



IGNORANTIA NOCET

Humira[®] (adalimumab) w leczeniu dorosłych chorych na nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej oka (części pośredniej, odcinka tylnego lub całej błony naczyniowej)

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia
Wersja 1.1

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:

AbbVie Polska Sp. z o. o.

Warszawa, 13 czerwca 2017 r.

Osoby do kontaktu:

[Redacted contact information]

[Redacted contact information]

W dniu 13 czerwca 2017 r. analiza wpływu na system ochrony zdrowia została zaktualizowana w związku z uwagami zawartymi w Piśmie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji OT.4351.6.2017.JM.KP.PEC.3. Pierwotnie analiza została zakończona 9 marca 2017 r.

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

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

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy AbbVie Polska Sp z o.o, 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.....	10
2. Analiza wpływu na budżet	11
2.1. Metodyka analizy	11
2.2. Horyzont czasowy	12
2.3. Perspektywa	13
2.4. Scenariusze porównywane	13
2.5. Populacja.....	14
2.5.1. Populacja obejmująca wszystkich chorych, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana	14
2.5.2. Populacja, w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana.....	22
2.5.3. Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją	23
2.5.4. Populacja docelowa, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją	23
2.6. Analiza kosztów	26
2.6.1. Adalimumab	27
2.6.2. Zużycie technologii medycznych	28
2.7. Podsumowanie danych wejściowych	31
2.8. Wydatki budżetowe w horyzoncie analizy	32
2.8.1. Aktualne wydatki budżetowe	32
2.8.2. Prognozowane wydatki budżetowe.....	33
3. Analiza wrażliwości	37
4. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych.....	43

5. Aspekty etyczne i społeczne	43
6. Założenia i ograniczenia	45
7. Podsumowanie i wnioski końcowe	46
8. Załączniki	48
8.1. Uzasadnienie finansowania wnioskowanej technologii w ramach istniejącej grupy limitowej.....	48
8.2. Kryteria włączenia i wykluczenia chorych w projekcie programu lekowego, uwzględniającym technologię wnioskowaną	48
8.3. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	52
8.4. Liczba opakowań technologii wnioskowanej	54
9. Spis tabel	55
10. Spis rysunków	55
11. Bibliografia.....	57

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ADA	Adalimumab
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BSC	ang. <i>best-supportive care</i> – najlepsze leczenie wspomagające
ChLC	Choroba Leśniowskiego-Crohna
GUS	Główny Urząd Statystyczny
ŁZS	łuszczycowe zapalenie stawów
MIZS	młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
■	■
WZJG	wrzodziejące zapalenie jelita grubego
ZBN	Zapalenie błony naczyniowej
ZZSK	zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

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 Humira® (adalimumab) w leczeniu dorosłych chorych na niezakaźne zapalenie błony naczyniowej oka (części pośredniej, odcinka tylnego i całej błony naczyniowej), w ramach programu lekowego.

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

METODYKA

Analizę wpływu na budżet wykonano z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Przyjęto 2-letni horyzont czasowy, obejmujący okres od 1 lipca 2017 do 30 czerwca 2019 roku.

Populację docelową dla technologii wnioskowanej stanowią dorośli chorzy na niezakaźne zapalenie błony naczyniowej oka (części pośredniej, odcinka tylnego i całej błony naczyniowej), u których nie odnotowano wystarczającej odpowiedzi na leczenie kortykosteroidami, chorych, u których konieczne jest zmniejszenie dawki kortykosteroidów lub u których leczenie kortykosteroidami nie jest właściwe. Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie publikacji: *Baza Demografia GUS* [6], *Barisani-Asenbauer 2012* [4], *Lorenc 2015* [25], *Nguyen 2011* [29] oraz *Kim 2015* [21].

W analizie wpływu na budżet rozpatrywano dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. Scenariusz istniejący obrazuje sytuację obecną, w której adalimumab nie jest refundowany z budżetu płatnika publicznego w analizowanym wskazaniu. W scenariuszu tym, w leczeniu dorosłych chorych na niezakaźne zapalenie błony naczyniowej oka (części pośredniej, odcinka tylnego i całej błony naczyniowej) stosowane jest leczenie wspomagające w skład którego wchodzi leczenie immunosupresyjne (BSC¹). W scenariuszu prognozowanym (nowym) analizowano sytuację, w której adalimumab stosowany w leczeniu dorosłych

¹ ang. best-supportive care – najlepsze leczenie wspomagające

chorych na niezakaźne zapalenie błony naczyniowej oka (części pośredniej, odcinka tylnego i całej błony naczyniowej) będzie finansowany ze środków publicznych w ramach *Wykazu leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej lek dostępny w ramach programu lekowego.

Prognozowane rozpowszechnienie technologii wnioskowanej przyjęto oszacowano, przy założeniu, że większość chorych będzie stosować adalimumab ([REDACTED]), ze względu na brak innych refundowanych terapii o udokumentowanej skuteczności w analizowanym wskazaniu, jednak niewielki odsetek chorych może zrezygnować z leczenia. Odsetek chorych rezygnujących z leczenia oszacowano na podstawie danych z badania VISUAL-II (publikacja *Nguyen 2016* [33])

Całkowite koszty z (wynikające z kosztów różniących leczenia), wyznaczono na podstawie:

- ⊗ kosztu adalimumabu,
- ⊗ kosztu prednizonu,
- ⊗ kosztu monitorowania,
- ⊗ kosztu podania leków,
- ⊗ kosztu zdarzeń niepożądanych,
- ⊗ kosztu utraty wzroku,
- ⊗ kosztu rzutu choroby,

ocenionych w perspektywie płatnika publicznego. Koszty wynikające z zastosowania poszczególnych schematów postępowania terapeutycznego przyjęto na podstawie wyników przeprowadzonej *Analizy ekonomicznej*.

Cenę jednostkową adalimumabu wyznaczono na podstawie aktualnego *Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [34].

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 płatnika publicznego, czyli różnicę pomiędzy scenariuszem prognozowanym (nowym) a scenariuszem istniejącym. Dla każdego ze

scenariuszy rozpatrywano 3 alternatywne warianty: najbardziej prawdopodobny, minimalny oraz maksymalny.

W obliczeniach analizy

[Redacted text block]

W ramach analizy przeprowadzono analizę wrażliwości zakładającą zmienność: kosztów leczenia oraz rozpowszechnienia stosowania technologii wnioskowanej.

WYNIKI

[Redacted text block]

Wydatki inkrementalne

[Redacted text block]

Wzrost wydatków płatnika publicznego związany z refundacją leku Humira® jest spowodowany wyższym kosztem terapii technologią wnioskowaną, niż koszty terapii aktualnie stosowanych w Polsce. Podkreślić jednak należy, że we wskazaniu, będącym przedmiotem niniejszej analizy brak jest obecnie refundowanych technologii medycznych o udowodnionej skuteczności. W związku z tym lek Humira® byłby pierwszą terapią umożliwiającą leczenie chorych, u których odnotowano niepowodzenie leczenia kortykosteroidami. Finansowanie substancją przyczyni się do zwiększenia spektrum terapeutycznego w leczeniu zapalenia błony naczyniowej i tym samym umożliwi specjalistom w tej dziedzinie wybór terapii najkorzystniejszej dla określonego chorego.

Wskazana populacja chorych odznacza się szczególnie niekorzystnym rokowaniem. Brakuje zdefiniowanych standardów postępowania i istnieje duża niezaspokojona potrzeba chorych na wprowadzenie skutecznej terapii. Dotychczas stosowane leczenie przy pomocy komparatorów takich jak kortykosteroidy nie może zostać uznane za satysfakcjonujące. Stosowanie adalimumabu ma na celu wydłużenie czasu, w którym leczenie przynosi efekty, czego dowodzą wyniki *Analizy klinicznej*.

Należy ponadto podkreślić, że w analizowanej jednostce chorobowej wysokie są również koszty społeczne, które nie zostały uwzględnione w analizie podstawowej. Należy zauważyć, iż wyniki z uwzględnieniem perspektywy społecznej są znacznie korzystniejsze.

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 Humira® (adalimumab) w leczeniu dorosłych chorych na niezakaźne zapalenie błony naczyniowej oka (części pośredniej, odcinka tylnego i całej błony naczyniowej), u których nie odnotowano wystarczającej odpowiedzi na leczenie kortykosteroidami, chorych, u których konieczne jest zmniejszenie dawki kortykosteroidów lub u których leczenie kortykosteroidami nie jest właściwe, w ramach programu lekowego.

Ponadto, w ramach niniejszej analizy oceniano etyczne oraz społeczne konsekwencje podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Humira® (adalimumab) w przedstawionym wskazaniu.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch części – niniejszego dokumentu oraz arkusza kalkulacyjnego wykonanego w programie MS Excel 2007, 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 odnalezionych źródeł danych: *Baza Demografia GUS*³ [6], *Barisani-Asenbauer 2012* [4], *Lorenc 2015* [25], *Nguyen 2011* [29] oraz *Kim 2015* [21].
2. Przeprowadzono prognozę liczebności populacji 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 oszacowano koszty terapii technologii wnioskowanej oraz pozostałych opcji terapeutycznych (leczenie wspomagające w skład, którego wchodzi leczenie immunosupresyjne).
5. Obliczono przewidywane wydatki płatnika oraz łączne wydatki płatnika i pacjentów w populacji docelowej w latach ujętych w horyzoncie czasowym analizy dla scenariusza istniejącego, czyli w przypadku braku finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych.

