej (kosztów jednostkowych substancji wraz z kosztami podania leków i monitorowania chorych) przeprowadzono na podstawie *Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 kwietnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2016 r.* [15], *Zarządzenia nr 36/2015/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 lipca 2015 r. zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe)* [26], *Zarządzenia Nr 27/2016/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 kwietnia 2016 r. zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe)* [29], *Zarządzenia Nr 109/2015/BP Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 grudnia 2015 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu zarządzenia Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna* [28], *Informatora o umowach Narodowego Funduszu Zdrowia* [14].

Cenę jednostkową apremilastu uzyskano od Zamawiającego [11].

2.6.1. Koszt leków

2.6.1.1. Dawkowanie leków

Do obliczenia kosztu stosowania uwzględnianych technologii medycznych konieczne było wyznaczenie ich dawki.

APREMILAST

Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Otezla®* [8] określono, że w leczeniu łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym apremilast podawany jest w dawce 30 mg dwa razy na dobę. Dawka ta była również stosowana u chorych w badaniach klinicznych.

Dawkowanie leku Otezla® w pierwszych 14 dniach wyniesie łącznie 690 mg, uwzględniając dostosowanie dawki w pierwszych 5 dniach leczenia apremilastem zgodnie z *ChPL Otezla®* [8] (od szóstego dnia dawka dzienna wynosi 60 mg).

INFLIKSYMAB⁶

Na podstawie *Programu lekowego Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L 40,5, M 07.1, M 07.2, M 07.3)* określono, że w leczeniu pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów o przebiegu agresywnym infliksymab podawany jest w dawce 5 mg/kg masy ciała w infuzji dożylniej w dniach 0, 14 i 42, a następnie co 8 tygodni.

ADALIMUMAB

Na podstawie *Programu lekowego Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L 40,5, M 07.1, M 07.2, M 07.3)* określono, że w leczeniu pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów o przebiegu agresywnym adalimumab podawany jest w dawce 40 mg podskórnie co drugi tydzień.

ETANERCEPT

Na podstawie *Programu lekowego Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L 40,5, M 07.1, M 07.2, M 07.3)* określono, że w leczeniu pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów o przebiegu agresywnym etanercept podawany jest w dawce 50 mg raz w tygodniu.

GOLIMUMAB⁷

Na podstawie *Programu lekowego Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L 40,5, M 07.1, M 07.2, M 07.3)* określono, że w leczeniu pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów o przebiegu agresywnym golimumab podawany jest w dawce 50 mg podskórnie, raz na miesiąc tego samego dnia każdego miesiąca.

⁶ Uwzględnienie infliksymabu rozpatrywane w analizie scenariuszy.

⁷ Uwzględnienie golimumabu rozpatrywane w analizie scenariuszy.

Tabela 5.
Dawkowanie leków uwzględnionych w modelu

Substancja	Średnia dawka leku w cyklu – 28 dni (mg)			
	Pierwszy cykl	Drugi cykl	Trzeci cykl	Czwarty cykl i kolejne
APR*	1 530	1 680	1 680	1 680
INF**	1 000	500	0 ⁸	250
ADA	80	80	80	80
ETA	200	200	200	200
GOL	50	50	50	46 ⁹

*Uwzględniono schemat dostosowania dawki apremilastu w pierwszych dniach przyjmowania leku zgodnie z *ChPL Otezla*® [8]

**Przyjęto średnią wagę chorego równą 85,65 kg (średnia ważona z badań klinicznych dla apremilastu) oraz wastage (zużycie pełnych opakowań leku)

2.6.1.2. Ceny leków

APREMILAST

Obecnie lek Otezla® nie jest finansowany z budżetu płatnika publicznego. Niniejsza analiza dotyczy opłacalności stosowania apremilastu w leczeniu dorosłych chorych na aktywne łuszczykowe zapalenie stawów w ramach *Wykazu leków refundowanych* w kategorii dostępności: lek dostępny w aptece na receptę. W analizie uwzględniono finansowanie leku w oddzielnej grupie limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 8.2. Rozważono poziom odpłatności leku zgodny z zapisami *Ustawy o refundacji*, tj. lek wydawany za odpłatnością ryczałtową [22].



⁸ W 3. cyklu terapii infliksymab nie jest podawany.

⁹ Średnia dawka golimumabu od 4. cyklu włącznie jest niższa niż w pierwszych 3 cyklach. Jest to założenie modelu centralnego (opisanego szerzej w *Analizie ekonomicznej* [4]), które nie zostało zmieniane w niniejszej analizie. W modelu centralnym założono, że dawka miesięczna (50 mg) będzie podawana w każdym z pierwszych 3 cykli (28-dniowych), natomiast od 4. cyklu włącznie dawka 50 mg będzie podawana raz na miesiąc, tego samego dnia każdego miesiąca (w związku z tym, że miesiąc ma średnio ok. 30 dni, a cykl 28 dni, w niektórych cyklach dawka golimumabu nie zostanie podana) – w każdym cyklu (licząc od 4. cyklu włącznie) średnia dawka wyniesie zatem ok. 46 mg.

[Redacted text block]

Tabela 6.
Ceny leku Otezla® uwzględnione w modelu (PLN)

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

LEKI BIOLOGICZNE

Infliksymab, adalimumab, etanercept i golimumab są finansowane w ramach *Programu lekowego leczenia łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L 40,5, M 07.1, M 07.2, M 07.3)* i wydawane są świadczeniobiorcy bezpłatnie. Cenę leków biologicznych zaczerpnięto z *Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [15].

Wyznaczone ceny substancji oraz wysokość opłaty przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 7.).

Tabela 7.
Ceny leków uwzględnionych w modelu (PLN)

Substancja	Prezentacja	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Limit finansowania
INF	Inflectra, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg (1 fiol.)	1 330,00	1 436,40	1 508,22	1 508,22
	Remicade, proszek do sporządzania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 0,1 g (1 fiol. 20 ml)	1 957,22	2 113,80	2 219,49	1 508,22
	Remsima, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg (1 fiol.)	1 330,00	1 436,40	1 508,22	1 508,22
ADA	Humira, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg (2 amp.-strz. (+2 gaziki))	3 848,00	4 155,84	4 363,63	4 363,63
ETA	Enbrel, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg (4 amp.-strz. po 1 ml + 4 gaziki z alkoholem)	3 700,00	3 996,00	4 195,80	4 195,80
	Enbrel, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 50 mg (4 wstrz. po 1 ml + 4 gaziki z alkoholem)	3 700,00	3 996,00	4 195,80	4 195,80
	Enbrel, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 25 mg/ml (4 fiol. + 4 amp.-strz. + 4 igły + 4 nasadki na fiol. + 8 gazików)	1 850,00	1 998,00	2 097,90	2 097,90
GOL	Simponi, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg, 1 wstrz.	3 423,00	3 696,84	3 881,68	3 881,68

Na podstawie wskazanego dawkowania oraz cen leków wyznaczono koszt jednostkowy leków w przeliczeniu na dawkę oraz w cyklu (28 dni). Wartości wskazano w poniższej tabeli (Tabela 8.).

Tabela 8.
Koszt leków w analizowanym wskazaniu, brany pod uwagę w analizie, z perspektywy płatnika publicznego w 28-dniowym cyklu (PLN)

Substancja	Koszt w cyklu (PLN)			
	Pierwszy cykl	Drugi cykl	Trzeci cykl	Czwarty cykl i kolejne
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
INF	15 082,20	7 541,10	0,00	3 770,55
ADA	4 363,63	4 363,63	4 363,63	4 363,63
ETA	4 195,80	4 195,80	4 195,80	4 195,80
GOL	3 881,68	3 881,68	3 881,68	3 583,09

2.6.2. Koszt podania leków

Częstość podań leków biologicznych uwzględnionych w analizie ustalono na podstawie dawkowania leków opisanego w *Programie lekowym ŁZS*. Koszt podania dla leku Otezla® przyjęto na poziomie zerowym (podanie leku w ramach monitorowania).

Tabela 9.
Częstość podania leków biologicznych w kolejnych 28-dniowych cyklach

Substancja	Częstość podań			
	Pierwszy cykl	Drugi cykl	Trzeci cykl	Czwarty cykl i kolejne
APR p.o.	0,0	0,0	0,0	0,0
INF i.v.	2,0	1,0	0,0	0,5
ADA s.c.	2,0	2,0	2,0	2,0
ETA s.c.	4,0	4,0	4,0	4,0
GOL s.c.	1,0	1,0	1,0	0,9

Na podstawie Zarządzenia nr 27/2016/DGL Prezesa NFZ [29] infuzję dożylną wykonuje się w ramach *Hospitalizacji związanej z wykonaniem programu*, której wartość punktowa wynosi 9 pkt, a koszt punktu równa się 52,00 PLN [14]. Koszt ten przypisano do terapii infliksymabem, który zgodnie z *Charakterystyką Produktu Leczniczego Remicade®* [9] powinien być podawany w infuzji dożylną trwającej 2 godziny, po której należy obserwować pacjentów przez 1-2 godziny. Z kolei podanie podskórne leku (ADA, ETA oraz GOL) odbywa się w ramach *Przyjęcia pacjenta w trybie ambulatoryjnym związanym z wykonaniem programu*, którego wartość punktowa wynosi 2 pkt [29], a koszt punktu równa się 52,00 PLN

[14]. Koszt podania leków uwzględnianych w analizie przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 10.).

