



IGNORANTIA NOCET

Humira® (adalimumab) w leczeniu chorych na nielicznostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów oraz młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych

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:

AbbVie Polska Sp. z o. o.

Warszawa, 02.02.2018 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszek

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

Michał Jachimowicz

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

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-516
ul. Tadeusza Rejtana 17

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

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

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

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

W dniu 2 lutego 2018 r. analiza wpływu na system ochrony zdrowia została zaktualizowana w związku z uwagami zawartymi w Piśmie Ministra Zdrowia OT.4331.1.2018.JM.KP.ALW.4 z dnia 26 stycznia 2018 r. Pierwotnie analiza została zakończona 5 stycznia 2018 r.

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

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

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.....	13
2. Analiza wpływu na budżet	14
2.1. Metodyka analizy	14
2.2. Horyzont czasowy	15
2.3. Perspektywa	15
2.4. Scenariusze porównywane	15
2.5. Populacja	17
2.5.1. Populacja obejmująca wszystkich chorych, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana	17
2.5.2. Populacja docelowa, wskazana we wniosku.....	19
2.5.3. Populacja, w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana.....	24
2.5.4. Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją	24
2.5.5. Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją.....	25
2.6. Analiza kosztów	25
2.6.1. Modelowanie kosztów	27
2.6.2. Koszt leków	32
2.6.3. Inne kategorie kosztowe	44
2.7. Podsumowanie danych wejściowych	48
2.8. Wydatki budżetowe w horyzoncie analizy	51
2.8.1. Aktualne wydatki budżetowe	51
2.8.2. Prognozowane wydatki budżetowe.....	51
3. Analiza wrażliwości	56

4. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych	60
5. Aspekty etyczne i społeczne	60
6. Założenia i ograniczenia	61
7. Podsumowanie i wnioski końcowe	62
8. Załączniki	64
8.1. Dane refundacyjne NFZ	64
8.2. Uzasadnienie finansowania wnioskowanej technologii w ramach istniejącej grupy limitowej.....	65
8.3. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	66
8.4. Liczba opakowań technologii wnioskowanej	68
8.5. Kryteria włączenia i wykluczenia chorych w obecnym programie lekowym leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym	69
9. Spis tabel	86
10. Spis rysunków	88
11. Bibliografia.....	89

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ADA	adalimumab
anty-TNF	ang. <i>tumor necrosis factor inhibitor</i> – inhibitor czynnika martwicy nowotworów
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
CHB	cena hurtowa brutto
ChLC	Choroba Leśniowskiego-Crohna
CRP	białko C-reaktywne
ERA	ang. <i>enthesitis-related arthritis</i> – zapalenie stawów z zapaleniem przyczepów ścięgniastych
HS	ang. <i>Hidradenitis suppurativa</i> – ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych
ŁZS	łuszczycowe zapalenie stawów
MIZS	młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
nMIZS	nielicznostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów
Nr-axSpA	ang. <i>non-radiographic axial spondyloarthritis</i> – spondyloartropatia osiowa bez zmian radiograficznych
OB	Odczyn Biernackiego
RSS	ang. <i>risk sharing scheme</i> – schemat podziału ryzyka
RZS	reumatoidalne zapalenie stawów
sDMARDs	ang. <i>synthetic disease-modifying antirheumatic drugs</i> – syntetyczne leki modyfikujące przebieg choroby
UCZ	urzędowa cena zbytu
WZJG	wrzodziejące zapalenie jelita grubego
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) stosowanego w leczeniu chorych na nielicznostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (nMIZS) oraz młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych (ERA, ang. *enthesitis-related arthritis*)¹, finansowanego w Wykazie leków refundowanych w kategorii dostępności refundacyjnej – lek dostępny w ramach Programu lekowego: Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08) (zwanego dalej Programem lekowym).

Lek Humira® jest obecnie refundowany w MIZS w programie lekowym Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08). Do tego programu kwalifikuje się pacjentów od 2. roku życia, spełniających kryteria rozpoznania (w przypadku leczenia ADA):

- ⊕ wielostawowej postaci MIZS z co najmniej 5 obrzękniętymi stawami i co najmniej 3 stawami o ograniczonej ruchomości oraz bolesnością, przyspieszonym powyżej normy OB lub CRP i oceną przez lekarza aktywności choroby na co najmniej 4 w 10-punktowej skali, mimo leczenia dwoma, wymienionymi w programie lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi w obowiązujących dawkach (w tym metotreksatem) przez minimum 3 miesiące każdym albo;
- ⊕ nielicznostawowej postaci MIZS, rozszerzającej się i przetrwałej ponad 6 miesięcy, przy występujących czynnikach złej prognozy (wg ACR) i z obecnością co najmniej 2 stawów obrzękniętych lub z ograniczoną ruchomością i bolesnością i oceną przez lekarza

¹ młodzieńczemu idiopatycznemu zapaleniu stawów (MIZS) w klasyfikacji ICD-10 (ang. *International Classification of Diseases-10* – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych) przypisany jest kod M08

aktywności choroby na co najmniej 5 w 10-punktowej skali z towarzyszącym bólem, tkliwością lub obiema tymi cechami, mimo leczenia dwoma, wymienionymi w programie lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi w obowiązujących dawkach (w tym metotreksatem) przez minimum 3 miesiące każdym albo;

- ⊕ MIZS z dominującym zapaleniem błony naczyniowej oka niepoddającym się leczeniu dwoma, wymienionymi w programie lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi w obowiązujących dawkach (w tym metotreksatem) przez minimum 3 miesiące każdym, niezależnie od ilości zajętych stawów.