³ Główny Urząd Statystyczny

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 zwana *Ustawą o refundacji*) [53], pierwsza decyzja refundacyjna wydawana jest na 2 lata, co potwierdza zasadność przyjętego horyzontu czasowego analizy.

2.3. Perspektywa

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnym wymagań*, 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* jest nim płatnik publiczny, czyli Narodowy Fundusz Zdrowia [53])

2.4. Scenariusze porównywane

W analizie wpływu na budżet rozważano dwa scenariusze: istniejący oraz scenariusz nowy. Scenariusz istniejący obrazuje sytuację obecną, w której technologia wnioskowana nie jest refundowana w omawianym wskazaniu z budżetu płatnika publicznego (na podstawie *Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 lutego 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2017 roku zwanego dalej Obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [34]).

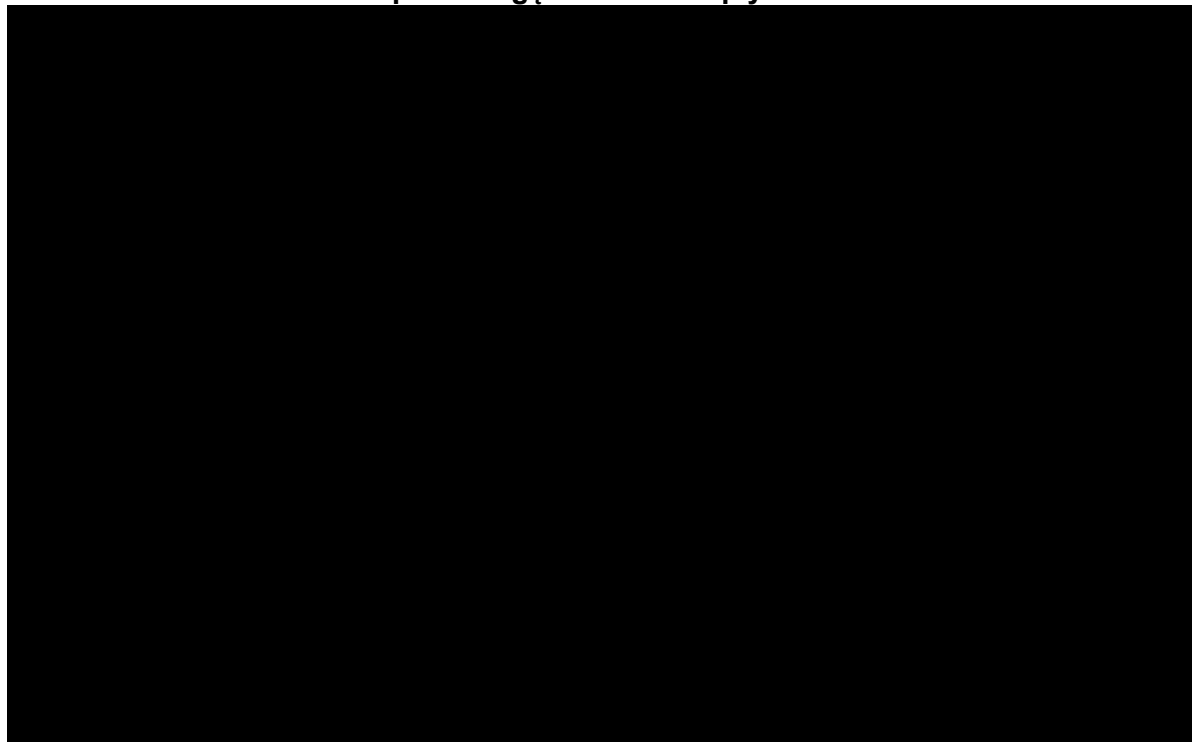
W scenariuszu nowym przyjęto sytuację, w której technologia wnioskowana jest refundowana w leczeniu dorosłych chorych na niezakaźne zapalenie błony naczyniowej oka (części pośredniej, odcinka tylnego i całej błony naczyniowej) w ramach programu lekowego. W analizie uwzględniono finansowanie tej technologii medycznej w ramach istniejącej już grupy limitowej 1050.1., zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w załączniku (rozdział 8.1).

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





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



2.5. Populacja

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

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

Zgodnie z *Charakterystyką Produktu Leczniczego Humira®* [10], preparat ten może być stosowany w następujących wskazaniach/ w leczeniu:

- ⊕ od umiarkowanej do ciężkiej czynnej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) w grupie chorych powyżej 18 roku życia;

- ⊗ od umiarkowanej do ciężkiej, czynnej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) u dzieci i młodzieży (w wieku od 6 lat)
- ⊗ reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS);
- ⊗ wielowarstwowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) w grupie chorych powyżej 2 roku życia;
- ⊗ czynnej postaci zapalenia stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych u pacjentów w wieku 6 lat i starszych;
- ⊗ zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK);
- ⊗ ciężkiej osiowej spondyloartropatii bez zmian radiograficznych (nr-axSpA) charakterystycznych dla ZZSK, ale z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia wykazanymi badaniem metodą rezonansu magnetycznego lub ze zwiększonym stężeniem białka C-reaktywnego, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na niesteroidowe leki przeciwzapalne lub ich nie tolerują;
- ⊗ czynne i postępujące łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS) u dorosłych;
- ⊗ umiarkowanej do ciężkiej przewlekłej postaci łuszczycy plackowatej u dzieci i młodzieży w wieku od 4 lat;
- ⊗ ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych (trądzik odwrócony, acne inversa) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych;
- ⊗ wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG);
- ⊗ nieinfekcyjnego zapalenia błony naczyniowej oka części pośredniej, odcinka tylnego i całej błony naczyniowej u dorosłych pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie kortykosteroidami, u pacjentów u których konieczne jest zmniejszenie dawki kortykosteroidów lub leczenie kortykosteroidami jest niewłaściwe.

Zgodnie z *Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 23 lutego 2017 r.* [34] lek Humira® refundowany jest w następujących programach lekowych:

- ⊗ B.32. - Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) (ICD-10 K 50);
- ⊗ B.33. - Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08);
- ⊗ B.35. - Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M 07.3);
- ⊗ B.36. - Leczenie inhibitorami TNF ALFA świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M 45);
- ⊗ B.47. - Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0).

Populację chorych na RZS, MIZS, ZZSK oraz ŁZS oszacowano w oparciu o *Protokół nr 90 z posiedzenia Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych z dnia 20 lipca 2016 roku* [38]. W dokumencie wskazano liczbę chorych znajdujących się w poszczególnych programach leczenia biologicznego. Ustalono, że aktualnie w programach odnotowano 11 441 chorych. Liczbę chorych leczonych w poszczególnych programach lekowych z podziałem na wskazania zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 1.
Liczba chorych leczonych w programach lekowych leczenia lekami biologicznymi w poszczególnych wskazaniach

Wskazanie	Liczba chorych
RZS	6 133
MIZS	1 076
ZZSK	2 902
ŁZS	1 330

RZS – reumatoidalne zapalenie stawów, MIZS – młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów, ZZSK – zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, ŁZS – łuszczycowe zapalenie stawów

Ponieważ lek Humira® może być stosowany w każdym z programów lekowych leczenia lekami biologicznymi i wskazania te są zgodne z *Charakterystyką Produktu Leczniczego Humira®* [10] przyjęto, że realnie lek ten może być zastosowany u maksymalnie 11 441 chorych na RZS, MIZS, ZZSK oraz ŁZS rocznie.

Populację dorosłych chorych na ChLC wyznaczono na podstawie Krajowego Rejestru Choroby Leśniowskiego-Crohna. Zgodnie z przedstawionymi danymi (dane na dzień 12 czerwca 2017 roku), aktualnie w 95 ośrodkach biorących udział w tworzeniu rejestru, zarejestrowano łącznie 6 295 osób z ChLC [39]. Liczba chorych, u których można zastosować lek Humira®, może okazać się mniejsza, ponieważ w *Krajowym Rejestrze Choroby Leśniowskiego-Crohna* [39] uwzględniono wszystkich chorych z ChLC, natomiast zgodnie z *Charakterystyką Produktu Leczniczego Humira®* [10] leczeniu adalimumabem mogą zostać poddani tylko dorośli chorzy z umiarkowaną do ciężkiej, czynną postacią ChLC lub dzieci i młodzież (w wieku od 6 lat) z ciężką, czynną postacią ChLC.

Populację chorych z umiarkowaną i ciężką postacią łuszczycy plackowatej, która mogłaby być leczona przy pomocy preparatu Humira®, oszacowano w oparciu o Rekomendację nr 77/2015 z dnia 1 października 2015 r. Prezesa AOTMiT w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Humira (adalimumab) roztwór do wstrzykiwań, 40 mg, 2 amp.-strz. (2 gaziki), w ramach programu lekowego „Leczenie adalimumabem umiarkowanej i ciężkiej

postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)” [40]. Zgodnie z nią, liczba pacjentów z rozpoznaniem L 40.0 w 2014 roku wyniosła 63 290. Łuszczycyca zwykła (plackowata, postaci umiarkowana i ciężka) występuje w populacji z częstością około 1-1,5%, co oznacza, że szacowana liczba chorych wynosi od 633 do 949 osób.