Tabela 10.
Koszt podania leków biologicznych w kolejnych 28-dniowych cyklach (PLN)

Substancja	Koszt w cyklu (PLN)			
	Pierwszy cykl	Drugi cykl	Trzeci cykl	Czwarty cykl i kolejne
APR	0,00	0,00	0,00	0,00
INF	936,00	468,00	0,00	234,00
ADA	208,00	208,00	208,00	208,00
ETA	416,00	416,00	416,00	416,00
GOL	104,00	104,00	104,00	96,00

2.6.3. Koszt monitorowania

Wycena monitorowania i diagnostyki w programie lekowym leczenia łuszczykowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym określona została na podstawie wyceny obowiązującej w aktualnie realizowanym programie lekowym, zgodnie z obowiązującym *Zarządzeniem Prezesa NFZ nr 27/2016/DGL* [29]. Pełne koszty badań w tym programie ujęte zostały w ramach rocznej wyceny ryczałtowej, rozliczanej w częściach odpowiadających okresowi realizacji świadczeń w programie. Zestawienie danych dotyczących kosztów leczenia w ramach obowiązującego programu lekowego zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 11.). W analizie przyjęto, że diagnostyka i monitorowanie terapii rozliczane są proporcjonalnie do liczby cykli leczenia, co pozwoliło na przypisanie stałego kosztu badań diagnostycznych do 1 cyklu w modelu.

Tabela 11.

Diagnostyka w programie lekowym Leczenia łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym

Świadczenie	Wycena punktowa	Wartość punktu ¹⁰	Roczny koszt świadczenia (PLN)	Koszt na cykl (PLN)
Diagnostyka w programie leczenia łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym	14,40	52,00	748,00	57,40

Do kosztu monitorowania i diagnostyki w pierwszym cyklu leczenia z wykorzystaniem wszystkich uwzględnianych w analizie terapii biologicznych zaliczono także świadczenie *Kwalifikacja i weryfikacja leczenia biologicznego w chorobach reumatycznych* na podstawie załącznika nr 1 do Zarządzenia nr 36/2015/DGL Prezesa NFZ [26], ujętego w ramach rocznej wyceny ryczałtowej.

Tabela 12.

Kwalifikacja i weryfikacja leczenia biologicznego w chorobach reumatycznych

Świadczenie	Wycena punktowa	Wartość punktu ¹¹	Roczny koszt świadczenia (PLN)	Koszt w pierwszym cyklu (PLN)
Kwalifikacja i weryfikacja leczenia biologicznego w chorobach reumatycznych	6,25	52,00	325,00	325,00

Zgodnie z opinią eksperta klinicznego¹² w ramach kwalifikacji chorego do leczenia z wykorzystaniem substancji czynnej apremilast wykonuje się podstawowe badania, wymienione w opisie programu lekowego dla leczenia biologicznego w ŁZS (z wyjątkiem testu na obecność antygenu wirusa HIV). Wszystkim badaniom wykonywanym w ramach monitorowania leczenia przyporządkowano koszty w oparciu o wycenę świadczeń wykonywanych w ramach Ambulatoryjnej Opieki Specjalistycznej (AOS). W poniższej tabeli

¹⁰ Wartość na podstawie *Informatora o umowach NFZ* [14]

¹¹ Wartość na podstawie *Informatora o umowach NFZ* [14]

¹²

przedstawiono wycenę regulowaną Zarządzeniem Nr 109/2015/BP Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 grudnia 2015 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna [28]. Wszystkie badania zakwalifikowano w ramach W12 Świadczenia specjalistycznego 2-go typu, wycena punktowa świadczenia zgodnie z załącznikiem nr 5a do Zarządzenia Nr 109/2015/BP wynosi 7. Koszt punktu na podstawie Informatora o umowach wynosi 9 PLN [14]. Zgodnie z informacjami przekazanymi w drodze wywiadu klinicznego badania odbywać się będą 2 razy w ciągu miesiąca przez pierwsze 3 miesiące leczenia oraz raz na 3 miesiące po wstępnym okresie. Całkowity koszt badań zaprezentowano w poniższej tabeli (Tabela 13.).

Tabela 13.
Koszt badań obserwacyjnych wykonywanych u chorych leczonych apremilastem


Badanie	Świadczenie specjalistyczne	Wartość punktowa	Koszt punktu (PLN)	Łączny koszt świadczenia (PLN)
Morfologia krwi 8-parametrowa	W12	7,00	9,00	63,00
Płytki krwi (PLT)				
Odczyn Biernackiego (OB)				
Aminotransferaza asparaginianowa (AspAT)				
Aminostransferaza alaninowa (AIAT)				
Stężenie kreatyniny w surowicy				
Białko C-reaktywne				
Badanie ogólne moczu				
Próba tuberkulinowa				
Obecność czynnika reumatoidalnego (RF)				
Obecność antygenu HBs				
Przeciwciała HCV				
RTG klatki piersiowej	W12	7,00	9,00	63,00

Koszt monitorowania w poszczególnym cyklu leczenia z podziałem na analizowane terapie przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 14.).

Tabela 14.
Koszt monitorowania w kolejnych 28-dniowych cyklach (PLN)

Substancja	Koszt w cyklu (PLN)			
	Pierwszy cykl	Drugi cykl	Trzeci cykl	Czwarty cykl i kolejne
APR	252,00	252,00	252,00	38,77
INF	382,40	57,40	57,40	57,40
ADA	382,40	57,40	57,40	57,40
ETA	382,40	57,40	57,40	57,40
GOL	382,40	57,40	57,40	57,40

2.6.4. Koszt BSC

Koszt BSC w analizie został określony na podstawie opinii eksperta klinicznego¹³. 



Całkowity koszt BSC w cyklu przedstawia poniższa tabela (Tabela 15.).

Tabela 15.
Koszt BSC (PLN)

2.6.5. Całkowity koszt różniący

Całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne zostały podsumowane w poniższej tabeli (Tabela 16.).

Tabela 16.
Składowe całkowitego kosztu różniącego (PLN) oraz częstość ich występowania w cyklu (28 dni)

Kategoria kosztu	Koszt w pierwszym cyklu	Koszt w drugim cyklu	Koszt w trzecim cyklu	Koszt w czwartym cyklu i kolejnych
Perspektywa płatnika publicznego				
Apremilast				
Apremilast				
Adalimumab	4 954,03	4 629,03	4 629,03	4 629,03
Etanercept	4 994,20	4 669,20	4 669,20	4 669,20
Infliksymab	16 400,60	8 066,50	57,40	4 061,95
Golimumab	4 368,08	4 043,08	4 043,08	3 736,49
BSC	112,69	112,69	112,69	112,69
Perspektywa wspólna				
Apremilast				
Apremilast				
Adalimumab	4 954,03	4 629,03	4 629,03	4 629,03
Etanercept	4 994,20	4 669,20	4 669,20	4 669,20
Infliksymab	16 400,60	8 066,50	57,40	4 061,95
Golimumab	4 368,08	4 043,08	4 043,08	3 736,49
BSC	117,27	117,27	117,27	117,27

2.7. Podsumowanie danych wejściowych

Podsumowanie danych wejściowych przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 17.).

Tabela 17.
Dane wejściowe uwzględniane w analizie wpływu na budżet.

Parametry	Wartość	Źródło
Horyzont czasowy (lata)	2,00	Założenie
Długość cyklu w dniach	28	Założenie
Liczba cykli w roku	13	Założenie
Miesięczny przyrost liczby chorych w Programie lekowym ŁZS (wariant prawdopodobny)	■	Protokoły z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych [17]
Przyrost liczby chorych w Programie Lekowym ŁZS (wariant prawdopodobny) w cyklu	■	Protokoły z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych [17]
Odsetek chorych włączonych do leczenia Otezla® przed kwalifikacją do PL spośród wszystkich chorych z kwalifikacją do PL	■	Obliczenia wykonane na podstawie Bruce 2003 [5], Saad 2010 [20]
Liczba nowych chorych, u których można rozpocząć leczenie z wykorzystaniem leku Otezla® w każdym roku analizy (wariant prawdopodobny) – populacja docelowa	■	Protokoły z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych [17]
Liczba nowych chorych włączonych do leczenia Otezla® w każdym roku analizy (wariant prawdopodobny)	■	Obliczenia wykonane na podstawie Bruce 2003 [5], Saad 2010 [20]
Dawkowanie APR	30 mg dwa razy dziennie (z uwzględnieniem dostosowania dawki w pierwszych dniach leczenia)	ChPL Otezla [8]
Dawkowanie ADA	40 mg raz na dwa tygodnie	ChPL Humira [7], Program lekowy ŁZS
Dawkowanie ETA	50 mg raz w tygodniu	ChPL Enbrel [6], Program lekowy ŁZS
Dawkowanie INF	5 mg/kg m.c. w tygodniu 0., 2. i 6., następnie co 8 tygodni	ChPL Remicade [9], Program lekowy ŁZS
Dawkowanie GOL	50 mg raz w miesiącu	ChPL Simponi [10], Program lekowy ŁZS
■	■	■
■	■	■
■	■	■