Rozpatrywana w ramach niniejszej analizy populacja docelowa (wnioskowana) dla produktu leczniczego Humira® obejmuje jedno zarejestrowane wskazanie, określone w ChPL Humira®, tzn.:

- ⊕ chorych na **młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych w wieku ≥ 6 lat**, jednakże uwzględnia szczegółowe kryteria włączenia określone w projekcie *Programu lekowego*;

oraz chorych ze złagodzonego kryterium włączenia względem obowiązującego obecnie w programie lekowym *Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)*, tj.:

- ⊕ chorych na **nielicznostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów** w wieku ≥ 2 lat, rozszerzające się i przetrwałe ponad 6 miesięcy, przy występujących czynnikach złej prognozy (wg ACR²) i z obecnością **co najmniej 1 stawu obrzękniętego lub z ograniczoną ruchomością i bolesnością** i oceną przez lekarza aktywności choroby na co najmniej 5 w 10-punktowej skali z towarzyszącym bólem, tkliwością lub obiema tymi cechami, mimo leczenia dwoma, wymienionymi w programie lekowym lekami modyfikującymi przebieg choroby / lekami immunosupresyjnymi w obowiązujących dawkach (w tym MTX) przez minimum 3 miesiące każdym.

Jak wspomniano powyżej, wnioskowana populacja chorych na ERA jest zgodna z zarejestrowanym wskazaniem dla produktu leczniczego Humira®, ponadto w niniejszym

² ang. *American College of Rheumatology* – Amerykańskie Kolegium Reumatologiczne

wskazaniu, ADA uzyskał pozytywne rekomendacje finansowe wielu zagranicznych organizacji.

W odniesieniu do nMIZS, wnioskowana populacja obejmuje chorych z 1 stawem obrzękniętym lub z ograniczoną ruchomością i bolesnością, zamiast jak dotychczas 2 lub więcej. Zmiana w kryteriach włączenia dotyczących liczby stawów obrzękniętych lub z ograniczoną ruchomością i bolesnością jest zgodna z definicją nMIZS według ILAR (ang. *International League Against Rheumatism* – Międzynarodowa Liga ds. Walki z Reumatyzmem), która definiuje nMIZS jako obecność 1-4 stawów zajętych zapaleniem. Złagodzenie kryteriów włączenia do programu ma na celu wpisanie się w niezaspokojone potrzeby wnioskowanej grupy chorych, uzyskanie szybszej kontroli nad aktywnością choroby, a przez to poprawienie jakości życia chorych.

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 podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnik publiczny). Z uwagi na fakt, że wyniki z perspektywy wspólnej (płatnika publicznego oraz pacjenta) są zbliżone do wyników z perspektywy płatnika publicznego, wyniki przedstawiono wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego. Przyjęto dwuletni horyzont czasowy, obejmujący okres od początku lipca 2018 do końca czerwca 2020 roku (dalej okres od lipca 2018 roku do czerwca 2019 roku określano jako I rok horyzontu czasowego, okres od lipca 2019 roku do czerwca 2020 roku jako II rok horyzontu analizy).

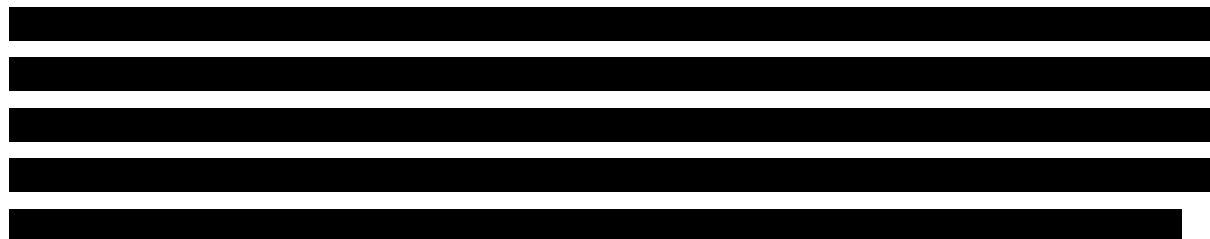
W analizie wpływu na budżet rozpatrywano dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. Scenariusz istniejący obrazuje sytuację obecną, w której adalimumab nie jest refundowany z budżetu płatnika publicznego w rozpatrywanym wskazaniu. W scenariuszu tym jedyną dostępną terapią w populacji docelowej są syntetyczne leki modyfikujące przebieg choroby / immunosupresyjne, tj. metotreksat, sulfasalazyna, cyklosporyna, chlorochina, azatiopryna, cyklofosfamid. W scenariuszu prognozowanym (nowym) analizowano sytuację, w której ADA stosowany w leczeniu wnioskowanej populacji będzie finansowany ze środków publicznych w ramach *Wykazu leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej – lek stosowany w ramach programu lekowego.

Przyjęto, że w przypadku wydania decyzji refundacyjnej lek Humira® osiągnie 100% udział w rynku w II roku horyzontu analizy oraz 90% w I roku, ponieważ będzie to jedyna dostępna refundowana w ramach programu lekowego interwencja w omawianym wskazaniu.

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

- ⊗ kosztów leku;
- ⊗ kosztów podania leku;
- ⊗ kosztów kwalifikacji do leczenia we wnioskowanym *Programie lekowym*;
- ⊗ kosztów monitorowania
- ⊗ kosztów leczenia działań niepożądanych (populacja nMIZS).

Cenę jednostkową wnioskowanej technologii wyznaczono na podstawie aktualnego *Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2017 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2018 roku* (zwanego dalej *Obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu leków refundowanych*).



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 rozpatrzono 3 alternatywne warianty: najbardziej prawdopodobny, minimalny oraz maksymalny.