Brak jest jednoznacznych danych określających wielkość populacji chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego w Polsce. Szacuje się, że zapadalność na WZJG w Polsce wynosi 700 przypadków rocznie, a liczba chorych to około 30 000 do 40 000 [5]. Według danych z literatury, umiarkowana i ciężka postać WZJG występuje u 25% do 45% pacjentów [8, 11, 47]. Na potrzeby analizy przyjęto, że średnia częstość występowania umiarkowanej i ciężkiej postaci WZJG wynosi 35%. Szacuje się, że u około 15-30% pacjentów choroba ma charakter przewlekłe aktywny. Pacjenci nie przechodzą w stan remisji pomimo intensywnej terapii steroidami trwającej ponad 6 miesięcy (steroidooporność) lub choroba nasila się po zmniejszeniu dawki kortykosteroidów (steroidozależność) [12]. W ostrej, ciężkiej postaci WZJG oporność na leczenie kortykosteroidami podawanymi dożylnie wynosi około 30-40% [36, 5]. Na potrzeby analizy przyjęto, że odsetek pacjentów z umiarkowaną i ciężką postacią WZJG, niereagujących na leczenie kortykosteroidami wyniesie około 22,5%. Według tych danych, liczba pacjentów z WZJG w Polsce kwalifikujących się do leczenia adalimumabem wyniesie około 2 363 – 3 150.

Przeciętny stopień rozpowszechnienia HS uzyskiwany w badaniach przeprowadzanych dla populacji europejskiej wynosi ok. 1% [45] i taką wartość przyjęto jako prawdopodobny stopień rozpowszechnienia HS w populacji polskiej. Zgodnie z przyjętymi założeniami liczba osób chorych na ropnie mnogie gruczołów apokrynowych w Polsce wynosi ok. 384 330 przy liczbie mieszkańców wynoszącej ok. 38 433 000 osób. W badaniu *Zouboulis 2015* [57] stwierdzono, że odsetek zdiagnozowanych przypadków HS wynosi od ok. 0,08% do ok. 0,2% badanej populacji, przy czym przy średniej skali rocznej zachorowalności odsetek ten wynosi ok. 0,12%. Na podstawie tych wartości oszacowano odsetek osób leczonych na HS w populacji osób, w przypadku których zdiagnozowano czynną postać HS (przy średniej skali rocznej zachorowalności) i uzyskano wartość ok. 43,88%. W związku z tym, że nie odnaleziono publikacji, w których przedstawiono skalę zdiagnozowanych i leczonych przypadków chorych na HS w Polsce postanowiono przyjąć do dalszych badań, że prawdopodobny odsetek zdiagnozowanych przypadków HS w Polsce wynosi ok. 0,12% w całej populacji (czyli ok. 12% w populacji rzeczywiście chorych na HS), a odsetek leczonych spośród zdiagnozowanych przypadków HS wynosi ok. 43,88%. Na podstawie tych założeń można przyjąć, że w wariantcie prawdopodobnym w obecnej populacji rzeczywiście chorych

na HS w Polsce (wynoszącej ok. 384 330 osób) w przypadku ok. 46 120 osób zdiagnozowano wystąpienie tej choroby, a w przypadku ok. 20 237 osób podjęto się leczenia HS.

Spośród wszystkich chorych na ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych (trądzik odwrócony, acne inversa) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych (HS) w USA ok. 92,8% stanowią osoby w wieku od 18 do 64 roku życia [27]. W związku z tym przyjęto ten odsetek za zgodny z oczekiwaniami i wykorzystano go do określenia stopnia rozpowszechnienia HS wśród osób dorosłych w Polsce. Wykorzystując wyżej przedstawione wielkości liczby osób leczonych na HS w Polsce oszacowano, że w Polsce aktualnie ok. 18 780 dorosłych osób poddaje się leczeniu HS.

Populacja wskazana we wniosku refundacyjnym dotyczy osób z HS o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego (w II lub III stopniu wg klasyfikacji Hurley). W publikacji *Matusiak 2010* [26] przedstawiono wyniki badań wykonanych na próbie 54 chorych z populacji polskiej, u których zdiagnozowano HS, przy czym ok. 53,7% charakteryzowało się II stopniem, a ok. 22,2% III stopniem nasilenia HS wg klasyfikacji Hurley (łącznie II i III stopień, czyli od umiarkowanego do ciężkiego stopnia nasilenia w przypadku ok. 75,9% osób). Na podstawie tej wartości oszacowano, że wśród dorosłych osób w Polsce leczeniu umiarkowanej do ciężkiej postaci HS poddaje się obecnie ok. 14 254 osób.

W oparciu o oszacowane powyżej odsetki i wartości obliczono, że populacja chorych na ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych (trądzik odwrócony, acne inversa) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych będzie wynosiła około 14 254 osób.

Zapalenie Błony Naczyniowej

Populacja docelowa obejmuje chorych na nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej oka (części pośredniej, odcinka tylnego i całej błony naczyniowej), u których zachodzi przynajmniej jedna z okoliczności:

- ⊗ nie odnotowano wystarczającej odpowiedzi na leczenie kortykosteroidami,
- ⊗ konieczne jest zmniejszenie dawki kortykosteroidów
- ⊗ leczenie kortykosteroidami nie jest właściwe.

W dalszej części analizy zaistnienie co najmniej jednego z powyższych zdarzeń określane będzie jako niepowodzenie terapii kortykosteroidami.

Zapalenie błony naczyniowej nie jest schorzeniem występującym powszechnie. Zgodnie z publikacją *Barisani-Asenbauer 2012* [4] szacowana chorobowość ZBN wynosi około 38 na 100 000 osób [4], co odpowiada liczbie dorosłych chorych w Polsce wynoszącej 11 984. Liczbę dorosłych w Polsce wykorzystaną do obliczeń wzięto z *Bazy Demografia* [57] Głównego Urzędu Statystycznego.

Zgodnie z wytycznymi *SUNMCN 2010* [44] miejscowo działające kortykosteroidy np. triamcynolon w formie iniekcji okołogałkowych lub doszkliskowych są podawane, gdy stan zapalny występuje jedynie w obrębie jednego oka oraz gdy nie występuje obrzęk płamki bądź jest on asymetryczny. W leczeniu wykorzystuje się także implanty zawierające deksametazon. Kortykosteroidy układowe stosuje się, gdy wymagane jest zastosowanie terapii agresywnej m.in. w przypadku chorych na zapalenie naczyń siatkówki oraz obrzęk płamki lub zapalenie ciała szklistego ograniczające ostrość widzenia.

W związku z powyższym w analizie uwzględniono, że kortykosteroidy działające systemowo będą stosowane, u chorych, u których choroba występuje w obu oczach lub występuje obrzęk płamki. Podejście takie zastosowano w celu uproszczenia analizy, przy jednoczesnym zachowaniu zbieżności z wytycznymi.

Współwystępowanie tych stanów jest najprawdopodobniej związane z lokalizacją ZBN w obrębie oka, o czym świadczą różnice w wielkości odsetków chorych z chorobą w obu oczach i obrzękiem spojówki względem lokalizacji ZBN (patrz *Nguyen 2011* [29], *Lorenc 2015* [25]).

W tabeli poniżej przedstawiono oszacowanie odsetka chorych na nieinfekcyjne ZBN odcinka pośredniego, tylnego lub całej błony naczyniowej ze wskazaniem do systemowego leczenia kortykosteroidami. Do obliczeń wykorzystano dane z publikacji *Nguyen 2011*, *Lorenc 2015*.

Tabela 2.
Oszacowanie odsetka chorych ze wskazaniem do leczenia systemowego.

Lokalizacja ZBN	Odsetek chorych z daną lokalizacją ZBN (Lorenc 2015)	Odsetek chorych na nieinfekcyjne ZBN (Lorenc 2015)	Odsetek chorych, u których występuje zapalenie w obu oczach (Lorenc 2015)	Odsetek chorych, u których występuje obrzęk płamki (Nguyen 2011)	Nieinfekcyjne ZBN, ze wskazaniem do systemowego leczenia kortykosteroidami
	a	B	C	d	Wynik*
Odcinek pośredni	9,002%	10,870%	61,957%	31,000%	5,917%
Odcinek tylny	23,483%	47,917%	20,833%	20,000%	4,485%
Cała błona naczyniowa	15,264%	30,769%	40,385%	26,000%	5,906%
Razem	48%	n.d.	n.d.	n.d.	16%

*wynik = $a \times (1 - b) \times (1 - (1 - c) \times (1 - d))$

Oszacowano, że odsetek chorych na nieinfekcyjne zapalenie odcinka pośredniego, odcinka tylnego lub całej błony naczyniowej kwalifikujących się do leczenia systemowego zgodnie z wytycznymi wynosi 16% spośród wszystkich chorych na ZBN. Według publikacji Nguyen 2011 przeciętnie 5% chorych na ZBN leczonych przez ankietowanych klinicystów wymagało systemowego leczenia kortykosteroidami, co stanowi ok. trzykrotnie mniejszy odsetek. Należy jednak wziąć pod uwagę, że aż 75% ankietowanych klinicystów nie używało lub nie znało wytycznych leczenia ZBN. W związku z powyższym analizie uwzględniono wartość 16%.