Parametry	Wartość	Źródło
Koszt podania leku w postaci infuzji dożylniej (PLN)	468,00	Zarządzenie nr 27/2016/DGL Prezesa NFZ [29], Informator o umowach NFZ [14]
Koszt podskórnego podania leku (PLN)	104,00	Zarządzenie nr 27/2016/DGL Prezesa NFZ [29], Informator o umowach NFZ [14]
Koszt badań obserwacyjnych wykonywanych u chorych leczonych apremilastem (PLN)	126,00	Zarządzenie Nr 109/2015/BP Prezesa NFZ [28], Informator o umowach NFZ [14]
Roczny koszt diagnostyki w programie leczenia łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (PLN)	748,00	Zarządzenie nr 27/2016/DGL Prezesa NFZ [29], Informator o umowach NFZ [14]
Koszt kwalifikacji i weryfikacji leczenia biologicznego w chorobach reumatycznych (PLN)	325,00	Zarządzenie nr 36/2015/DGL Prezesa NFZ [26], Informator o umowach NFZ [14]

2.8. Wydatki budżetowe w horyzoncie analizy

Na podstawie oszacowań wielkości populacji chorych oraz kosztów różniących uwzględnione schematy leczenia, wyznaczono roczne wydatki budżetowe w perspektywie płatnika publicznego oraz perspektywie wspólnej (wynikające z kosztów różniących oceniane technologie medyczne).

Wyniki analizy przedstawiono w uwzględnianym horyzoncie czasowym obejmującym okres od początku lipca 2017 roku do końca czerwca 2019 roku w 3 możliwych wariantach (minimalny, prawdopodobny, maksymalny).

2.8.1. Aktualne wydatki budżetowe

Aktualne wydatki budżetowe związane z leczeniem populacji, w której wnioskowana technologia może zostać zastosowana w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej, obliczono, biorąc pod uwagę oszacowania wielkości populacji docelowej (rozdział 2.5.2.) oraz koszty stosowania leczenia biologicznego¹⁴.

¹⁴ W ramach szacowania wydatków aktualnych przyjęto, że są one równe rocznemu kosztowi leczenia zgodnego z sekwencją ze scenariusza istniejącego, tj. z zastosowaniem kolejno: adalimumabu, etanerceptu oraz najlepszej terapii wspomagającej, poniesionemu w pierwszym roku leczenia (przy

Tabela 18.
Aktualne roczne wydatki budżetowe w analizowanej populacji

Wariant	Wielkość populacji	Aktualne wydatki budżetowe (PLN)	Aktualne wydatki na APR (PLN)
Minimalny	220	12 651 113,11	0,00
Prawdopodobny	226	12 999 870,51	0,00
Maksymalny	233	13 348 627,90	0,00

Obecnie apremilast nie jest stosowany w analizowanym wskazaniu, w związku z czym koszt tego schematu w aktualnych wydatkach budżetowych nie jest odnotowywany.

2.8.2. Prognozowane wydatki budżetowe

W celu wyznaczenia prognozowanych wydatków wykorzystano dostarczony przez Zamawiającego kohortowy model Markowa [11], w którym uwzględniono wyniki porównania dla leczenia sekwencyjnego z wykorzystaniem apremilastu względem leczenia sekwencyjnego bez apremilastu w aktywnym ŁZS. W modelu tym dostosowano dane kosztowe do warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia. Założono w nim, że chorzy, którzy odpowiedzieli na leczenie apremilastem (uzyskanie odpowiedzi PsARC – ang. *Psoriatic Arthritis Response Criteria* – po 16 tygodniach terapii), nie przechodzą do kolejnej linii leczenia, w której otrzymywaliby leki biologiczne. Chorzy ci przyjmują apremilast do momentu stwierdzenia nieskuteczności leczenia lub wystąpienia działań niepożądanych. Chorzy, którzy nie odpowiedzieli na leczenie apremilastem po 16 tygodniach, przechodzą do leczenia z wykorzystaniem leków biologicznych i jeśli odpowiedzą na to leczenie, przyjmują je do momentu stwierdzenia nieskuteczności leczenia lub wystąpienia działań niepożądanych uniemożliwiających dalszą terapię.¹⁵ Po wyczerpaniu opcji leczenia chorzy nieodpowiadający na żadną

uwzględnieniu danych o prawdopodobieństwach odpowiedzi na leczenie w kolejnych cyklach oszacowanych na podstawie metaanalizy sieciowej (NMA) [13]).

¹⁵ W ramach modelu szerzej opisanego w *Analizie ekonomicznej* [4] uwzględniono parametr: „prawdopodobieństwo dyskontynuacji leczenia w przypadku uzyskania odpowiedzi PsARC po początkowym okresie leczenia” wynoszący 16,5% rocznie (ok. 1,26% na cykl) – taki odsetek założono m.in. dla terapii z wykorzystaniem apremilastu oraz leków biologicznych. W ramach dyskontynuacji leczenia wkomponowana jest także niejako możliwość zakończenia leczenia w programie lekowym z uwagi na utrzymującą się przez 6 miesięcy małą aktywność choroby. Z uwagi na brak danych o skali tego zjawiska, założono, że jest ona oszacowana w ramach parametru „prawdopodobieństwo

z dotychczasowych terapii przyjmują BSC. Ten sam schemat leczenia obowiązuje w ramieniu komparatora (sekwencja leczenia lekami biologicznymi zakończona leczeniem z użyciem BSC). Prawdopodobieństwa odpowiedzi na leczenie PsARC dla APR i leków biologicznych zostały oszacowane na podstawie przedstawionej w *Analizie klinicznej* metaanalizy sieciowej (NMA) [13]. Model ten został szerzej opisany i wykorzystany w *Analizie ekonomicznej* [4]. W niniejszej analizie wpływu na budżet wykorzystano jedynie wyniki kosztowe uwzględniające przyjęty 2-letni horyzont czasowy (pierwsze 2 lata leczenia uwzględnione w modelu).

W poniższych tabelach przedstawiono wydatki z perspektywy płatnika publicznego w horyzoncie czasowym uwzględnionym w analizie w wariancie [REDACTED] (Tabela 19.) [REDACTED] (Tabela 20.), w wariancie minimalnym w wersji [REDACTED] (Tabela 21.) [REDACTED] (Tabela 22.), w wariancie maksymalnym [REDACTED] (Tabela 23.) [REDACTED] (Tabela 24.). Przedstawiono także wydatki z perspektywy wspólnej w horyzoncie czasowym uwzględnionym w analizie w wariancie prawdopodobnym [REDACTED] (Tabela 25.) [REDACTED] (Tabela 26.), w wariancie minimalnym [REDACTED] (Tabela 27.) [REDACTED] (Tabela 28.), w wariancie maksymalnym [REDACTED] (Tabela 29.) [REDACTED] (Tabela 30.).

dyskontynuacji leczenia w przypadku uzyskania odpowiedzi PsARC po początkowym okresie leczenia”.

Tabela 19.
Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego w wariancie prawdopodobnym [REDACTED]

[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]					
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED] 16					
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED] 17					
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]					
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]					
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]					
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

16 [REDACTED]
17 [REDACTED]

Po podjęciu pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Otezla® nastąpi zmiana wydatków z perspektywy płatnika publicznego, stanowiących wydatki inkrementalne.

[REDACTED]

Po podjęciu pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Otezla® nastąpi zmiana wydatków z perspektywy wspólnej, stanowiących wydatki inkrementalne. [REDACTED]

[REDACTED]

3. Analiza wrażliwości

3.1. Analiza wartości skrajnych

Parametry uwzględnione w analizie wrażliwości oraz zakres ich zmienności i źródła danych przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 31.)¹⁸. W kolejnym kroku przedstawiono wyniki analizy wrażliwości z perspektywy płatnika publicznego w horyzoncie czasowym uwzględnionym w analizie w wariancie prawdopodobnym [REDACTED] (Tabela 32.) [REDACTED] (Tabela 33.) oraz z perspektywy wspólnej [REDACTED] (Tabela 34.) [REDACTED] (Tabela 35.).

¹⁸ Parametry: „Odpowiedź PsARC”, „Ryzyko dyskontynuacji leczenia (roczne) po początkowym okresie leczenia”, „Ryzyko zgonu z powodu ŁZS”, które nie zostały szerzej opisane w niniejszej analizie, a zmiana ich wartości ma wpływ na wyniki analizy wpływu na budżet, zostały opisane szczegółowo w *Analizie ekonomicznej* [4].