WYNIKI

[Redacted content]

Wydatki inkrementalne

Po podjęciu pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych ADA nastąpi wzrost wydatków płatnika publicznego, stanowiących wydatki inkrementalne. W przypadku uwzględnienia RSS łączne wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej wzrosną w wariancie prawdopodobnym (minimalnym; maksymalnym) [Redacted content]

[Redacted content]

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

W niniejszej pracy oceniono wpływ na system ochrony zdrowia w Polsce decyzji o zakwalifikowaniu adalimumabu (Humira®) do finansowania ze środków publicznych w ramach *Wykazu leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej – lek stosowany w ramach programu lekowego, tj. decyzji o:

- ⊗ dodaniu do *Programu lekowego* następującej postaci MIZS: zapalenie stawów z zapaleniem przyczepów ścięgniastych;
- ⊗ złagodzeniu kryterium włączenia do *Programu lekowego* w nielicznostawowej postaci MIZS, tj. 1 staw obrzęknięty lub z ograniczoną ruchomością i bolesnością, zamiast jak dotychczas 2 lub więcej.

Bezpośrednim wynikiem decyzji refundacyjnej będzie utworzenie w Polsce nowego standardu postępowania w leczeniu chorych z populacji docelowej. Obecne leczenie chorych przy pomocy sDMARDs, którego nie można uznać za satysfakcjonujące, zostanie zastąpione przez terapię ADA+sDMARDs. Zgodnie z wykonanymi szacunkami z nowej terapii będzie mogło skorzystać łącznie około 779 chorych w pierwszym roku refundacji oraz około 1 009 w drugim roku refundacji. Terapia ADA+sDMARDs posiada udowodnioną skuteczności i korzystny profil bezpieczeństwa, co zostało wykazane w *Analizie klinicznej* i *Analizie ekonomicznej*. Można w związku z tym oczekiwać, że lekarze specjaliści i środowiska pacjentów z entuzjazmem przyjmą informacje o refundacji ADA we wnioskowanej populacji.

Koszty uwzględnione w niniejszym opracowaniu stanowią wynik przeprowadzonego w *Analizie ekonomicznej* modelowania z uwzględnieniem 2 letniego horyzontu analizy wpływu na budżet.

Podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych technologii wnioskowanej spowoduje wzrost wydatków płatnika. Wzrost ten jest spowodowany wyższym kosztem terapii technologią wnioskowaną, która byłaby stosowana dodatkowo z terapią aktualnie stosowaną w Polsce. Na koszt terapii lekiem ADA składają się koszty leków, koszty monitorowania, koszty podania oraz koszty kwalifikacji do *Programu lekowego*, które są wyższe niż dla terapii obecnie stosowanej³. Należy pokreślić, iż w ramieniu wnioskowanej technologii występują dodatkowe koszty leku ADA.

Humira® (adalimumab) stałaby się (w przypadku finansowania ze środków publicznych) refundowaną technologią medyczną we wnioskowanym wskazaniu w ramach programu

³ Koszty kwalifikacji do *Programu lekowego* dla terapii obecnie stosowanej nie występują.

lekowego. Dla chorych na ERA, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź lub brak tolerancji na leczenie standardowe, jedyną skuteczną i zalecaną opcją terapeutyczną są inhibitory TNF α , do których zalicza się m.in. adalimumab. Finansowanie terapii adalimumabem daje możliwość efektywnego leczenia chorych na MIZS.

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) stosowanego w leczeniu chorych na nielicznostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów oraz młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych, finansowanego w *Wykazie leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej – lek dostępny w ramach *Programu lekowego: Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)*. Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym w analizie przedstawiono wyniki opłacalności wynikające z:

- ⊗ dodania brakującej postaci MIZS, która nie jest obecnie uwzględniona w *Programie lekowym* tj.:
 - zapalenie stawów z zapaleniem przyczepów ścięgniastych;
- ⊗ złagodzenia kryterium włączenia w nielicznostawowej postaci MIZS, tj. 1 staw obrzęknięty lub z ograniczoną ruchomością i bolesnością, zamiast jak dotychczas 2 lub więcej;

Obecnie adalimumab nie jest finansowany przez płatnika publicznego we wnioskowanym wskazaniu.

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

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 2010, umożliwiającego obliczenie prognozowanych wydatków płatnika w zależności od przyjętych założeń.

2. Analiza wpływu na budżet

2.1. Metodyka analizy

1. Zdefiniowano populację zgodną z kryteriami kwalifikacji dla technologii wnioskowanej.
 2. Przeprowadzono prognozę liczebności populacji w kolejnych latach horyzontu czasowego, począwszy od lipca 2018 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.
 5. Obliczono przewidywane wydatki płatnika w populacji docelowej w horyzoncie czasowym analizy dla scenariusza istniejącego, czyli w przypadku braku podjęcia przez płatnika pozytywnej decyzji o finansowaniu technologii wnioskowanej ze środków publicznych.
 6. Obliczono przewidywane wydatki płatnika 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 między wydatkami w scenariuszu nowym a wydatkami w scenariuszu istniejącym. W tym przypadku wydatki inkrementalne przyjmują wartości wyższe od zera, oznacza to dodatkowe obciążenia finansowe związane z podjęciem pozytywnej decyzji refundacyjnej.
 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 kluczowych parametrów uwzględnianych w niniejszej analizie.
-

2.2. Horyzont czasowy

Zgodnie z *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) [1]* 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*) [42], 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 2018 roku do końca czerwca 2020 roku. W przypadku programów lekowych, w których występują ściśle określone reguły leczenia chorych, 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*) [44], pierwsza decyzja refundacyjna wydawana jest na 2 lata, co potwierdza zasadność przyjętego horyzontu czasowego analizy.

2.3. Perspektywa

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* [45] płatnikiem publicznym jest Narodowy Fundusz Zdrowia lub właściwi ministrowie – Minister Zdrowia). Z uwagi na fakt, że wyniki z perspektywy wspólnej (łącznie płatnika publicznego oraz pacjenta) są zbliżone do wyników z perspektywy płatnika publicznego, wyniki przedstawiono wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego.

2.4. Scenariusze porównywane

W analizie wpływu na budżet rozważano dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. 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* [32]).