Niepowodzenie terapii kortykosteroidami oznacza, że możliwości terapeutyczne tymi lekami zostały wyczerpane. Oszacowanie odsetka chorych spełniających warunki niepowodzenia terapii jest obarczone dużą niepewnością ze względu na możliwość zmiany leków i stosowania schematów wielolekowych.

Według publikacji Nguyen 2011 przeciętna liczba przepisanych leków wynosiła 1,8 u chorych na zapalenie pośredniej części błony naczyniowej, 2,6 w przypadku zapalenia tylnej części błony naczyniowej oraz 2,8 w przypadku zapalenia całej błony naczyniowej. Ponadto w trakcie badania 48%, 45% i 74% chorych z zapaleniem odpowiednio odcinka pośredniego, tylnego i całej błony naczyniowej przerwało stosowanie leku układowego (immunosupresyjnego oraz kortykosteroidu) lub zmieniło stosowany lek układowy. Do głównych przyczyn przerwania lub zmiany leku należały: brak skuteczności (25%-37%) i efekty uboczne (25%-39%). Innym źródłem informacji na temat leków stosowanych przez chorych są dane z badania VISUAL-I oraz VISUAL-II. W badaniu VISUAL-I 67 (31%) na 217

chorych w obu ramionach stosowało leki immunomodulujące (azatioprynę, metotreksat, cyklosporynę i mykofenolan mofetilu). Pozostali chorzy nie stosowali tych leków co mogło się wiązać z negatywną oceną długoterminowego profilu bezpieczeństwa terapii immunosupresyjnej. W publikacji *Kempen 2008* [22] zwrócono uwagę, że używanie immunosupresantów może w długim okresie skutkować wystąpieniem zmian nowotworowych u pacjenta. W badaniu VISUAL-II natomiast wszyscy chorzy stosowali jeden lek immunosupresyjny, ponieważ badanie dotyczyło chorych sterydozależnych i takie były kryteria włączenia do badania (w przypadku chorych sterydozależnych leki immunosupresyjne podaje się w celu redukcji dawki sterydu). Przytoczone dane potwierdzają stosowanie różnych leków zarówno w monoterapii jak i w skojarzeniu ze sobą w ramach terapii konwencjonalnej co znacznie zwiększa niepewność oszacowań. Biorąc pod uwagę te ograniczenia uznano, że odsetek chorych z niepowodzeniem terapii zostanie oszacowany przy założeniu, że leczenie może zostać zmienione tylko raz. Założenie to odpowiada danym z badania *Nguyen 2011* gdzie wskazano, że chorzy stosują przeciętnie 2-3 leki.

W związku z powyższym niepowodzenie terapii oszacowano ze wzoru:

$$\text{odsetek chorych zmieniających lek} \times (1 - \text{skuteczność terapii})$$

Przeciętny odsetek chorych zmieniających leczenie oszacowany na podstawie danych z publikacji *Nguyen 2011* wyniósł 54,8%. W publikacji *Kim 2015* [21] podano skuteczność terapii złożonej z kortykosteroidów i pojedynczego leku immunosupresyjnego z badania SITE. Znalazła się ona w przedziale 51,9-76,3% (średnio 65,9%). W związku z tym przyjęto, że niepowodzenie terapii wystąpi w wariacie prawdopodobnym u 18,7%, w wariacie minimalnym u 13,0% oraz w wariacie maksymalnym 26,4% chorych stosujących leczenie systemowe. Poniżej przedstawiono oszacowanie populacji docelowej.

Tabela 3.
Oszacowanie wielkości populacji chorych w analizowanym wskazaniu.

Wariant	Liczba dorosłych w Polsce	Chorzy na zapalenie błony naczyniowej oka	Chorzy kwalifikujący się do leczenia systemowe	Chorzy po niepowodzeniu leczenia systemowego
Minimalny	31 537 114	11 984	1 954	■
Prawdopodobny				■
Maksymalny				■

Podsumowanie

Uwzględniając liczebność populacji chorych na RZS, MIZS, ZZSK, ŁZS, ChLC, WZJG, HS, łuszczycę plackowatą oraz ZBN oszacowano, że liczebność populacji, w której wnioskowana technologia może być stosowana w Polsce, wynosi od ok. 35 351 do 36 455 osób.

2.5.2. Populacja, w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana

Terapia produktem Humira® (adalimumab) jest obecnie stosowana w Polsce, w ramach systemu ochrony zdrowia w następujących programach lekowych:

- ⊗ B.32. - Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) (ICD-10 K 50);
- ⊗ B.33. - Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08);
- ⊗ B.35. - Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M 07.3);
- ⊗ B.36. - Leczenie inhibitorami TNF ALFA świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M 45);
- ⊗ B.47. - Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0).

Zgodnie z danymi refundacyjnymi NFZ z okresu styczeń-listopad 2016 roku [58], w okresie tym zrefundowano 28 270 opakowań leku Humira®. Każde opakowanie tego leku zawiera dwie ampułki strzykawkowe po 40 mg każda, co daje łączną liczbę zrefundowanych mg w wysokości 2 261 579 mg. Przy uwzględnieniu wartości DDD adalimumabu, która wynosi 2,9 mg [49] można obliczyć, że taka ilość leków pozwoliłaby na ciągłe leczenie 2 137 chorych (obliczona wartość jest liczbą pacjentolat). Ponieważ analizowany okres uwzględniał jedynie

11 miesięcy, przy założeniu, że w grudniu sprzedaż będzie utrzymywała się na takim samym poziomie, prawdopodobne oszacowanie liczby chorych leczonych w wyżej wymienionych programach lekowych z wykorzystaniem adalimumabu wynosi 2 331.

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

W przypadku braku pozytywnej decyzji dotyczącej refundacji terapii adalimumabem, lek Humira® będzie stosowany, podobnie jak dotychczas w ramach pięciu programów lekowych, łącznie u ok. 2 331 chorych (rozdział 2.5.2.).

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

Populacja wskazana we wniosku refundacyjnym oraz oceniana w niniejszej analizie nie pokrywa się z populacją chorych, u których technologia wnioskowana może być stosowana, tj. populacją określoną w *Charakterystyce Produktu Leczniczego Humira®* [10]. Populacja wskazana we wniosku refundacyjnym jest od niej węższa – obejmuje wyłącznie chorych na niezakaźne zapalenie błony naczyniowej oka (części pośredniej, odcinka tylnego i całej błony naczyniowej). Liczebność chorych na ZBN została oszacowana w rozdziale 2.5.1 (patrz Tabela 3).

2.5.4.1. Udziały w rynku

W wariantcie podstawowym założono, że lek *Humira®* będzie przejmował rynek w stałym miesięcznym tempie aż do uzyskania pełnego udziału w rynku w 24-tym miesiącu od rozpoczęcia refundacji. W analizie wrażliwości uwzględniono także dwa alternatywne modele przejścia rynku: model logarytmiczny i model wykładniczy. Poniżej przedstawiono wzory poszczególnych funkcji:

████████████████████

████████████████

██

Gdzie:

U – docelowy udział w rynku leku *Humira*® w 24-tym miesiącu od rozpoczęcia refundacji

u_t – udział leku *Humira*® w t -tym miesiącu od rozpoczęcia refundacji

Udział docelowy leku *Humira*® oszacowano jako [redacted]. Podejście takie wynika, z faktu że dla leku *Humira*® nie ma skutecznej alternatywnej technologii medycznej w związku z czym w równowadze, wszyscy chorzy, którzy zgadzają się na leczenie będą stosować terapię tym lekiem. Na podstawie badania *VISUAL-II* (publikacja *Nguyen 2016* [33]) oszacowano, że ok. 3% chorych (8/248) wycofało zgodę na udział w badania. W analizie przyjęto zatem, że [redacted]

2.5.4.2. Liczba chorych stosujących technologię wnioskowaną i komparator

Liczebność populacji docelowej przedstawiono w rozdziale 2.5.1 (patrz Tabela 3.). [redacted]

[redacted] W tabelach poniżej przedstawiono strukturę rynku w scenariuszu istniejącym.

Tabela 4.
Struktura rynku w scenariuszu istniejącym

miesiąc	BSC	ADA+BSC
---------	-----	---------

występujące w ramach jednego ze scenariuszy, a więc różniące oceniane technologie medyczne.