Tabela 31.
Parametry użyte w analizie wrażliwości wraz z zakresem zmienności i źródłem danych

Parametry		Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna, alternatywna)		Źródło	Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności
Odpowiedź PsARC	APR	■	Min	■	Wyniki NMA [13]	95% przedział ufności dla wartości z analizy podstawowej
		■	Max	■		
	ADA	■	Min	■		
		■	Max	■		
	ETA	■	Min	■		
		■	Max	■		
Ryzyko dyskontynuacji leczenia (roczne) po początkowym okresie leczenia	APR	0,0126	Min	0,0095	Konwencja przyjęta na podstawie <i>Rodgers 2011</i> [18]	±25% wartości z analizy podstawowej
		0,0126	Max	0,0158		
	ADA	0,0126	Min	0,0095		
		0,0126	Max	0,0158		
	ETA	0,0126	Min	0,0095		
		0,0126	Max	0,0158		
Koszt BSC na cykl (PLN)		■	Min	■	<i>Opinia eksperta klinicznego i Obwieszczenie MZ w sprawie wykazu leków refundowanych</i> [15]	±25% wartości z analizy podstawowej
		■	Max	■		
Ryzyko zgonu z powodu ŁZS		1,36	Min	1,12	<i>Ali 2007</i> [3]	95% przedział ufności dla wartości z analizy podstawowej
		1,36	Max	1,64		
Odsetek chorych włączonych do leczenia Otezla® przed kwalifikacją do PL spośród wszystkich chorych z kwalifikacją do PL		■	Min	■	Obliczenia wykonane na podstawie <i>Bruce 2003</i> [5], <i>Saad 2010</i> [20]	■
		■	Max	■		

3.2. Analiza scenariuszy

W tym rozdziale uwzględniono dodatkowe scenariusze, do których realizacji zachodzi potrzeba zmiany kilku parametrów jednocześnie. Opis poszczególnych scenariuszy zawiera poniższa tabela (Tabela 36.).

Tabela 36.
Opis dodatkowych scenariuszy uwzględnianych w analizie¹⁹

Scenariusz	Opis testowanego scenariusza	Uzasadnienie przyjętego scenariusza	Źródło danych
Skuteczność kliniczna mierzona odpowiedzią ACR20	Ocena odpowiedzi klinicznej przeprowadzona z wykorzystaniem wskaźnika ACR20	Wskaźnik ACR20 został zastosowany jako pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniach klinicznych dla apremilastu	NMA [13]
Wyniki skuteczności uzyskane za pomocą modeli RE	Prawdopodobieństwa odpowiedzi na leczenie zostały oszacowane za pomocą metaanalizy danych przeprowadzonej z użyciem modelu RE	Jeden z dwóch modeli wykorzystywanych do przeprowadzenia metaanalizy danych metodą bayesowską (obok FE)	NMA [13]
Zmiana kolejności stosowania leków biologicznych	Zmiana kolejności stosowania leków biologicznych analizowanych w podstawowej ścieżce leczenia biologicznego	W polskiej praktyce istnieje dowolność w wyborze leku na kolejnych liniach leczenia (decydują względy medyczne)	Założenie
Inne leki biologiczne stosowane w sekwencji	A: ADA → INF → BSC	W polskiej praktyce istnieje dowolność w wyborze leku na kolejnych liniach leczenia (decydują względy medyczne)	Założenie
	B: ADA → GOL → BSC		
	C: ETA → INF → BSC		
	D: ETA → GOL → BSC		
	E: INF → GOL → BSC		
Jeden lek biologiczny w sekwencji	A: ADA → BSC	Możliwość wykazania nadwrażliwości na pozostałe leki biologiczne	Założenie
	B: ETA → BSC		
	C: INF → BSC		
	D: GOL → BSC		

¹⁹ Szczegółowe informacje związane z parametrami uwzględnionymi w poszczególnych scenariuszach zostały przedstawione w *Analizie ekonomicznej* [4]. Przedstawiono jedynie wyniki dla tych scenariuszy rozpatrywanych w *Analizie ekonomicznej*, które mają wpływ na wyniki w niniejszej analizie wpływu na budżet.

Scenariusz	Opis testowanego scenariusza	Uzasadnienie przyjętego scenariusza	Źródło danych
Obniżona skuteczność drugiego leku biologicznego	<p>Przyjęcie czynnika ograniczającego skuteczność drugiego leku biologicznego po niepowodzeniu stosowania pierwszego leku biologicznego przez 12 tygodni (ang. <i>primary non-responders</i>). Dla chorych, którzy nie odpowiedzieli na początkowe leczenie z wykorzystaniem pierwszego leku biologicznego, odpowiedź PsARC na drugi lek biologiczny uległa korekcie o współczynnik hazardu równy 2,7 [18] według wzoru:</p> $P(\text{PsARC})_{\text{kor.}} = \frac{\text{odds}(\text{PsARC})/\text{HR}}{1 + \text{odds}(\text{PsARC})/\text{HR}},$ <p>gdzie $\text{odds}(\text{PsARC}) = \frac{P(\text{PsARC})}{1 - P(\text{PsARC})}$.</p> <p>Ryzyko dyskontynuacji leczenia drugim lekiem biologicznym w cyklu zostało również skorygowane za pomocą wzoru: $\text{RD}_{\text{kor.}} = \text{RD} * 36\% * \text{HR} + \text{RD} * 64\%$ gdzie RD to ryzyko dyskontynuacji z analizy podstawowej wynoszące 1,26% na cykl, odsetek 36% odnosi się do tej części chorych, którzy zakończą leczenie z uwagi na brak skuteczności, pozostała część kończy leczenie z innych przyczyn [18].</p>	Możliwość wytworzenia się przeciwciał przeciwko cząsteczkom leku, co jest jednym z czynników odpowiadających za wtórną nieskuteczność leczenia biologicznego	Założenie modelu globalnego
Obniżona skuteczność pierwszego leku biologicznego	Obniżona skuteczność pierwszego leku biologicznego o 20% po nieskuteczności leczenia apremilastem	Możliwość obniżonej skuteczności leczenia biologicznego po niepowodzeniu wcześniejszej terapii	Założenie
Progresja choroby u chorych na BSC	Wybór scenariusza zgodnie z opisem zamieszczonym w rozdziale 5.4. w <i>Analizie ekonomicznej</i> (ang. <i>rebound to natural history</i>)	Testowanie arbitralnie przyjętych założeń	Założenie modelu globalnego
Ryzyko zgonu z powodu ŁZS	Brak uwzględnienia zwiększonego ryzyka zgonu spowodowanego ŁZS	Uwzględnienie przeżywalności zgodnej z populacją generalną	Założenie
Ceny leków biologicznych na podstawie komunikatów DGL	Uwzględnienie cen leków biologicznych na podstawie komunikatów DGL	Próba oszacowania rzeczywistego kosztu, jaki ponosi płatnik na rzecz leczenia biologicznego	Komunikat DGL [12]

Wyniki analizy scenariuszy dla wariantu prawdopodobnego z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej przedstawiono w poniższych tabelach (Tabela 37. i Tabela 38.).

4. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Decyzja dotycząca refundacji ze środków publicznych leku Otezla® (apremilast) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych z aktywną i ciężką postacią łuszczycowego zapalenia stawów z niezadowalającą odpowiedzią na tradycyjnie stosowane leki, finansowanego w ramach *Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* w kategorii dostępności refundacyjnej: *Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym* nie spowoduje nowych konsekwencji w organizacji udzielania świadczeń zdrowotnych.

Lek Otezla® stosowany jest w postaci tabletek, które pacjent może przyjmować samodzielnie. W związku z powyższym, w wyniku rozpoczęcia finansowania ocenianej technologii medycznej, nie wystąpi konieczność dodatkowych szkoleń personelu medycznego czy też tworzenia nowych wytycznych określających sposób podawania leku. Objęcie refundacją technologii wnioskowanej nie będzie zatem mieć istotnego wpływu na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych.

5. Aspekty etyczne i społeczne

Decyzja dotycząca objęcia refundacją leku Otezla® (apremilast) w leczeniu dorosłych chorych z aktywną i ciężką postacią ŁZS z niezadowalającą odpowiedzią na tradycyjnie stosowane leki i utworzenia dla niego odrębnej grupy limitowej wygeneruje oszczędności finansowe zarówno w perspektywie płatnika publicznego, jak i w perspektywie wspólnej w przypadku uwzględnienia proponowanej przez Zamawiającego umowy podziału ryzyka. Warto zauważyć, że finansowanie apremilastu przyczyni się do zwiększenia spektrum terapeutycznego w leczeniu chorych na łuszczycowe zapalenie stawów. Odpowiednio dobrana terapia do określonego stanu klinicznego przyczyni się do zwiększenia skuteczności jej leczenia, a tym samym do poprawy sytuacji pacjentów z ŁZS.

Pozytywna decyzja dotycząca finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych i utworzenia dla niej odrębnej grupy limitowej nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi i nie nakłada na chorego dodatkowych wymogów związanych z rozpoczęciem leczenia.

Decyzja dotycząca finansowania leku Otezla® ze środków publicznych nie wpłynie w żaden sposób na prawa pacjenta czy też prawa człowieka.

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie wnioskowanego produktu w praktyce klinicznej i objęcie go finansowaniem ze środków publicznych.