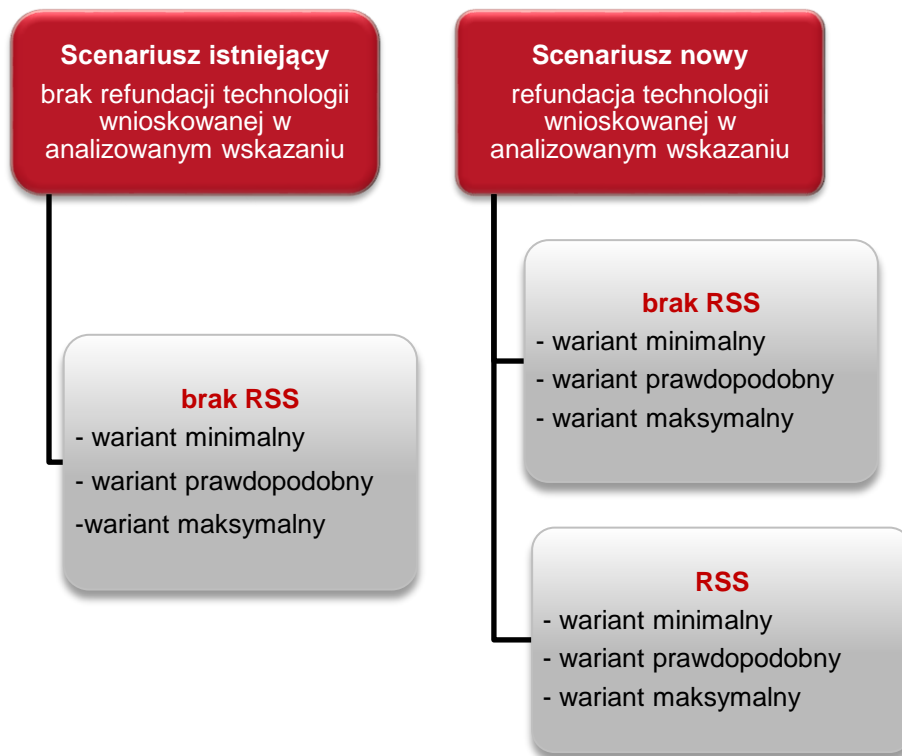
W scenariuszu nowym przyjęto sytuację, w której technologia wnioskowana jest refundowana w leczeniu populacji docelowej w ramach *wnioskowanego Programu Lekowego*. W analizie uwzględniono finansowanie tej technologii medycznej w istniejącej grupie limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w załączniku (rozdział 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), wersje (z RSS, bez RSS) oraz ich warianty (minimalny, prawdopodobny, maksymalny) przedstawiono na poniższym schemacie.

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 informacjami ze streszczenia Europejskiego Publicznego Sprawozdania Oceniającego [23] produkt ten może być stosowany w następujących wskazaniach w leczeniu:

- ⊗ Łuszczycy;
- ⊗ Łuszczycowego zapalenia stawów;
- ⊗ Reumatoidalnego zapalenia stawów;
- ⊗ Spondyloartropatii osiowej, w tym:

- Zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa oraz gdy w obrazie RTG nie jest widoczna choroba ale występują wyraźne objawy zapalenia;
- ⊗ Chorobie Leśniowskiego-Crohna;
- ⊗ Wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego;
- ⊗ Wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniu stawów i czynnym zapaleniu stawów związanym z zapaleniem przyczepów ścięgniętych;
- ⊗ Ropni mnogich pach;
- ⊗ Niezakaźnym zapaleniu błony naczyniowej oka.

Zgodnie z *Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2017 r.* [32] 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 zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M 45);
- ⊗ B.47. - Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0).

Tabela 1.
Liczba chorych stanowiąca populację u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana

Wskazanie	Liczebność populacji	Liczba chorych	Źródło
RZS	1% dorosłej populacji	400000	Jura-Półtorak 2011 [26]
MIZS	80-100 / 100000 w populacji dzieci	6 218	AOTMIT-BOR-434-7/2015 [39]
ZZSK	0,1-1,4% populacji ogólnej	288 168	AWA Simponi [5]
ŁZS	0,06-0,3 % populacji ogólnej	69 160	AWA Otezla [4]
ChLC	40-50 / 100000	17 290	AWA Inflectra [3]
WZJG	500-600 pacjentów	550	AWA Humira [2]
Łuszczycza plackowata	1-1,5% populacji ogólnej	480 279	AWA Stelara [6]
ZBN	38 / 100000	14 600	Barisani-Asenbauer 2012 [7]

RZS – reumatoidalne zapalenie stawów, MIZS – młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów, ZZSK – zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, ŁZS – łuszczycowe zapalenie stawów, ChLC - choroba Leśniowskiego-Crohna. WZJG - wrzodziejące zapalenie jelita grubego, ZBN - zapalenie błony naczyniowej

Podsumowanie

Uwzględniając liczebność populacji chorych na RZS, MIZS, ZZSK, ŁZS, ChLC, WZJG, łuszczycę plackowatą oraz ZBN oszacowano, że liczebność populacji, w której wnioskowana technologia może być stosowana w Polsce, wynosi ok. 1,27 mln chorych.

2.5.2. Populacja docelowa, wskazana we wniosku

Do 1997 r. młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów określano jako „młodzieńcze przewlekłe zapalenie stawów” (ang. *Juvenile Chronic Arthritis*) według Europejskiej Ligi do Walki z Reumatyzmem (EULAR, ang. *European League Against Rheumatism*) i „młodzieńcze reumatoidalne zapalenie stawów” (ang. *Juvenile Rheumatoid Arthritis*), zgodnie z terminologią przyjętą przez Amerykańskie Kolegium Reumatologiczne (ACR, ang. *American College of Rheumatology*). Ujednolicenie nomenklatury oraz klasyfikacji MIZS nastąpiło podczas Światowego Kongresu Reumatologicznego ILAR (ang. *International League Against Rheumatism* – Międzynarodowa Liga Stowarzyszeń Reumatologicznych) w Durbanie. Z kolei, w 2001 r. w Edmonton zrewidowano kryteria rozpoznania choroby i opracowano obowiązujący do tej pory podział na podtypy MIZS. Powyższe założenia umożliwiły prowadzenie wspólnych badań przez różne ośrodki reumatologii wieku rozwojowego [41, 29].