W analizie z perspektywy płatnika publicznego uwzględniono i oceniano następujące kategorie kosztów bezpośrednich medycznych:

- ⊗ koszt adalimumabu,
- ⊗ koszt prednizonu,
- ⊗ koszt monitorowania (uzależniony od ostrości wzroku oraz koszt monitorowania w programie lekowym),
- ⊗ koszt podania leków,
- ⊗ koszt zdarzeń niepożądanych,
- ⊗ koszt utraty wzroku,
- ⊗ koszt rzutu choroby,

2.6.1. Adalimumab

Adalimumab nie jest obecnie refundowany dla pacjentów chorych na niezakaźne zapalenie błony naczyniowej oka (części pośredniej, odcinka tylnego i całej błony naczyniowej), jest jednak refundowany w innych wskazaniach. Analiza została przeprowadzona w oparciu o cenę jednostkową adalimumabu [REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 6.
Charakterystyka kosztowa preparatu Humira® (PLN)

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

[REDACTED]

[REDACTED]

2.6.2. Zużycie technologii medycznych

Koszty uwzględnione w analizie przedstawiono dzieląc je na pierwszy, drugi oraz trzeci rok od rozpoczęcia leczenia w danym ramieniu. Roczny oraz jednostkowy koszt poszczególnych technologii został wyceniony w *Analizie ekonomicznej* [57]. Podsumowanie tych kosztów przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7.
Koszty jednostkowe technologii medycznych

Kategoria kosztowa		Koszt technologii (PLN)
████████████████████		████
████████████████████		████
Koszt kortykosteroidów (za mg)		0,05
Koszt leczenia cukrzycy (na rok)		949,88
Koszt leczenia osteoporozy (na rok)		2 035,76
Koszt leczenia zaćmy (na rok)		2641,22
Koszt leczenia jaskry (na rok)		434,36
Koszt rzutu (na rok)		1 310,04
Koszt utraty wzroku (na rok)		3 425,53
Koszt monitorowania uzależniony od ostrości wzroku:	logMAR < 0.1	1 303,68
	0.1 ≤ logMAR < 0.5	1 763,16
	0.5 ≤ logMAR < 0.9	2 260,04
	logMAR ≥ 0.9	2 761,25

Kategoria kosztowa	Koszt technologii (PLN)
Koszt monitorowania w programie lekowym (na rok)	2 808,00
Koszt podania adalimumabu (za podanie)	104,00

Zużycie technologii medycznych w ramieniu BSC oraz ADA+BSC zostało przyjęte na podstawie danych z modelu ekonomicznego dostarczonego przez Zamawiającego [58]. W tabelach poniżej przedstawiono parametry dotyczące wielkości zapotrzebowania na technologie medyczne w pierwszym, drugim i trzecim roku od rozpoczęcia leczenia.

Tabela 8.
Zużycie technologii medycznych na podstawie danych z badania VISUAL-I

Koszt	ADA+BSC			BSC			
	1 rok	2 rok	3 rok	1 rok	2 rok	3 rok	
Roczna całkowita dawka ADA	1 040	960	960	0	0	0	
Roczna całkowita dawka kortykosteroidów (mg)	59,30	43,97	44,24	59,30	48,46	48,67	
Odsetek chorych na cukrzycę	2,3%	4,2%	6,2%	2,2%	4,4%	6,5%	
Odsetek chorych na osteoporozę	3,3%	7,3%	10,8%	4,4%	8,1%	11,9%	
Odsetek chorych na zaćmę	4,5%	9,3%	13,6%	4,8%	9,2%	13,4%	
Odsetek chorych na jaskrę	11,9%	21,9%	30,5%	11,6%	22,8%	32,4%	
Liczba rzutów na rok na pacjenta	3,85	7,54	11,24	4,51	8,79	13,01	
Koszt monitorowania uzależniony od ostrości wzroku:	logMAR < 0.1	82%	80%	77%	66%	59%	55%
	$0.1 \leq \log\text{MAR} < 0.5$	16%	18%	21%	30%	36%	39%
	$0.5 \leq \log\text{MAR} < 0.9$	2%	2%	3%	4%	5%	6%
	logMAR ≥ 0.9	0%	0%	0%	0%	1%	1%
Odsetek chorych, którzy utracili wzrok	0%	0%	0%	1%	1%	2%	

Tabela 9.
Zużycie technologii medycznych na podstawie danych z badania VISUAL-II

Koszt		ADA+BSC			BSC		
		1 rok	2 rok	3 rok	1 rok	2 rok	3 rok
Roczna całkowita dawka ADA		1 040	960	960	0	0	0
Roczna całkowita dawka kortykosteroidów (mg)		16,28	30,08	31,19	16,28	34,62	35,41
Odsetek chorych na cukrzycę		1,7%	3,8%	5,7%	2,0%	3,9%	6,2%
Odsetek chorych na osteoporozę		2,8%	5,6%	8,5%	3,1%	6,5%	9,7%
Odsetek chorych na zaćmę		3,8%	7,7%	11,5%	4,1%	8,6%	12,8%
Odsetek chorych na jaskrę		9,6%	18,6%	26,4%	10,3%	20,1%	28,9%
Liczba rzutów na rok na pacjenta		2,54	5,02	7,45	2,58	5,04	7,49
Koszt monitorowania uzależniony od ostrości wzroku:	logMAR < 0.1	92%	91%	89%	21%	14%	9%
	$0.1 \leq \log\text{MAR} < 0.5$	8%	9%	10%	67%	72%	73%
	$0.5 \leq \log\text{MAR} < 0.9$	0%	1%	1%	11%	13%	16%
	logMAR ≥ 0.9	0%	0%	0%	1%	1%	2%
Odsetek chorych, którzy utracili wzrok		0%	0%	0%	5%	7%	9%

W analizie uwzględniono dane z badania VISUAL-I oraz VISUAL-II, przyjmując założenie, że połowa chorych przypada na każde z tych badań. W tabeli poniżej przedstawiono koszt technologii medycznych w kolejnych latach w przeliczeniu na rok oraz na miesiąc terapii.

Parametr	Wartość	Źródło
Odsetek chorych rezygnujących z terapii	3%	Nguyen 2016 [33]
Model przejęcia rynku	liniowy	Założenie
Koszty jednostkowe	Tabela 7	Analiza ekonomiczna [7]
Zużycie technologii medycznych	Tabela 8, Tabela 9	Model globalny dostarczony przez Zamawiającego [13]
Odsetek chorych z badania VISUAL-I	50%	Model globalny dostarczony przez Zamawiającego [13]

2.8. Wydatki budżetowe w horyzoncie analizy

Na podstawie oszacowana wielkości populacji chorych leczonych, wykorzystując szacunkowe udziały w rynku leków oraz całkowite koszty różniące leczenia jednego chorego w ciągu roku, wyznaczono roczne wydatki budżetowe w perspektywie płatnika publicznego (wynikające z kosztów różniących oceniane technologie medyczne). Wydatki te będą się różnić w zależności od przyjętego scenariusza oraz jego wariantu.

2.8.1. Aktualne wydatki budżetowe

Aktualne wydatki budżetowe, związane z leczeniem populacji docelowej oszacowano biorąc pod uwagę populację docelową oszacowaną w rozdziale 2.5.4. Uwzględniono udziały w rynku poszczególnych technologii medycznych oraz koszty ich stosowania analogicznie, jak dla scenariusza istniejącego. Przyjęto, że chorzy mogą rozpocząć leczenie w dowolnym miesiącu bieżącego roku. Oszacowane w ten sposób aktualne wydatki budżetowe przedstawiono w tabeli poniżej:

Tabela 12.
Aktualne wydatki budżetowe

Wariant	Wydatki (PLN)
██████████	██████████
██████████████████	██████████
██████████	██████████

Obecnie adalimumab nie jest stosowany w analizowanej populacji chorych. Koszt leku jest zatem zerowy.

2.8.2. Prognozowane wydatki budżetowe

Wyniki analizy przedstawiono w uwzględnianym horyzoncie czasowym, z perspektywy płatnika publicznego. Dodatkowo wyniki przedstawiono z uwzględnieniem lub nie instrumentów dzielenia ryzyka [REDACTED]

[REDACTED]

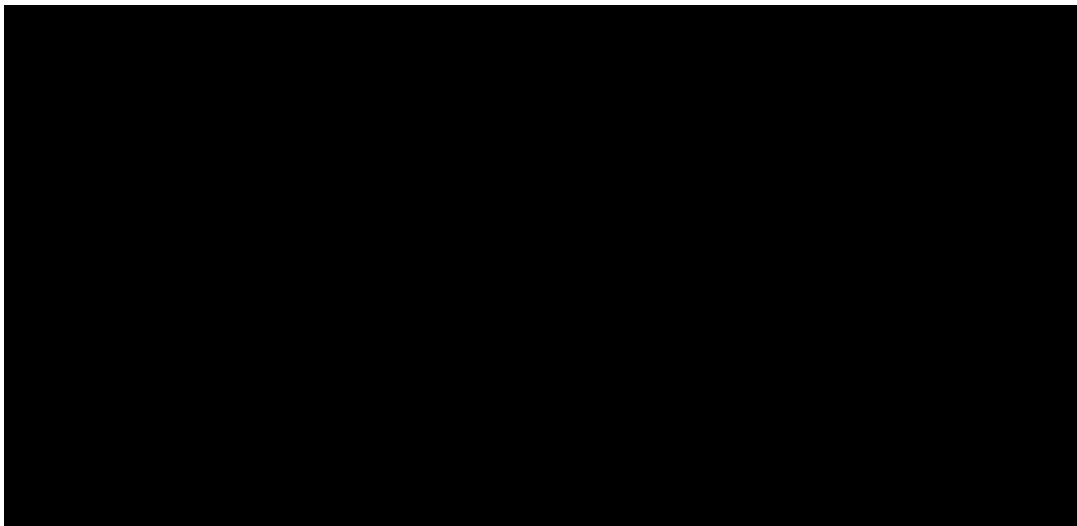
[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wyniki analizy wpływu na budżet przedstawiono również graficznie na poniższym wykresie.