Poniższa tabela (Tabela 39.) przedstawia ocenę aspektów społecznych i etycznych dotyczących stosowania technologii wnioskowanej w omawianym wskazaniu.

Tabela 39.
Aspekty społeczne i etyczne

Warunek	Wartość
Czy i które grupy pacjentów mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej;	Żadne
Czy niekwestionowany jest równy dostęp do technologii medycznej przy jednakowych potrzebach;	Tak
Czy spodziewana jest duża korzyść dla wąskiej grupy osób, czy korzyść mała, ale powszechna;	Duża korzyść dla wąskiej grupy chorych
Czy technologia stanowi odpowiedź na niezaspokojone dotychczas potrzeby grup społecznie upośledzonych;	Nie
Czy technologia stanowi odpowiedź dla osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia.	Nie
Należy rozważyć czy pozytywna decyzja w odniesieniu do ocenianej technologii może powodować problemy społeczne, w tym:	
wpływać na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej;	Nie
grozić niezaakceptowaniem postępowania przez poszczególnych chorych;	Nie
powodować lub zmieniać stygmatyzację;	Nie
wywoływać lęk;	Nie
powodować dylematy moralne;	Nie
stwarzać problemy dotyczące płci lub rodzinne.	Nie
Konieczne jest też przeanalizowanie, czy decyzja dotycząca rozważanej technologii:	
nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi,	Nie
czy stwarza konieczność dokonania zmian w prawie/przepisach;	Nie
oddziałuje na prawa pacjenta lub prawa człowieka.	Nie
Należy określić, czy stosowanie technologii nakłada szczególne wymogi, takie jak:	
konieczność szczególnego informowania pacjenta lub uzyskiwania jego zgody;	Nie
potrzeba zapewnienia pacjentowi poufności postępowania;	Nie
potrzeba uwzględniania indywidualnych preferencji, potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze metody postępowania.	Nie

6. Założenia i ograniczenia

W ramach niniejszej analizy przyjęto szereg założeń związanych ze sposobem szacowania populacji docelowej:

- ⊗ populacja docelowa obejmuje chorych kwalifikujących się do leczenia biologicznego ŁZS zgodnie z *Programem lekowym ŁZS*;
- ⊗ w populacji chorych zakwalifikowanych do leczenia biologicznego zgodnie z *Programem lekowym ŁZS* przed rozpoczęciem horyzontu czasowego analizy (zakwalifikowanych do czerwca 2017 roku) stosowany jest dotychczasowy schemat leczenia biologicznego i te osoby nie mogą rozpocząć leczenia z wykorzystaniem apremilastu (nie kwalifikują się do populacji docelowej);
- ⊗ do populacji docelowej należą tylko nowi chorzy, którzy zostaliby zakwalifikowani do *Programu lekowego ŁZS* w ramach horyzontu czasowego (tj. od lipca 2017 roku do czerwca 2019 roku);
- ⊗ populacja osób, dla których istnieją przeciwwskazania do leczenia biologicznego, a które kwalifikują się do leczenia apremilastem, jest na tyle nieznaczna, że postanowiono nie uwzględniać jej w niniejszej analizie;

[Redacted text block]

W ramach szacowania wydatków aktualnych przyjęto, że są one równe rocznemu kosztowi leczenia zgodnego ze scenariuszem istniejącym, tj. z zastosowaniem kolejno: adalimumabu, etanerceptu oraz najlepszej terapii wspomagającej, poniesionemu w pierwszym roku

leczenia (przy uwzględnieniu danych o prawdopodobieństwach odpowiedzi na leczenie w kolejnych cyklach oszacowanych na podstawie metaanalizy sieciowej (NMA) [13]).

W niniejszej analizie koszt monitorowania leczenia z wykorzystaniem substancji czynnej apremilast oraz koszt BSC zostały oszacowane na podstawie opinii eksperta klinicznego²⁰, który wymienił badania stosowane w ramach monitorowania leczenia z wykorzystaniem APR oraz substancje wchodzące w skład BSC (w przypadku leczenia chorych w analizowanym wskazaniu).

Zgodnie z zapisami *Programu Lekowego ŁZS* w ramach dyskontynuacji leczenia wkomponowana jest możliwość zakończenia leczenia z uwagi na utrzymującą się przez 6 miesięcy małą aktywność choroby. Z uwagi na brak danych o skali tego zjawiska, założono, że jest ona oszacowana w ramach wartości parametru „prawdopodobieństwo dyskontynuacji leczenia w przypadku uzyskania odpowiedzi PsARC po początkowym okresie leczenia”.

W analizie uwzględniono ponadto, że apremilast będzie finansowany w ramach nowej grupy limitowej. Podstawę limitu w tej grupie limitowej stanowić będzie lek Otezla[®], opakowanie zawierające 27 tabletek (10 mg, 4 tabl. + 20mg, 4 tabl. + 30 mg, 19 tabl.). Podejście takie jest zgodne z zapisami *Ustawy o refundacji* [22].

Zgodnie z *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT)* [1] oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* [19] w analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy, obejmujący okres od początku lipca 2017 do końca czerwca 2019 roku.

Dodatkowo przyjęto, że każdy rok analizy obejmuje 13 cykli 28-dniowych.

7. Podsumowanie i wnioski końcowe

W niniejszej pracy dążono do dokonania oceny wpływu na system ochrony zdrowia w Polsce decyzji o zakwalifikowaniu leku Otezla[®] (apremilast) w leczeniu dorosłych chorych z aktywnym łuszczycowym zapaleniem stawów, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie co najmniej dwoma lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi

przebieg choroby i u których dalsze leczenie wyłącznie LMPCh nie jest rozważane, uprzednio nieleczonych lekami biologicznymi, finansowanego w ramach *Wykazu leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej: *Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym.*

Prognozowana łączna liczba chorych w populacji docelowej, u której można rozpocząć leczenie z wykorzystaniem wnioskowanej technologii, wynosi [REDACTED]

[REDACTED] Po podjęciu pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Otezla® nastąpi zmiana wydatków z perspektywy płatnika publicznego, stanowiących wydatki inkrementalne. [REDACTED]

Po podjęciu pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Otezla® nastąpi zmiana wydatków z perspektywy wspólnej, stanowiących wydatki inkrementalne. [REDACTED]

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Otezla® [REDACTED]

Finansowanie apremilastu ze środków publicznych przyczyni się do także do zwiększenia spektrum terapeutycznego w leczeniu chorych na łuszczycowe zapalenie stawów. Odpowiednio dobrana terapia do określonego stanu klinicznego przyczyni się do zwiększenia skuteczności jej leczenia, a tym samym do poprawy sytuacji pacjentów z ŁZS.

8. Załączniki

8.1. Program lekowy leczenia łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M 07.3)

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>1. Kryteria kwalifikacji:</p> <p>1) Pacjent jest kwalifikowany do programu przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia.</p> <p>2) Do programu kwalifikuje się świadczeniobiorców spełniających wszystkie poniższe kryteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> z ustalonym rozpoznaniem ŁZS postawionym na podstawie kryteriów wg Bennetta lub CASPAR, z aktywną i ciężką postacią choroby, z niezadowolającą odpowiedzią na tradycyjnie stosowane leki. <p>3) Kryteria diagnostyczne wg Bennetta - ŁZS rozpoznaje się, gdy spełnione jest kryterium obowiązkowe i co najmniej 3 kryteria dodatkowe:</p> <ol style="list-style-type: none"> kryterium obowiązkowe - dodatni wywiad w kierunku łuszczycy (skóry lub 	<p>Dawkowanie:</p> <ol style="list-style-type: none"> adalimumab należy podawać we wstrzyknięciu podskórnym w dawce 40 mg co 2 tygodnie; etanercept należy podawać we wstrzyknięciu podskórnym w dawce 50 mg co tydzień; golimumab podaje się podskórnym w dawce 50 mg raz na miesiąc (\pm 1 dzień) tego samego dnia każdego miesiąca, infliksymab należy podawać w dawce 5 mg/kg masy ciała w infuzji dożylną trwającej ponad 2 godziny w dniach 0, 14 i 42, a następnie co 8 tygodni. 	<p>1. Badania przy kwalifikacji.</p> <p>W ramach kwalifikacji chorego do udziału w programie należy wykonać następujące badania:</p> <ol style="list-style-type: none"> morfologia krwi; płytki krwi (PLT); odczyn Biernackiego (OB); aminotransferaza asparaginianowa (AspAT); aminotransferaza alaninowa (AlAT); stężenie kreatyniny w surowicy; białko C-reaktywne; badanie ogólne moczu; próba tuberkulinowa lub test Quantiferon; obecność czynnika reumatoidalnego