Poniższa tabela przedstawia klasyfikację MIZS wg EULAR, ACR (starsza klasyfikacja) oraz ILAR (nowsza, ujednoliconą klasyfikacja).

Tabela 2.
Klasyfikacja MIZS wg EULAR, ACR oraz ILAR

ACR	EULAR	ILAR
<ul style="list-style-type: none"> ⊗ zapalenie stawów o początku uogólnionym (ang. <i>systemic arthritis</i>); ⊗ zapalenie stawów o początku skąpostawowym (ang. <i>pauciarticular arthritis</i>); ⊗ zapalenie stawów o początku wielostawowym (ang. <i>polyarticular arthritis</i>). 	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ zapalenie stawów o początku uogólnionym (ang. <i>systemic arthritis</i>); ⊗ zapalenie stawów o początku skąpostawowym (ang. <i>pauciarticular arthritis</i>); ⊗ zapalenie stawów o początku wielostawowym (ang. <i>polyarticular arthritis</i>); ⊗ młodzieńcze reumatoidalne zapalenie stawów z czynnikiem reumatoidalnym (ang. <i>rheumatoid factor (RF) positive</i>); ⊗ spondyloartropatie*: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ młodzieńcze zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ang. <i>juvenile ankylosing spondylitis</i>); ⊗ młodzieńcze łuszczycowe zapalenie stawów (ang. <i>juvenile psoriatic arthritis</i>); ⊗ zespół Reitera (ang. <i>Reiter's syndrome</i>); ⊗ artropatie towarzyszące chorobom jelit (ang. <i>arthropaties of inflammatory bowel disease</i>). 	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ zapalenie stawów o początku uogólnionym⁴ (ang. <i>systemic arthritis</i>); ⊗ zapalenie stawów o początku nielicznostawowym⁵ (ang. <i>oligoarthritis</i>): <ul style="list-style-type: none"> ⊗ postać przetrwała (ang. <i>persistent</i>); ⊗ postać rozszerzająca się (ang. <i>extended</i>); ⊗ zapalenie stawów o początku wielostawowym⁶ (ang. <i>polyarthritis</i>): <ul style="list-style-type: none"> ⊗ z czynnikiem reumatoidalnym; ⊗ bez czynnika reumatoidalnego (ang. <i>RF-negative</i>); ⊗ łuszczycowe zapalenie stawów⁷ (ang. <i>psoriatic arthritis</i>); ⊗ zapalenie stawów z zapaleniem przyczepów ścięgniastych (ERA, ang. <i>enthesitis-related arthritis</i>)*; ⊗ niezróżnicowane zapalenie stawów (UA, ang. <i>undifferentiated arthritis</i>)

*zgodnie z kryteriami ILAR, młodzieńcze spondyloartropatie są obecnie w większości klasyfikowane jako jedna z trzech postaci MIZS: ERA, mŁZS lub niezróżnicowane zapalenie stawów (jeśli istnieją zarówno cechy ERA, jak i mŁZS) [18, 30]

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Ravelli 2016*

⁴ tj. uogólnione młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (uMIZS)

⁵ tj. nielicznostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (nMIZS): postać przetrwała (npMIZS) i rozszerzająca się (nrMIZS)

⁶ tj. wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (wMIZS): z czynnikiem reumatoidalnym (wMIZS RF+) i bez czynnika reumatoidalnego (wMIZS RF-)

⁷ tj. łuszczycowe zapalenie stawów w przebiegu młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (mŁZS)

Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym populację docelową stanowią:

- ⊗ chorzy z MIZS z zapaleniem przyczepów ścięgniastych (ERA).
- ⊗ chorzy z nielicznostawową postacią MIZS z 1 stawem obrzękniętym lub z ograniczoną ruchomością i bolesnością (nMIZS).

Według EMA (ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja ds. Leków) MIZS należy do grupy chorób rzadkich. (w Unii Europejskiej choroba uznawana jest za rzadką w przypadku, gdy zapadalność wynosi do 5 na 10 000 osób).

MIZS jest obecnie uważane za najczęstszą z zapalnych chorób reumatycznych wieku rozwojowego. Chorują na nią dzieci niezależnie od rasy i szerokości geograficznej, w każdym wieku. Szacunkowa roczna zapadalność na MIZS na świecie wynosi 8 na 100 000 dzieci, a chorobowość wynosi od 15 do 150 na 100 000 osób, w zależności od regionu geograficznego i metodyki przeprowadzonych badań [8, 41].

Zgodnie z danymi z czerwca 2017 r. przedstawionymi przez organizację Orphanet, zajmującą się problematyką chorób rzadkich i leków sierocych, zapadalność na MIZS w Europie wynosiła 1,5 na 100 000 osób [34].

Główne podtypy MIZS różnią się między sobą częstością występowania w zależności od płci oraz wieku, w którym pojawiły się pierwsze objawy. Na podstawie badania przeprowadzonego wśród chorych z populacji polskiej, u których zdiagnozowano MIZS między 2007 a 2013 r. w Szpitalu Specjalistycznym im. Ludwika Rydygiera w Krakowie [52] przedstawiono poniżej odsetki chorych z daną postacią MIZS:

- ⊗ **nMIZS: 51,9% chorych;**
- ⊗ **ERA: 13,4% chorych;**
- ⊗ wMIZS RF+: 1,7% chorych;
- ⊗ wMIZS RF-: 20,8% chorych;
- ⊗ uMIZS: 7,2% chorych;
- ⊗ mŁZS: 1,7% chorych.