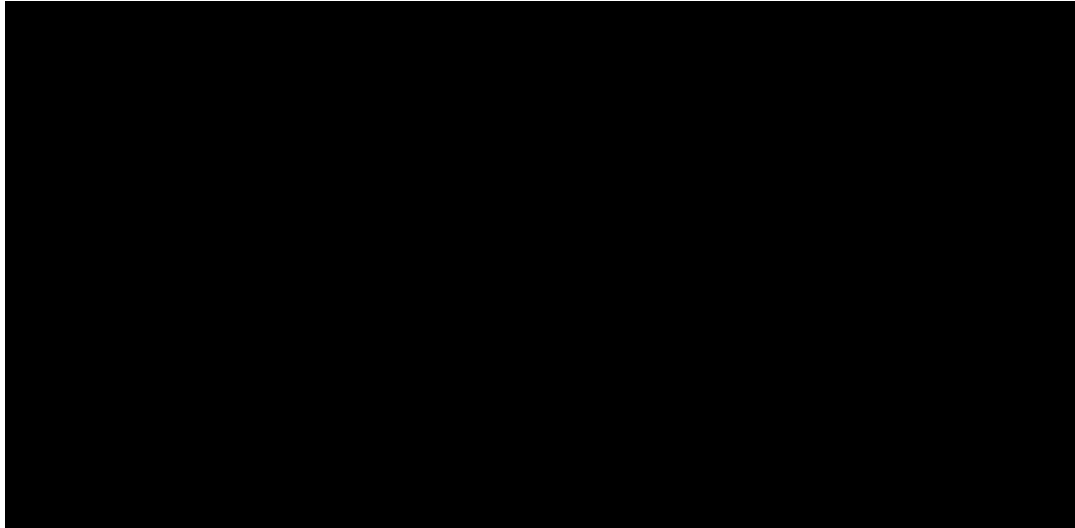
Rysunek 2.

Wyniki analizy wpływu na budżet (całkowite różniące koszty inkrementalne) z perspektywy płatnika publicznego, [Redacted]



Rysunek 3.

Wyniki analizy wpływu na budżet (całkowite różniące koszty inkrementalne) z perspektywy płatnika publicznego, [REDACTED]



3. Analiza wrażliwości

Parametry uwzględnione w analizie wrażliwości oraz zakres ich zmienności i źródła danych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 15.

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

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna)	Źródło
Koszt cukrzycy	949,88	944,64	Analiza ekonomiczna [7]
		956,52	
Koszt osteoporozy	2 035,76	2 032,17	
		2 037,03	
Koszt zaćmy	2 641,22	2 639,73	
		2 641,65	
Koszt jaskry	434,36	369,22	
		581,12	
Koszt bezpośredni utraty wzroku	3 425,52	3 419,42	
		3 448,72	
Koszt rzutu choroby	1 310,04	1 172,99	Dane z modelu globalnego dostarczone przez Zamawiającego [13], Informator o
		1 405,98	
logMAR < 0.1	1 303,68	1 155,53	
		1 407,38	
0.1 ≤ logMAR < 0.5	1 763,16	1 568,71	

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna)	Źródło
		1 899,28	umowach NFZ [18], Zarządzenie nr 62/2016 DSOZ i 71/2016/DSOZ [55, 56]
$0.5 \leq \log\text{MAR} < 0.9$	2 260,04	2 020,94	
		2 427,40	
$\log\text{MAR} \geq 0.9$	2 761,25	2 488,84	
		2 951,94	
Wycena punktu AOS	8,80	7,80	Informator o umowach NFZ [18]
		9,50	
Odsetek chorych z badania VISUA-I	50%	0%	Założenie
		100%	

Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w poniższej tabeli.

Podkreślić należy, że przy zmianie każdego parametru wnioskowanie z analizy nie ulega zmianie.

4. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Decyzja dotycząca refundacji produktu Humira® (adalimumab) w leczeniu dorosłych chorych na niezakaźne zapalenie błony naczyniowej oka (części pośredniej, odcinka tylnego i całej błony naczyniowej), w ramach *Programu lekowego*, nie spowoduje nowych konsekwencji w organizacji udzielania świadczeń zdrowotnych.

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

Zapalenie błony naczyniowej oka jest chorobą autoimmunologiczną występującą u 10-50 na 100 000 osób, która w znaczący sposób wpływa na życie codzienne chorego, co znajduje szerokie konsekwencje społeczne. ZBN jest stanem, który potencjalnie zagraża widzeniu chorego i może skutkować znacznym pogorszeniem ostrości widzenia. Pomimo stałego rozwoju diagnostyki oraz nowych metod leczenia choroby, ze względu na swoje zróżnicowanie oraz trudności w ustaleniu przyczyn, ZBN nadal pozostaje przyczyną wielu problemów. Mimo powszechnie stosowanego leczenia miejscowego oraz ogólnego, wciąż wielu chorych doświadcza nawrotów choroby. Dodatkowo, ZBN niesie ze sobą ryzyko wystąpienia poważnych powikłań takich jak odwarstwienie siatkówki, jaskra, zaćma czy też cukrzyca [51]. Uwzględniając powyższe fakty należy stwierdzić, że ZBN jest chorobą, która w sposób znaczący wpływa na jakość życia chorych.

Decyzja dotycząca objęcia refundacją produktu Humira® w ramach *Programu lekowego*, dotyczy wyłącznie chorych spełniających wszystkie predefiniowane kryteria włączenia, co zapewnia, że technologia będzie stosowana w populacji chorych, u których spodziewane są największe korzyści kliniczne.

Na podstawie *Analizy klinicznej* stwierdzić można, że wnioskowana technologia jest skuteczną opcją terapeutyczną w leczeniu dorosłych chorych na niezakaźne zapalenie błony

naczyniowej oka (części pośredniej, odcinka tylnego i całej błony naczyniowej). Profil bezpieczeństwa jest porównywalny jak w przypadku leczenia konwencjonalnego, natomiast skuteczność jest znacznie lepsza niż w przypadku leczenia konwencjonalnego. Oznacza to, że produkt Humira® jest lekiem o najwyższej skuteczności spośród dostępnych obecnie terapii leczenia dorosłych chorych na niezakaźne zapalenie błony naczyniowej oka (części pośredniej, odcinka tylnego i całej błony naczyniowej).

Dla chorych, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na leki konwencjonalne (kortykosteroidy oraz leczenie immunosupresyjne) lub ich nie tolerują, jedyną skuteczną i zalecaną opcją terapeutyczną są leki anty-TNF, do których zalicza się m.in. adalimumab. W obecnej sytuacji, chorzy po niepowodzeniu wcześniejszej terapii z wykorzystaniem tradycyjnych leków pozbawieni są skutecznej terapii, która byłaby refundowana, co skutkuje obniżeniem ich jakości życia (pozbawienie szans i nadziei na wyleczenie).

Drugą grupą chorych, u których zaleca się stosowanie leków biologicznych takich jak adalimumab są chorzy steroidozależni⁴, którzy muszą nieustannie przyjmować wysokie dawki kortykosteroidów prowadzących do poważnych działań niepożądanych oraz powszechnie uważanych za szkodliwe [24].

W związku z powyższym, objęcie refundacją leku Humira® umożliwi wykorzystanie jedynej technologii medycznej o udowodnionej skuteczności dla chorych, których potrzeby medyczną są w chwili obecnej niezaspokojone.

Pozytywna decyzja dotycząca finansowania technologii wnioskowanej, nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi i nie nakłada na chorego dodatkowych wymogów związanych z rozpoczęciem leczenia.

Poniższa tabela (Tabela 18) przedstawia ocenę aspektów społecznych i etycznych dotyczącej stosowania technologii wnioskowanej w omawianym wskazaniu.

Tabela 18.
Aspekty społeczne i etyczne

⁴ Steroidozależność to brak możliwości odstawienia kortykosteroidów lub zmniejszenia ich dawki bez nawrotu objawów

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

Założono, że kortykosteroidy działające systemowo będą stosowane, u chorych, u których choroba występuje w obu oczach lub występuje obrzęk plamki, ponieważ zgodnie z wytycznymi *SUNMCN 2010* [44] tacy chorzy nie powinni stosować kortykosteroidów działających miejscowo. Taki sposób wyznaczenia odsetka chorych kwalifikujących się do leczenia systemowego jest konserwatywny.

Odsetek chorych po niepowodzeniu leczenia układowego oszacowano jako iloczyn chorych wymagających zmiany leku i nieskuteczności leczenia kortykosteroidami i immunosupresantami. Jest to równoznaczne z założeniem, że chory może zmienić lek tylko raz. Według badania *Nguyen 2011* chorzy stosowali średnio od 2 do 3 leków, aczkolwiek z

badania nie wynika czy po zastosowaniu ostatniej kombinacji leków uzyskali odpowiedź na leczenie czy doszło do niepowodzenia terapii. Należy jednak zwrócić uwagę na fakt, że większości przypadków zmiany leków były spowodowane brakiem skuteczności lub działaniami niepożądanymi. W związku z powyższym opisaną powyżej niepewność uwzględniono w ramach odchyień wariantów: minimalnego i maksymalnego.