<p>paznokci) potwierdzonej klinicznie i skojarzonej z bólem oraz obrzękiem tkanek miękkich lub ograniczeniem ruchomości co najmniej 1 stawu, utrzymującym się 6 tygodni lub dłużej,</p> <p>b) kryteria dodatkowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> – obecność zapalenia stawów międzypaliczkowych dalszych (wykluczenie: guzki Heberdena i Boucharda), – obecność dactylitis, – niesymetryczne zapalenie stawów rąk i stóp, – nieobecność guzków reumatoidalnych, – negatywne testy na obecność czynnika reumatoidalnego w surowicy, – nadżerkowe zapalenie małych stawów, stwierdzone w badaniu radiologicznym, bez cech współistniejącej osteoporozy (wykluczenie nadżerkowej postaci choroby zwyrodnieniowej rąk), – obecność zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych, lub syndesmofitów, lub kostnienia okołokręgosłupowego stwierdzona w badaniu radiologicznym. <p>4) Kryteria klasyfikacyjne CASPAR - ŁZS rozpoznaje się, jeżeli ustalono zapalną chorobę stawów i pacjent uzyska co najmniej 3 punkty według systemu punktacji przedstawionej poniżej:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) łuszczyca obecnie – 2 pkt albo dodatni wywiad w kierunku łuszczycy potwierdzony przez lekarza specjalistę – 1 pkt, albo udokumentowany dodatni wywiad rodzinny w kierunku łuszczycy u krewnego I-go lub II-go stopnia – 1 pkt, b) dactylitis obecnie lub dodatni wywiad w kierunku dactylitis potwierdzony przez reumatologa – 1 pkt, c) brak czynnika reumatoidalnego (z wyłączeniem testu lateksowego) – 1 pkt, d) typowa dystrofia paznokci (liza paznokcia, objaw naparstka, bruzdowanie, hiperkeratoza) – 1 pkt, e) zmiany radiologiczne stawów dłoni lub stóp charakterystyczne dla ŁZS (okołostawowe tworzenie nowej kości z wyłączeniem osteofitów) – 1 pkt. <p>5) Aktywna i ciężka postać choroby:</p>	<p>Pacjentom z dominującymi objawami ze strony stawów obwodowych - leki biologiczne podaje się z metotreksatem w pełnej dawce – 25mg/tydzień, chyba że występują przeciwwskazania do stosowania metotreksatu.</p>	<p>(RF);</p> <ul style="list-style-type: none"> 11) obecność antygenu HBs; 12) przeciwciała HCV; 13) obecność antygenu wirusa HIV (HIV Ag/ Ab Combo); 14) RTG klatki piersiowej (do 3 miesięcy przed kwalifikacją); 15) u kobiet - badanie ginekologiczne lub mammograficzne, lub USG piersi. <p>2. Monitorowanie leczenia.</p> <p>Po każdym kolejnych 12 tygodniach (+/- 14 dni) od pierwszego podania leku należy wykonać następujące badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> 1) morfologia krwi; 2) odczyn Biernackiego (OB); 3) białko C-reaktywne (CRP); 4) aminotransferaza asparaginianowa (AspAT); 5) aminotransferaza alaninowa (AIAT) <p>oraz dokonać oceny skuteczności leczenia w celu ustalenia, czy została osiągnięta adekwatna odpowiedź na leczenie.</p> <p>3. Monitorowanie programu:</p> <ul style="list-style-type: none"> 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego
---	---	---

<p>a) w przypadku zajęcia stawów obwodowych - aktywna i ciężka postać choroby musi być udokumentowana podczas dwóch różnych wizyt w odstępie przynajmniej 4 tygodni, przy stabilnym leczeniu, po zastosowaniu w terapii przynajmniej dwóch leków modyfikujących przebieg choroby, z których każdy stosowany był przez okres 4 miesięcy (lub krócej, jeżeli wystąpiły objawy nietolerancji) w monoterapii albo nie krócej niż przez 6 miesięcy - w przypadku leczenia kombinowanego. Aktywną postać choroby definiuje się jako spełnienie wszystkich wymienionych poniżej kryteriów reumatologicznych lub dermatologicznych.</p> <p>Kryteria reumatologiczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> - liczba obrzękniętych stawów - co najmniej 5 z 66 możliwych – w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 4 tygodni, - liczba tkliwych stawów - co najmniej 5 z 68 możliwych – w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 4 tygodni, - ogólna ocena aktywności choroby przez pacjenta odpowiadająca wartości 4 lub 5 w pięciostopniowej skali Likerta, - ogólna ocena aktywności choroby przez lekarza prowadzącego odpowiadająca wartości 4 lub 5 w pięciostopniowej skali Likerta, - ogólna ocena stanu choroby (aktywności, ciężkości i dalszej prognozy choroby oraz aktywności zawodowej), dokonana również przez lekarza eksperta doświadczonego w leczeniu inhibitorami TNF alfa chorób z kręgu spondyloartropatii - więcej niż 5 cm na skali od 0 do 10 cm. <p>Kryteria dermatologiczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> - PASI więcej niż 10, - DLQI więcej niż 10, - BSA więcej niż 10, - zajęcie 3 stawów; ocena powinna być dokonana również przez lekarza eksperta doświadczonego w leczeniu inhibitorami TNF alfa chorób z kręgu spondyloartropatii, - ogólna ocena stanu choroby (aktywności, ciężkości i dalszej prognozy choroby oraz aktywności zawodowej), dokonana również przez lekarza eksperta, doświadczonego w leczeniu inhibitorami TNF alfa chorób z kręgu spondyloartropatii - więcej niż 5 cm na skali od 0 do 10 		<p>Funduszu Zdrowia;</p> <p>2) uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;</p> <p>3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.</p>
---	--	---

<p>cm,</p> <p>b) w przypadku dominującego obrazu zajęcia stawów osiowych - należy kwalifikować chorych z zajęciem stawów krzyżowo – biodrowych, odpowiadającym nowojorskim kryteriom rozpoznania zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, z aktywną i ciężką postacią choroby, która musi być udokumentowana podczas dwóch różnych wizyt w odstępie przynajmniej 12 tygodni, przy zastosowaniu w terapii co najmniej dwóch niesteroidowych leków przeciwzapalnych w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez chorego dawce, z których każdy był stosowany przez przynajmniej 3 miesiące w monoterapii. Aktywną postać choroby definiuje się jako spełnienie wszystkich, poniższych kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> - wartość BASDAI, określona w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 12 tygodni – nie mniejsza niż 4, - oznaczenie bólu kręgosłupa na wizualnej skali od 0 do 10 cm, określone w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 12 tygodni - nie mniej niż 4 cm, - ogólna ocena stanu choroby (aktywności, ciężkości i dalszej prognozy choroby oraz aktywności zawodowej), dokonana przez lekarza prowadzącego oraz innego lekarza – eksperta, doświadczonego w leczeniu chorób z kręgu spondyloartropatii zapalnych inhibitorami TNF alfa - więcej niż 5 cm na skali od 0 do 10 cm. <p>6) Niezadowolająca odpowiedź na tradycyjnie stosowane leki definiowana jest jako nieskuteczność leczenia:</p> <p>a) w przypadku stawów obwodowych – po zastosowaniu w terapii co najmniej dwóch konwencjonalnych syntetycznych leków modyfikujących przebieg choroby - w tym metotreksatu, z których każdy był stosowany przez przynajmniej 4 miesiące w monoterapii lub nie krócej niż 6 miesięcy - w przypadku leczenia kombinowanego (chyba że wystąpiły objawy nietolerancji). Rekomendowane dawki wynoszą dla: metotreksatu - 25 mg jeden raz w tygodniu, sulfasalazyny 3 g/dobę, leflunomidu 20 mg jeden raz dziennie, cyklosporyny od 3-5mg/kg m.c./dobę,</p> <p>b) w przypadku osiowej postaci ŁZS – po zastosowaniu w terapii co najmniej dwóch niesteroidowych leków przeciwzapalnych w maksymalnej</p>		
--	--	--

rekomendowanej lub tolerowanej przez chorego dawce, z których każdy był stosowany przez przynajmniej 3 miesiące w monoterapii.

W przypadku kobiet wymagana jest zgoda na świadomą kontrolę urodzeń w czasie leczenia i do 6 miesięcy po zastosowaniu ostatniej dawki leku biologicznego.

2. Kryteria stanowiące przeciwwskazania do udziału w programie:

- 1) ciąża lub laktacja;
- 2) aktywne zakażenia (ostre lub przewlekłe) bakteryjne, wirusowe, grzybiczego lub pasożytnicze (szczególnie gruźlica, infekcja wirusem HIV lub przewlekłe zapalenie wątroby typu B);
- 3) przebycie zakażenia oportunistycznego w okresie ostatnich 2 miesięcy (np. półpasiec), aktywnej infekcji cytomegalowirusem, Pneumocystis carinii;
- 4) infekcyjne zapalenie stawu w okresie ostatnich 12 miesięcy;
- 5) zakażenie endoprotezy w okresie ostatnich 12 miesięcy lub w nieokreślonym czasie, jeżeli sztuczny staw nie został wymieniony;
- 6) ciężka niewydolność krążenia (klasa III lub IV wg NYHA);
- 7) zespół demielinizacyjny lub objawy przypominające ten zespół;
- 8) czynna choroba nowotworowa lub choroba nowotworowa, której leczenie zakończono w ciągu ostatnich 5 lat;
- 9) inne okoliczności dyskwalifikujące do leczenia inhibitorami TNF alfa – wg decyzji lekarza prowadzącego.