Według danych podanych przez ekspertów z Instytutu Reumatologii w Warszawie, rocznie w Polsce na wszystkie postacie MIZS zapada około 440 dzieci [43]. Zgodnie z tymi danymi oraz wskazanymi wyżej odsetkami chorych z poszczególnymi postaciami MIZS (spośród wszystkich chorych na MIZS 51,9% ma postać nMIZS, natomiast 13,4% ERA) obliczono, że

zapadalność na nMIZS wynosi 228, a zapadalność na ERA 58 chorych na rok. Dodatkowo zgodnie z odnalezionymi danymi w publikacjach *Kotaniemi 2001* [30] oraz *Ravelli 2008* [40] przyjęto, iż odsetek chorych z nMIZS z obrzękniętym jednym stawem wynosi 40% (w analizie wrażliwości przetestowano wartości równe 30% oraz 50%). W związku z powyższym zapadalność na nMIZS z 1 stawem obrzękniętym lub z ograniczoną ruchomością i bolesnością wynosi 91 chorych na rok.

Według organizacji Orphanet, chorobowość w poszczególnych postaciach MIZS w populacji europejskiej przedstawia się następująco:

- ⊗ **nMIZS: 20,5 na 100 000 osób;**
- ⊗ **ERA: 5,7 na 100 000 osób;**
- ⊗ wMIZS RF+: 4,2 na 100 000 osób;
- ⊗ wMIZS RF-: 8,0 na 100 000 osób;
- ⊗ uMIZS: 5,0 na 100 000 osób;
- ⊗ młZS: 4,2 na 100 000 osób.

Zgodnie z danymi GUS [24] obliczono, że populacja dzieci w wieku 2-17 lat w Polsce wynosi ok. 6,15 mln oraz w wieku 6-17 lat ok. 4,63 mln. Uwzględniając te dane oraz wskazane wyżej wskaźniki chorobowości chorych z postaciami nMIZS (20,5 na 100 tys. mieszkańców) oraz ERA (5,7 na 100 tys. mieszkańców) obliczono, że chorobowość z postaciami ERA i nMIZS wynosi odpowiednio około 264 oraz 1 260 chorych. Przyjęto, iż jedynie 40% chorych na nMIZS ma 1 staw obrzęknięty [30, 40], zatem wnioskowana populacja na nMIZS wynosi około 504 chorych. Łączna chorobowość populacji docelowej oszacowana na podstawie danych epidemiologicznych wynosi zatem 768 chorych.

Obecnie w ramach programów lekowych na MIZS leczy się 1 309 chorych⁸ [37]. Na podstawie danych epidemiologicznych (wskazanych powyżej) dotyczących chorobowości oszacowano również, iż chorych z postaciami MIZS obecnie leczonych z ramach programu lekowego jest 1 813 (w tym 756 chorych na nMIZS z co najmniej 2 stawami obrzękniętymi, 307 chorych na

⁸ Refundowane obecnie podtypy MIZS w ramach programów lekowych to: wielostawowy MIZS, nielicznostawowy MIZS (z obecnością co najmniej 2 stawów obrzękniętych) oraz uogólniony MIZS.

uMIZS oraz 750 chorych na wMIZS). Obliczenia populacji docelowej na podstawie danych epidemiologicznych wydają się być zatem zawyżone. W związku z tym oszacowano współczynnik korygujący oszacowane dane epidemiologiczne, który oddaje kwalifikację do programu, a więc kwestie związane z kryteriami włączenia (współczynnik równy ilorazowi populacji leczonej w programach i populacji oszacowanej na podstawie danych epidemiologicznych). Biorąc pod uwagę oszacowany współczynnik korygujący obliczono chorobowość i zapadalność na ERA oraz nMIZS z 1 obrzękniętym stawem (przemnożono wyżej oszacowane wartości przez współczynnik równy 0,72). W tabeli poniżej zestawiono oszacowane wielkości populacji przed uwzględnieniem czynnika korygującego oraz po jego uwzględnieniu.

Tabela 3.
Chorobowość i zapadalność populacji docelowej ERA i nMIZS z jednym obrzękniętym stawem

	Zapadalność	Chorobowość
Bez uwzględnienia czynnika korygującego (1)		
ERA	59	264
nMIZS z jednym obrzękniętym stawem	91	504
Z uwzględnieniem czynnika korygującego (0,72)		
ERA	43	190
nMIZS z jednym obrzękniętym stawem	66	364

W analizie wrażliwości przetestowano wariant bez uwzględnienia czynnika korygującego.

W ramach analizy założono, że wariant minimalny oszacowania populacji docelowej w I i II roku analizy jest równoważny oszacowanej wyżej chorobowości, wariant maksymalny sumie chorobowości i zapadalności (w I roku) oraz sumie chorobowości i podwojonej zapadalności (w II roku). Wariant prawdopodobny w I roku jest równoważny oszacowanej wyżej chorobowości oraz chorobowości i zapadalności w II roku horyzontu czasowego.

Tabela 4.
Wielkość populacji docelowej

2.5.3. 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 ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0).

Zgodnie z *Komunikatem NFZ* [31] dotyczącym wielkości refundacji, w okresie styczeń 2017 – wrzesień 2017 roku zrefundowano 24 732 opakowań leku Humira®. Każde opakowanie tego leku zawiera dwie ampułko-strzykawki po 40 mg substancji czynnej każda. Przy uwzględnieniu wartości DDD (2,9 mg), można obliczyć, że taka ilość leków pozwoliłaby na ciągłe leczenie 2 491 chorych (obliczona wartość jest liczbą pacjentolat). Jest to prawdopodobne oszacowanie liczby chorych leczonych w wyżej wymienionych programach lekowych z wykorzystaniem adalimumabu.

2.5.4. 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. 2 491 chorych (rozdział 0.).