Założono, że populacja docelowa będzie stała w horyzoncie analizy. Przyjęto, że chorzy w scenariuszu istniejącym stosują BSC od 1 do 12 miesięcy.

. Wielkość udziału w rynku oszacowano, biorąc pod uwagę odsetek chorych z badania VISUAL-II, którzy wycofali zgodę na udział w badaniu, przyjmując, że będzie on odpowiadał odsetkowi chorych, którzy dobrowolnie nie podejmują leczenia. W związku z tym założono, że wszyscy pozostali chorzy w scenariuszu nowym będą stosować lek *Humira*® ponieważ będzie on jedyną refundowaną technologią medyczną o udowodnionej skuteczności w analizowanym wskazaniu.

Przyjęto, że lek *Humira*® będzie zdobywał rynek w stałym miesięcznym tempie. W analizie wrażliwości testowano dodatkowe warianty: przejście wykładnicze i przejście liniowe.

Zużycie technologii medycznych oszacowano na podstawie wyników modelu globalnego. Założono, że populacja z badania VISUAL-I odpowiada połowie populacji docelowej, natomiast reszta odpowiada populacji z badania VISUAL-II. W analizie wrażliwości testowano alternatywne warianty.

W analizie uwzględniono ponadto, że technologia wnioskowana finansowana będzie w ramach istniejącej grupy limitowej 1050.1, blokery TNF – adalimumab, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 8.1. Podstawę limitu w tej grupie limitowej stanowić będzie lek *Humira*®, który jest obecnie podstawą limitu [34]. Podejście takie jest zgodne z zapisami *Ustawy o refundacji*.

7. Podsumowanie i wnioski końcowe

W niniejszej pracy oceniono wpływ na system ochrony zdrowia w Polsce decyzji o zakwalifikowaniu leku *Humira*® (adalimumab) do *Wykazu leków refundowanych* w ramach kategorii dostępności *lek stosowany w ramach programu lekowego*.




[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wzrost ten jest spowodowany wyższym kosztem terapii technologią wnioskowaną, niż koszty terapii aktualnie stosowanych w Polsce. Podkreślić jednak należy, że we wskazaniu, będącym przedmiotem niniejszej analizy brak jest obecnie refundowanych technologii medycznych o udowodnionej skuteczności. W związku z tym lek *Humira*® byłby pierwszą terapią umożliwiającą leczenie chorych, u których odnotowano niepowodzenie leczenia kortykosteroidami. Finansowanie adalimumabu przyczyni się do zwiększenia spektrum terapeutycznego w leczeniu zapalenia błony naczyniowej i tym samym umożliwi specjalistom w tej dziedzinie wybór terapii najkorzystniejszej dla określonego chorego.

Wskazana populacja chorych odznacza się szczególnie niekorzystnym rokowaniem. Brakuje zdefiniowanych standardów postępowania i istnieje duża niezaspokojona potrzeba chorych na wprowadzenie skutecznej terapii. Dotychczas stosowane leczenie przy pomocy komparatorów takich jak kortykosteroidy nie może zostać uznane za satysfakcjonujące. Stosowanie adalimumabu ma na celu wydłużenie czasu, w którym leczenie przynosi efekty, czego dowodzą wyniki *Analizy klinicznej*.

8. Załączniki

8.1. Uzasadnienie finansowania wnioskowanej technologii w ramach istniejącej grupy limitowej

Na podstawie art. 15 *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* należy stwierdzić, że lek *Humira*® jest obecnie refundowany w grupie limitowej 1050.1, blokery TNF – adalimumab [54].

8.2. Kryteria włączenia i wykluczenia chorych w projekcie programu lekowego, uwzględniającym technologię wnioskowaną

[Redacted content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

• [Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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



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

Tabela 19.

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	n/d
1.1.	obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	TAK, rozdział 2.5.
1.2.	docelowej, wskazanej we wniosku	TAK, rozdział 2.5.1
1.3.	w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	TAK, rozdział 2.5.2
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 refundacją podwyższeniu ceny	TAK, rozdział 2.8.
3.1.	z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii	TAK, rozdział 2.8.
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.
4.1.	z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii,	TAK, rozdział 2.8.
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.
5.1.	z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii	TAK, rozdział 2.8.
6.	Minimalny i maksymalny wariant oszacowania dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń	TAK, rozdział 2.8.

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
	ze środków publicznych	
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 6.
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 	TAK
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) 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) 	TAK, rozdział 8.1.

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań*

8.4. Liczba opakowań technologii wnioskowanej

Tabela 20.

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

Wariant	I rok refundacji	II rok refundacji
██████████	██	██
██████████████████	██	██
██████████	██	██

9. Spis tabel

Tabela 1. Liczba chorych leczonych w programach lekowych leczenia lekami biologicznymi w poszczególnych wskazaniach.....	16
Tabela 2. Oszacowanie odsetka chorych ze wskazaniem do leczenia systemowego.....	20
Tabela 3. Oszacowanie wielkości populacji chorych w analizowanym wskazaniu.	22
Tabela 4. Struktura rynku w scenariuszu istniejącym	25
Tabela 5. Struktura rynku w scenariuszu nowym.....	26
Tabela 6. Charakterystyka kosztowa preparatu Humira® (PLN).....	27
Tabela 7. Koszty jednostkowe technologii medycznych.....	28
Tabela 8. Zużycie technologii medycznych na podstawie danych z badania VISUAL-I	29
Tabela 9. Zużycie technologii medycznych na podstawie danych z badania VISUAL-II.....	30
Tabela 10. Miesięczny koszt leczenia w kolejnych latach od rozpoczęcia terapii.....	31
Tabela 11. Dane wejściowe uwzględniane w analizie wpływu na budżet.....	31
Tabela 12. Aktualne wydatki budżetowe.....	32
Tabela 13. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego [REDACTED] [REDACTED]	34
Tabela 14. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego [REDACTED] [REDACTED]	34
Tabela 15. Parametry użyte w analizie wrażliwości wraz z zakresem zmienności i źródłem danych	37
Tabela 16. Wyniki analizy wrażliwości z perspektywy płatnika publicznego [REDACTED] [REDACTED]	39
Tabela 17. Wyniki analizy wrażliwości z perspektywy płatnika publicznego [REDACTED] [REDACTED]	41
Tabela 18. Aspekty społeczne i etyczne.....	44
Tabela 19. Check-lista zgodności analizy wpływu na system ochrony zdrowia z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	52
Tabela 20. Określenie rocznej wielkości dostaw technologii wnioskowanej w przypadku objęcia refundacją, wyrażonej w liczbie opakowań leku	54

10. Spis rysunków

Rysunek 1. Możliwe scenariusze brane pod uwagę w analizie wpływu na budżet.....	14
---	----

Rysunek 2. Wyniki analizy wpływu na budżet (całkowite różniące koszty inkrementalne) z perspektywy płatnika publicznego, [REDACTED]	36
Rysunek 3. Wyniki analizy wpływu na budżet (całkowite różniące koszty inkrementalne) z perspektywy płatnika publicznego, [REDACTED]	37

11. Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Wytyczne Oceny Technologii Medycznych stanowiące załącznik do Zarządzenia Nr 1/2010 Prezesa AOTM z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej*
2. Albin T., Garg S., Mahajan V. i in., *Addressing an Unmet Need in Managing Noninfectious Intermediate Uveitis, Posterior Uveitis, and Panuveitis*, *Retina Today* 2013:1-16
3. Badanie kliniczne VISUAL I, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00132691>
4. Barisani--Asenbauer T. i in., *Uveitis - a rare disease often associated with systemic diseases and infections- a systematic review of 2619 patients*, *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2012, <https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/1750-1172-7-57> (data dostępu: 27.07.2016r.)
5. Barylski M., *Wrzodziejące zapalenie jelita grubego*, http://j-elita.org.pl/wp-content/uploads/2015/12/WZJG_poprawka.pdf (data dostępu: 21.07.2016)
6. Baza Demografia GUS, <http://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/Tables.aspx> (data dostępu: 12.06.2017)
7. ██████████, *Humira® (adalimumab) w leczeniu dorosłych na nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej oka (części pośredniej, odcinka tylnego i całej błony naczyniowej), u których nie odnotowano wystarczającej odpowiedzi na leczenie kortykosteroidami, chorych, u których konieczne jest zmniejszenie dawki kortykosteroidów lub u których leczenie kortykosteroidami jest niewłaściwe – analiza ekonomiczna*
8. Bosques-Padilla F.J., Sandoval-García E.R., Martínez-Vázquez M.A. i in., *Epidemiología y características clínicas de la colitis ulcerosa crónica idiopática en el noreste de México*. *Rev Gastroenterol Mex.*2011; 76 :34-8.
9. Charakterystyka Produktu Leczniczego *Encorton®* zatwierdzona przez Ministerstwo Zdrowia Departament Polityki Lekowej i Farmacji, http://leki.urpl.gov.pl/files/Encorton1_5_10_20.pdf
10. Charakterystyka Produktu Leczniczego *Humira®* zatwierdzona przez Ministerstwo Zdrowia Departament Polityki Lekowej i Farmacji, http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000481/WC500050870.pdf