3. Kryteria ponownego włączenia do programu.

- 1) Do programu włącza się bez kwalifikacji świadczeniobiorcę, u którego zaprzestano podawania leku wymienionego w programie i zastosowanego zgodnie z jego zapisami z powodu uzyskania małej aktywności choroby i u którego w trakcie badania kontrolnego stwierdzono:
 - a) zaostrzenie choroby o 30% we wszystkich wymienionych kryteriach - liczba bolesnych lub obrzękniętych stawów, aktywność choroby według

<p>chorego i lekarza - w stosunku do stanu chorego na wizycie kończącej leczenie w programie - w przypadku dominującego zajęcia stawów obwodowych, lub</p> <p>b) spełnienie przez świadczeniobiorcę nowojorskich kryteriów włączenia do programu - w przypadku dominującego zajęcia stawów osiowych.</p> <p>2) Pacjent jest włączany do ponownego leczenia substancją czynną, której zastosowanie wywołało małą aktywność choroby.</p> <p>4. Czas leczenia w programie:</p> <p>1) leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia;</p> <p>2) leczenie należy odstawić po 9-12 miesiącach terapii inhibitorami TNF alfa i uzyskaniu przez chorego małej aktywności choroby, utrzymującej się nieprzerwanie przez okres 6 miesięcy, wyrażonej:</p> <p>a) w przypadku zapalenia stawów obwodowych - 50% zmniejszeniem czterech mierzonych parametrów (liczby bolesnych, obrzękniętych stawów, aktywności choroby według chorego i lekarza),</p> <p>b) w przypadku zapalenia stawów osiowych - wartością BASDAI mniejszą niż 3.</p> <p>5. Kryteria i warunki zamiany terapii.</p> <p>1) U pacjenta będącego w trakcie terapii, u którego występuje adekwatna odpowiedź na leczenie, terapię prowadzi się z użyciem substancji czynnej, która wywołała taką odpowiedź. Za adekwatną odpowiedź na leczenie uznaje się:</p> <p>a) w przypadku zajęcia stawów obwodowych - zmniejszenie o przynajmniej 30% liczby bolesnych lub obrzękniętych stawów oraz zmniejszenie w skali Likerta o przynajmniej jedną jednostkę aktywności choroby według chorego, jak i lekarza,</p> <p>b) w przypadku zajęcia stawów kręgosłupa - zmniejszenie wartości BASDAI o przynajmniej 50% w stosunku do wartości sprzed leczenia lub o 2</p>		
--	--	--

<p>jednostki, ale wówczas jego wartość nie może być wyższa jak 4.</p> <ol style="list-style-type: none"> 2) Terapia będzie prowadzona w najniższej, zarejestrowanej jako skuteczna dawce. 3) Zmiana terapii na leczenie inną substancją czynną wymaga każdorazowo uzyskania zgody Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych. 4) Zamiana terapii na leczenie inną, wymienioną w programie substancją czynną, możliwa jest tylko w następujących przypadkach: <ol style="list-style-type: none"> a) wystąpienie nadwrażliwości na substancję czynną lub substancje pomocnicze, b) wystąpienie istotnych działań niepożądanych, związanych z podaniem substancji czynnej leku biologicznego, których uniknięcie jest możliwe po podaniu innej substancji czynnej leku biologicznego, c) stwierdzenie innych, potwierdzonych badaniem klinicznym pacjenta, przeciwwskazań do podawania substancji czynnej leku biologicznego, d) brak uzyskania adekwatnej odpowiedzi na pierwszy zastosowany inhibitor TNF alfa po 12 tygodniach terapii lub utrata adekwatnej odpowiedzi stwierdzona w trakcie kolejnych wizyt monitorujących. 5) W ramach programów lekowych dotyczących pacjentów z ŁZS, nie jest możliwe zastosowanie więcej niż dwóch inhibitorów TNF alfa. <p>6. Kryteria wyłączenia z programu:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) brak uzyskania adekwatnej odpowiedzi na drugi zastosowany inhibitor TNF alfa po 12 tygodniach terapii; 2) utrata adekwatnej odpowiedzi na drugi zastosowany inhibitor TNF alfa, stwierdzona w trakcie kolejnych wizyt monitorujących; 3) wystąpienie działań niepożądanych, takich jak: <ol style="list-style-type: none"> a) reakcja alergiczna na lek, b) zakażenie o ciężkim przebiegu, c) objawy niewydolności serca, płuc, nerek i wątroby (nie związanych z amyloidozą), d) pancytopenia i niedokrwistość aplastyczna, e) stwierdzenie choroby nowotworowej, f) stwierdzenie zespołu toczniopodobnego, 		
--	--	--

<p>g) wystąpienie innych objawów wymienionych jako kryteria stanowiące przeciwwskazania do udziału w programie.</p> <p>4) uzyskanie przez chorego małej aktywności choroby, utrzymującej się nieprzerwanie przez okres 6 miesięcy, wyrażonej:</p> <p>a) w przypadku zapalenia stawów obwodowych - 50% zmniejszeniem czterech mierzonych parametrów (liczby bolesnych, obrzękniętych stawów, aktywności choroby według chorego i lekarza),</p> <p>b) w przypadku zapalenia stawów osiowych - wartością BASDAI mniejszą niż 3.</p>		
--	--	--

8.2. Uzasadnienie finansowania wnioskowanej technologii w ramach nowej grupy limitowej

Zgodnie z art. 15 *Ustawy o refundacji* [22] do grupy limitowej kwalifikuje się leki posiadające tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania przy zastosowaniu tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane oraz podobnej skuteczności.

Lek Otezla® nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych. Biorąc pod uwagę ten fakt, w przypadku wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej zasadnym byłoby umieszczenie leku Otezla® w *Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (część A1 – Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym)*, tworząc dla tego produktu odrębną grupę limitową. Podstawę limitu w tej grupie limitowej stanowić będzie lek Otezla®, opakowanie zawierające 27 tabletek (10 mg, 4 tabl. + 20mg, 4 tabl. + 30 mg, 19 tabl.).

Ważnym argumentem potwierdzającym zasadność utworzenia oddzielnej grupy limitowej jest także fakt, iż z *Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [15] wynika, że każda z substancji dotychczas finansowanych w ramach *Programu lekowego ŁZS* (ADA, ETA, INF, GOL) była finansowana w ramach odrębnej grupy limitowej. Co więcej, żadna z tych substancji nie była dotychczas uwzględniona w *Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* w kategorii dostępności refundacyjnej: *Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym* we wskazaniu związanym z leczeniem ŁZS.

8.3. Liczba opakowań technologii wnioskowanej

Tabela 40.

Określenie rocznej wielkości dostaw technologii wnioskowanej w przypadku objęcia refundacją, wyrażonej w liczbie opakowań

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

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

Tabela 41.

Check-lista zgodności analizy wpływu na system ochrony zdrowia z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
1.	Oszacowanie rocznej liczebności populacji	TAK, rozdział 2.5.
1.1.	obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	TAK, rozdział 2.5.1.
1.2.	docelowej, wskazanej we wniosku	TAK, rozdział 2.5.2.
1.3.	w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	TAK, rozdział 2.5.3.
1.4.	w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją podwyższeniu ceny	TAK, rozdział 2.5.4.
2.	Oszacowanie rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku	TAK, rozdział 2.8.
2.1.	Aktualnych	TAK, rozdział 2.8.1.
2.2.	z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje	TAK, rozdział 2.8.1.
3.	Ilościowa prognoza rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu	TAK, rozdział 2.8.2.

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
	refundacją lub podwyższeniu ceny	
3.1.	z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii	TAK, rozdział 2.8.2.
4.	Ilościowa prognoza rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją lub podwyższeniu ceny	TAK, rozdział 2.8.2.
4.1.	z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii,	TAK, rozdział 2.8.2.
5.	Oszacowanie dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku	TAK, rozdział 2.8.2.
5.1.	z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii	TAK, rozdział 2.8.2.
6.	Minimalny i maksymalny wariant oszacowania dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	TAK, rozdział 2.8.
8.	Zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań analizy oraz prognoz	TAK, rozdział 2.7.
9.	Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań analizy oraz prognoz	TAK, rozdział 6.
9.1.	wyszczególnienie założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu	TAK, rozdział 8.2.
10.	Do analizy dołączono dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji oraz prognoz	TAK
11.	Oszacowań analizy oraz prognoz dokonano w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet	TAK
12.	Oszacowań oraz prognoz w analizie dokonano w szczególności na podstawie rocznej liczebności populacji	TAK
12.1.	w analizie wpływu na budżet przedstawiono dodatkowy wariant, w którym oszacowania i prognozy uzyskano w oparciu o inne dane (w przypadku braku wiarygodnych oszacowań rocznej liczebności populacji)	n/d, obliczenia w analizie przeprowadzono na podstawie oszacowania liczebności populacji
13.	Oszacowania analizy oraz prognozy przedstawiono w następujących wariantach <ul style="list-style-type: none"> z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka), bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka 	■
13.1.	Wskazano dowody spełnienia wymagań, o których mowa: <ul style="list-style-type: none"> w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 <i>Ustawy o refundacji</i> (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej) 	TAK

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
	<ul style="list-style-type: none"> • w art. 15 ust. 2. 15 ust. 3 pkt 2 <i>Ustawy o refundacji</i> (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikację do wspólnej, istniejącej grupy limitowej) 	

8.5. Dopasowanie linii trendu

Tabela 42.