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

Produkt leczniczy Humira® (adalimumab), w przypadku wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej, będzie jedynym lekiem refundowanym we wnioskowanym wskazaniu w ramach programu lekowego, w związku z tym należy przyjąć, że osiągnie on 100% udziału w rynku w populacji docelowej. W związku z tym, w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej, lek ten będzie stosowany łącznie u ok. 2 491 chorych obecnie leczonych (rozdział 0.) oraz w populacji docelowej oszacowanej w rozdziale 2.5.2.

Tabela 5.
Wielkość populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją

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

2.6. Analiza kosztów

Kategorie kosztów zaczerpnięto z *Analizy ekonomicznej* [27]. Zauważyć tutaj należy, że wpływ na wynik końcowy, a więc na wartość wydatków inkrementalnych płatnika publicznego, mają całkowite koszty różniące. Całkowite koszty różniące należy tutaj zdefiniować jako koszty występujące w ramach jednego ze scenariuszy, a więc różniące oceniane technologie medyczne.

Po dokładnym przeanalizowaniu wyników *Analizy klinicznej* [21] oraz przestudiowaniu aktualnej praktyki klinicznej leczenia (zwłaszcza *wnioskowanego Programu lekowego*), w analizie z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej uwzględniono i oceniano następujące kategorie kosztów bezpośrednich medycznych:

- ⊕ koszty leku;
- ⊕ koszty podania leku;
- ⊕ koszty kwalifikacji do leczenia we wnioskowanym *Programie lekowym*;
- ⊕ koszty monitorowania

- ⊗ koszty leczenia działań niepożądanych (w przypadku populacji nMIZS).

Wymienione kategorie kosztowe stanowią całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne. W analizie kosztów rozważono jednocześnie 2 perspektywy: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz wspólną (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy).

Pozostałe kategorie kosztów bezpośrednich to:

- ⊗ koszty leczenia wspomagającego;
- ⊗ koszt leczenia zdarzeń niepożądanych (ERA).

Koszty te (jako koszty wspólne dla technologii wnioskowanej i komparatora) nie mają wpływu na wyniki analizy (koszty nieróżniące). Nie były zatem ostatecznie brane pod uwagę w obliczeniach.

W poniższej tabeli zaprezentowano poszczególne koszty nieróżniące oraz przedstawiono zasadność kwalifikacji do kategorii kosztów nieróżniących.

Tabela 6.
Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne

Kategoria kosztowa	Uzasadnienie kwalifikacji
Koszt leczenia wspomagającego	Rozpoczęcie terapii ADA w ramach <i>wnioskowanego Programu lekowego</i> nie wyklucza stosowania leczenia objawowego. W związku z tym chorzy włączeni do <i>wnioskowanego Programu lekowego</i> mogą jednocześnie kontynuować leczenie objawowe. W ramach stosowania sDMARDs chorzy także mogą otrzymywać leczenie objawowe. Częstotliwość i dawkowanie leczenia objawowego w ramach terapii sDMARDs oraz w ramach leczenia wspomagającego ADA (jako uzupełnienie terapii lekami modyfikującymi przebieg choroby) mogą nie być tożsame, ale potencjalną różnicę w kosztach uznano za na tyle nieznaczną, że nie mającą wpływu na wyniki analizy. Ponadto w świetle wyników skuteczności uznano, że potencjalna korzyść byłaby po stronie interwencji badanej. W związku z powyższym uznano koszty leczenia objawowego za nieróżniące co jest rozwiązaniem konserwatywnym.
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	W odniesieniu do bezpieczeństwa stosowania terapii w <i>Analizie klinicznej</i> [21] nie wykazano istotnych różnic pomiędzy technologią ocenianą i komparatorem w populacji ERA w kwestii ciężkich zdarzeń niepożądanych odnotowanych w trakcie leczenia.

Zużycie zasobów opieki zdrowotnej przypadające na przeciętnego pacjenta (tj. średni koszt leczenia chorego) oszacowano na podstawie danych pochodzących z: badań klinicznych, *Charakterystyki Produktu Leczniczego Humira®* [14] *Charakterystyki Produktu Leczniczego Metex®* [15], *Charakterystyki Produktu Leczniczego Methotrexat-Ebewe®* [16], *Charakterystyki Produktu Leczniczego Sulfasalazin® EN Krka* [17] i zapisów programów lekowych.

Wycenę zasobów opieki zdrowotnej (kosztów jednostkowych) przeprowadzono na podstawie: *Zarządzenia Nr 62/2017/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 26 lipca 2017 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna* [48], *Zarządzenie Nr 98/2017/DGL Prezesa NFZ z dnia 29 września 2017 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe)* [49] oraz *Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [32].

Cenę jednostkową leku Humira® ustalono na podstawie *Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [32]. Przyjęto założenie, że cena ta nie ulegnie zmianie w horyzoncie czasowym analizy. Cenę hurtową brutto opakowania należy utożsamiać z limitem refundacji, ponieważ Humira® to jedyny lek w swojej grupie limitowej (grupa 1050.1, *blokery TNF – adalimumab*).