11. Cohen R.D., Yu A.P., Wu E.Q. i in., Systematic review: the costs of ulcerative colitis in Western countries. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010 Apr;31(7):693-707
12. Dai C., Liu W-X, Jiang M., Sun M-J; *Mucosal Healing Did Not Predict Sustained Clinical Remission in Patients with IBD after Discontinuation of One-Year Infliximab Therapy*; PLoS ONE 2014, 9 (10): e110797
13. Dane dostarczone przez Zamawiającego
14. Dane refundacyjne NFZ za okres od stycznia do listopada 2016: <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6972.html> (dostęp online 24.02.2017r.)
15. Efficacy and Safety of Adalimumab in Subjects With Active Uveitis (VISUAL I) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01138657> (data dostępu: 8.01.2016)
16. Foster S., Vitale A., *Diagnosis & Treatment of Uveitis, Second Edition.*, Jaypee Brothers Medical Publishers 2013, https://books.google.pl/books?id=vZxqM6cuQI4C&pg=PA26&lpg=PA26&dq=uveitis+mean+age&source=bl&ots=xx_UJnWstC&sig=yUCbBTLRItJCdI7t5Fljay7ILg4&hl=pl&sa=X&ved=0ahUKEwj20ZKI7bzJAhVlc3IKHclBe04ChDoAQhcMAg#v=onepage&q=uveitis%20mean%20age&f=false (data dostępu 8.12.2016)
17. Herbert H., Viswanathan A., Jackson H., *Risk factor for elevated intraocular pressure in uveitis.*, *Journal of glaucoma* 2004, 13(2), pp. 96-99
18. Informator o umowach NFZ, <https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/>
19. Jaffe G.J., Thorne J.E. i in., *Adalimumab in Patients with Active, Non-Infectious Uveitis Requiring High-Dose Corticosteroids: the Visual-1 Trial*, *Ann Rheum Dis* 2015(74), pp:849-850
20. Kay S, Ferreira A., *Mapping the 25-item National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire (NEI VFQ-25) to EQ-5D utility scores*, *Ophthalmic Epidemiol*, 2014, 21(2), pp. 66-78
21. Kim J., Knickelbein J., Nussenblatt R, i in., *Clinical trials in noninfectious uveitis*, *Int Ophthalmol Clin.* 2015 ; 55(3): 79–110.
22. Kempen J., Daniel E., Gangaputra S., i in., *Methods for identifying long-term adverse effects of treatment in patients with eye diseases: the systemic immunosuppressive therapy for eye diseases (SITE) cohort study*, *Ophthalmic Epidemiology* 2008, 15(1), 47-55
23. ██████████, i in., *Humira® (adalimumab) w leczeniu dorosłych chorych na niezakaźne zapalenie błony naczyniowej oka (części pośredniej,*

- odcinka tylnego i całej błony naczyniowej)* – analiza problemu decyzyjnego i analiza kliniczna
24. Liu D., Ahmet A., Ward L. i in., *A practical guide to the monitoring and management of the complications of systemic corticosteroid therapy*, Allergy, Asthma & Clinical Immunology 2013, 9:30
 25. Lorenc V., Mesquida M. I in., *Epidemiology of uveitis in a Western urban multiethnic population. The challenge of globalization*, Acta Ophthalmol. 93, (pp 561–567), 2015.
 26. Matusiak L., Bieniek A., Szepietowski J.C., *Psychophysical aspects of hidradenitis suppurativa*, Acta Derm Venereol. 2010 May;90(3):264-8.
 27. McMillan K., *Hidradenitis suppurativa: number of diagnosed patients, demographic characteristics, and treatment patterns in the United States*, Am J Epidemiol. 2014 Jun 15;179(12):1477-83.
 28. National Health Service Specialised Commissioning Team, NHS England, *Infliximab (Remicade) and Adalimumab (Humira) Anti-TNF Treatment Options for Adult Patients with Severe Refractory Uveitis*, 2015.
 29. Nguyen Q., Hatef E., Kayen B., i in., *A cross-sectional study of the current treatment patterns in noninfectious uveitis among specialist in the United States*, Ophthalmology 2011;118(1): 184-90
 30. Nguyen Q.D., Kurup S.K. i in., *Adalimumab in Patients with Inactive, Non-Infectious Uveitis Requiring Systemic Treatment*, Arthritis Rheumatol. 2015; 67
 31. Nguyen Q. D., *Noninfectious Uveitis: New Treatment Possibilities with Intravitreal Immunoregulatory Therapy*, RETINA TODAY, 2015, <http://retinatoday.com/2015/04/noninfectious-uveitis-new-treatment-possibilities-with-intravitreal-immunoregulatory-therapy> (data dostępu: 27.07.2016)
 32. Nguyen Q., Adan A., Bandello F., *Global Developments and Approaches in the Treatment of Chronic Noninfectious Posterior Uveitis. Highlights From an Expert Roundtable Discussion*, Cme Monograph 2015, 1-12
 33. Nguyen Q., Merril P., Jaffe G., i in., *Adalimumab for prevention of uveitic flare in patients with inactive non-infectious uveitis controlled by corticosteroids (VISUAL II): a multicenter, double-masked, randomized placebo-controlled phase 3 trial*, The lancet 2016, DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31339-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31339-3)

-
34. *Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2017 r.* (Dz. Urz. Min. Zdr. 2017.51)
 35. Orlewska E., Czechowicz-Janicka K., Tobota Z., *The cost of glaucoma treatment in Poland – results from observational study*, *Value in Health*, 3(5), pp.375-375
 36. Ouakaa-Kchaou A., Gargouri D., Elloumi H. i in., *Ciclosporin for severe refractory colitis*. *Tunis Med.* 2010 Jun;88(6):390-3
 37. Pion B., Valyi Z., Janssens X., i in., *Vitrectomy in uveitis patients*, *Bull. Soc. belge Ophtalmol.* 2013, 322, pp. 55-61.
 38. Protokół Nr 90 z posiedzenia Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych z dnia 20 lipca 2016 roku
 39. Rejestr choroby Crohn'a; <http://www.chorobacrohna.pl/aktualne-dane-2/> (data dostępu: 12.06.2017)
 40. Rekomendacja nr 77/2015 z dnia 1 października 2015r. Prezesa AOTMiT w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Humira (adalimumab) roztwór do wstrzykiwań, 40 mg, 2 amp.-strz. (2 gaziki), w ramach programu lekowego „Leczenie adalimumabem umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)”, http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2015/099/REK/RP_77_Humira.pdf (data dostępu: 21.07.2016r.)
 41. 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://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/rozp_urzcen_03042012.pdf
 42. Rubaie K., Dhahri H., Fawaz A., *Incidence and risk factors for developing glaucoma among patients with uveitis in a university-based tertiary referral Center in Riyadh, Saudi Arabia*, *Ocular Immunology and Inflammation* 2015, Oct 15, pp.1-8. [Epub ahead of print]
 43. Schiffman R.M., Jacobsen G., Whitcup S.M., *Visual functioning and general health status in patients with uveitis*, *Arch Ophthalmol*, 2001, 119(6), pp.841-9
 44. Scottish Uveitis National Managed Clinical Network, *Treatment Guidelines*, 2010, 1-108
-

-
45. Shlyankevich J., Chen A.J., Kim G.E., Kimball A.B., *Hidradenitis suppurativa is a systemic disease with substantial comorbidity burden: a chart-verified case-control analysis*, J Am Acad Dermatol. 2014 Dec;71(6):1144-50
 46. Sprawozdanie z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia na 2013 rok
 47. Statystyki JGP - F58 Choroby zapalne jelit, <https://prog.nfz.gov.pl/APP-JGP/Grupa.aspx?id=C0Gn2RORN4Y%3d>
 48. Strona internetowa: <http://www.nhs.uk/conditions/uveitis/pages/complications.aspx> (dostęp online 14.12.2016)
 49. Strona internetowa:
http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?showdescription=yes&code=L04AB04 (data dostępu: 21.07.2016r.)
 50. Strona internetowa: http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=13732&disease=Uveitis&search=Disease_Search_Simple (data dostępu: 27.07.2016)
 51. Strona internetowa:
<http://okulistyka.mp.pl/chorobyoczu/chorobyblonynaczyniowej/74018,zapalenie-blony-naczyniowej-oka> (data dostępu: 28.07.2016)
 52. Suhler E. B., Lloyd M. J. i in., *Incidence and Prevalence of Uveitis in Veterans Affairs Medical Centers of the Pacific Northwest*, AMERICAN JOURNAL OF OPHTHALMOLOGY 146(6), 2008.
 53. Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. Nr. 210, poz. 2135, z poz. zm.)
 54. 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.)
 55. Zarządzenie Nr 62/2016/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 29 czerwca 2016 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna
 56. Zarządzenie Nr 71/2016/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 30 czerwca 2016 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne
-

-
57. Zouboulis C.C., Desai N., Emtestam L. i in., *European S1 guideline for the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa*, J Eur Acad Dermatol Venereol. 2015 Apr;29(4):619-44