Jakość dopasowania linii trendu do danych empirycznych opisujących liczbę osób w Programie Leczenia Biologicznego ŁZS w Polsce.

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

9. Spis tabel

Tabela 1. Populacja chorych na ŁZS, u których można rozpocząć leczenie z wykorzystaniem wnioskowanej technologii w kolejnych latach horyzontu czasowego	24
Tabela 2. Populacja chorych na łuszczycę plackowatą, u których można rozpocząć leczenie z wykorzystaniem wnioskowanej technologii w kolejnych latach horyzontu czasowego.....	25
Tabela 3. Populacja wszystkich chorych, u których można rozpocząć leczenie z wykorzystaniem wnioskowanej technologii w kolejnych latach horyzontu czasowego	25
Tabela 4. Liczba nowych chorych włączonych do leczenia lekiem Otezla® w kolejnych latach analizy	27
Tabela 5. Dawkowanie leków uwzględnionych w modelu	31
Tabela 6. Ceny leku Otezla® uwzględnione w modelu (PLN).....	32
Tabela 7. Ceny leków uwzględnionych w modelu (PLN).....	33
Tabela 8. Koszt leków w analizowanym wskazaniu, brany pod uwagę w analizie, z perspektywy płatnika publicznego w 28-dniowym cyklu (PLN)	34
Tabela 9. Częstość podania leków biologicznych w kolejnych 28-dniowych cyklach	34
Tabela 10. Koszt podania leków biologicznych w kolejnych 28-dniowych cyklach (PLN).....	35
Tabela 11. Diagnostyka w programie lekowym <i>Leczenia łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym</i>	36
Tabela 12. Kwalifikacja i weryfikacja leczenia biologicznego w chorobach reumatycznych ..	36
Tabela 13. Koszt badań obserwacyjnych wykonywanych u chorych leczonych apremilastem	37
Tabela 14. Koszt monitorowania w kolejnych 28-dniowych cyklach (PLN).....	38
Tabela 15. Koszt BSC (PLN).....	39
Tabela 16. Składowe całkowitego kosztu różniącego (PLN) oraz częstość ich występowania w cyklu (28 dni).....	39
Tabela 17. Dane wejściowe uwzględniane w analizie wpływu na budżet.....	40
Tabela 18. Aktualne roczne wydatki budżetowe w analizowanej populacji	42
Tabela 19. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego w wariancie prawdopodobnym [REDACTED].....	44
Tabela 20. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego w wariancie prawdopodobnym [REDACTED]	45

Tabela 21. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego w wariancie minimalnym [REDACTED].....	46
Tabela 22. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego w wariancie minimalnym [REDACTED].....	47
Tabela 23. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego w wariancie maksymalnym [REDACTED].....	48
Tabela 24. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego w wariancie maksymalnym [REDACTED].....	49
Tabela 25. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy wspólnej w wariancie prawdopodobnym [REDACTED].....	50
Tabela 26. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy wspólnej w wariancie prawdopodobnym [REDACTED].....	51
Tabela 27. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy wspólnej w wariancie minimalnym [REDACTED].....	52
Tabela 28. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy wspólnej w wariancie minimalnym [REDACTED].....	53
Tabela 29. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy wspólnej w wariancie maksymalnym [REDACTED].....	54
Tabela 30. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy wspólnej w wariancie maksymalnym [REDACTED].....	55
Tabela 31. Parametry użyte w analizie wrażliwości wraz z zakresem zmienności i źródłem danych.....	57
Tabela 32. Wyniki analizy wrażliwości z perspektywy płatnika publicznego w wariancie prawdopodobnym [REDACTED] (PLN).....	58
Tabela 33. Wyniki analizy wrażliwości z perspektywy płatnika publicznego w wariancie prawdopodobnym [REDACTED] (PLN).....	60
Tabela 34. Wyniki analizy wrażliwości z perspektywy wspólnej w wariancie prawdopodobnym [REDACTED] (PLN).....	62
Tabela 35. Wyniki analizy wrażliwości z perspektywy wspólnej w wariancie prawdopodobnym [REDACTED] (PLN).....	64
Tabela 36. Opis dodatkowych scenariuszy uwzględnianych w analizie.....	66
Tabela 37. Wyniki analizy scenariuszy z perspektywy płatnika publicznego – wariant prawdopodobny.....	68
Tabela 38. Wyniki analizy scenariuszy z perspektywy wspólnej – wariant prawdopodobny..	69
Tabela 39. Aspekty społeczne i etyczne.....	71

Tabela 40. Określenie rocznej wielkości dostaw technologii wnioskowanej w przypadku objęcia refundacją, wyrażonej w liczbie opakowań.....	84
Tabela 41. Check-lista zgodności analizy wpływu na system ochrony zdrowia z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	84
Tabela 42. Jakość dopasowania linii trendu do danych empirycznych opisujących liczbę osób w Programie Leczenia Biologicznego ŁZS w Polsce.....	86

10. Spis rysunków

Rysunek 1. Możliwe scenariusze brane pod uwagę w analizie wpływu na budżet	17
Rysunek 2. Liczba chorych w <i>Programie lekowym ŁZS</i>	21

11. Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *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. Alamanos Y., Voulgari P.V., Drosos A.A., *Incidence and prevalence of psoriatic arthritis: a systematic review*, J Rheumatol. 2008 Jul;35(7)
3. Ali Y., Tom B.D., Schentag C.T. i in., *Improved survival in psoriatic arthritis with calendar time*, Arthritis Rheum. 2007 Aug;56(8):2708-14
4. ██████████ Otezla® (apremilast) w leczeniu dorosłych chorych na aktywne łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS) – Analiza ekonomiczna
5. Bruce B., Fries J.F., *The Stanford Health Assessment Questionnaire: dimensions and practical applications*, Health Qual Life Outcomes. 2003 Jun 9;1:20.
6. Charakterystyka Produktu Leczniczego *Enbrel*®
7. Charakterystyka Produktu Leczniczego *Humira*®
8. Charakterystyka Produktu Leczniczego *Otezla*®
9. Charakterystyka Produktu Leczniczego *Remicade*®
10. Charakterystyka Produktu Leczniczego *Simponi*®
11. Dane dostarczone przez Zamawiającego
12. Komunikat DGL: Wartość refundacji cen leków według kodów EAN (styczeń 2015 – grudzień 2015), <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6839.html> (data dostępu: 28.04.2016 r.)
13. ██████████ Otezla® (apremilast) w leczeniu dorosłych chorych na aktywne łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS) – Analiza problemu decyzyjnego i analiza kliniczna
14. Informator o umowach Narodowego Funduszu Zdrowia, <https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/#> (data dostępu: 28.04.2016 r.)

15. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 kwietnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2016.48), <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia> (data dostępu: 28.04.2016 r.)
16. Polskie Towarzystwo Reumatologiczne, *Leczenie biologiczne w chorobach reumatycznych 2013*, <http://www.reumatologia.ptr.net.pl/?raport-leczenie-biologiczne-w-chorobach-reumatycznych-2013,123> (data dostępu: 22.04.2016 r.)
17. Protokoły Nr 39-87 z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych
18. Rodgers M., Epstein D., Bojke L. i in., *Etanercept, infliximab and adalimumab for the treatment of psoriatic arthritis: a systematic review and economic evaluation*, Health Technology Assessment 2011; Vol. 15:No. 10
19. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu, <http://www2.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=b4&ms=311&ml=pl&mi=311&mx=0&mt=&my=89&ma=019625> (data dostępu: 26.04.2015 r.)
20. Saad A.A., Ashcroft D.M., Watson K.D. i in., *British Society for Rheumatology Biologics Register. Improvements in quality of life and functional status in patients with psoriatic arthritis receiving anti-tumor necrosis factor therapies*, Arthritis Care Res (Hoboken). 2010 Mar;62(3):345-53.
21. Setty A.R., Choi H.K., *Psoriatic arthritis epidemiology*, Curr Rheumatol Rep. 2007 Dec;9(6):449-54
22. 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.)

-
23. Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. Nr. 210, poz. 2135, z poz. zm.)
 24. *Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Remsima (infliksymab) w ramach programu lekowego: „Leczenie infliksymabem umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej ICD-10 L 40.0”, Analiza weryfikacyjna Nr: AOTMiT-OT-4351-4/2015*
 25. Załącznik nr 49 do Zarządzenia Nr 59/2011/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 października 2011 roku.
 26. Zarządzenie nr 36/2015/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 lipca 2015 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu zdrowotne (lekowe)
 27. Zarządzenie Nr 81/2014 Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna
 28. Zarządzenie Nr 109/2015/BP Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 grudnia 2015 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu zarządzenia Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna
 29. Zarządzenie Nr 27/2016/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 kwietnia 2016 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu zdrowotne (lekowe)
-