2.6.1. Modelowanie kosztów

Koszty uwzględnione w niniejszym opracowaniu stanowią wynik przeprowadzonego w *Analizie ekonomicznej* [27] modelowania z uwzględnieniem 2 letniego horyzontu analizy wpływu na budżet. W analizie uwzględniono fakt, że nie wszyscy chorzy rozpoczynają terapię jednocześnie a kwalifikacja do leczenia poszczególnymi terapiami odbywa się płynnie w ciągu całego roku. Przyjęto, że równy odsetek chorych będzie rozpoczynał terapię w 4 tygodniowych interwałach⁹. W ten sposób około 1/13 rocznej populacji docelowej chorych rozpocznie leczenie w styczniu, 1/13 populacji po upływie 4 tygodni itd. Choremu, który rozpocznie terapię w styczniu, pierwszego roku refundacji przypisany zostanie koszt odpowiadający 2 latom

⁹ Przyjęto okresy 4 tygodniowe a nie miesięczne z uwagi na fakt, że model analizy ekonomicznej wykonany został z dokładnością do cykli tygodniowych a nie miesięcznych.

leczenia w modelu ekonomicznym (niezdyskontowany), przy czym w pierwszym roku analizy BIA przypisany zostanie koszt pierwszych 52 tygodni terapii, w drugim roku koszt terapii od 52 do 104 tygodnia terapii w modelu. Z kolei choremu, który rozpocznie leczenie np. w 24 tygodniu roku, w pierwszym roku analizy BIA zostanie przyporządkowany koszt pierwszych 28 tygodni terapii w modelu, w drugim roku BIA koszt od 28 do 80 tygodnia modelu itd. (należy przy tym pamiętać, że terapia wnioskowaną technologią medyczną oraz komparatorem trwa kilka miesięcy w związku z czym, przyjęty sposób kalkulacji nie powoduje zniekształcenia wyników w kolejnych latach analizy).

W tabelach poniżej na przykładzie terapii ADA w populacji ERA przedstawiono sposób naliczania kosztów, który następnie krótko omówiono. Pierwsze dwie tabele przedstawiają koszty rocznej terapii chorego w zależności od okresu rozpoczęcia leczenia (odpowiedni tydzień roku), kolejna przedstawia średnie koszty roczne.

W przypadku, gdy chory przystąpi do leczenia w drugim roku horyzontu czasowego analizy BIA na jego całkowity koszt leczenia składają się jedynie koszty 1 roku terapii. Średni roczny koszt leczenia chorego został policzony jako średnia ważona odsetka zaprezentowanego w 2 kolumnie powyższej tabeli i kosztu zaprezentowanego w kolumnie dla odpowiedniego roku leczenia. Średnie koszty roczne (1 i 2 roku terapii) ponoszone w zależności od roku rozpoczęcia leczenia przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9.
Koszty ponoszone w terapii ADA, w populacji chorych na ERA, w zależności od roku rozpoczęcia leczenia (PLN) z uwzględnieniem umowy podziału ryzyka

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

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

Tabela 10.
Koszty ponoszone w terapii ADA, w populacji chorych na ERA w zależności od roku rozpoczęcia leczenia (PLN) bez uwzględnienia umowy podziału ryzyka

Rok rozpoczęcia leczenia	wydatek w 1 roku BIA	wydatek w 2 roku BIA	Koszt terapii w okresie 2 letnim
1 rok	24 287,93	35 083,17	59 371,11
2 rok		24 287,93	24 287,93

W poniższej tabeli przedstawiono średnie koszty roczne ponoszone na lek Humira® w terapii ADA u chorych na ERA.

Tabela 11.

Koszty ponoszone na lek Humira® w terapii ADA u chorych na ERA w zależności od roku rozpoczęcia leczenia (PLN) z uwzględnieniem umowy podziału ryzyka

Tabela 12.

Koszty ponoszone na lek Humira® w terapii ADA u chorych na ERA w zależności od roku rozpoczęcia leczenia (PLN) bez uwzględnienia umowy podziału ryzyka

Rok rozpoczęcia leczenia	wydatek w 1 roku BIA	wydatek w 2 roku BIA	Koszt terapii w okresie 2 letnim
1 rok	20 720,48	30 001,24	50 721,72
2 rok		20 720,48	20 720,48

W poniższej tabeli przedstawiono średnie koszty roczne ponoszone w terapii sDMARDs u chorych na ERA.

Tabela 13.

Koszty ponoszone w terapii sDMARDs u chorych na ERA w zależności od roku rozpoczęcia leczenia (PLN)

Rok rozpoczęcia leczenia	wydatek w 1 roku BIA	wydatek w 2 roku BIA	Koszt terapii w okresie 2 letnim
1 rok	1 425,54	2 522,62	3 948,16
2 rok		1 425,54	1 425,54

Analogiczne koszty przedstawiono w tabelach poniżej dla populacji nMIZS.

Tabela 14.

Koszty ponoszone w terapii ADA, w populacji chorych na nMIZS, w zależności od roku rozpoczęcia leczenia (PLN) z uwzględnieniem umowy podziału ryzyka

Tabela 15.

Koszty ponoszone w terapii ADA, w populacji chorych na nMIZS w zależności od roku rozpoczęcia leczenia (PLN) bez uwzględnienia umowy podziału ryzyka

Rok rozpoczęcia leczenia	wydatek w 1 roku BIA	wydatek w 2 roku BIA	Koszt terapii w okresie 2 letnim
1 rok	16 995,97	27 266,84	44 262,82
2 rok		16 995,97	16 995,97

Tabela 16.

Koszty ponoszone na lek Humira® w terapii ADA u chorych na nMIZS w zależności od roku rozpoczęcia leczenia (PLN) z uwzględnieniem umowy podziału ryzyka

Tabela 17.

Koszty ponoszone na lek Humira® w terapii ADA u chorych na nMIZS w zależności od roku rozpoczęcia leczenia (PLN) bez uwzględnienia umowy podziału ryzyka

Rok rozpoczęcia leczenia	wydatek w 1 roku BIA	wydatek w 2 roku BIA	Koszt terapii w okresie 2 letnim
1 rok	13 352,57	22 682,05	36 034,62
2 rok		13 352,57	13 352,57

Tabela 18.

Koszty ponoszone w terapii sDMARDs u chorych na nMIZS w zależności od roku rozpoczęcia leczenia (PLN)

Rok rozpoczęcia leczenia	wydatek w 1 roku BIA	wydatek w 2 roku BIA	Koszt terapii w okresie 2 letnim
1 rok	1 489,24	2 421,33	3 910,57
2 rok		1 489,24	1 489,24

2.6.2. Koszt leków

2.6.2.1. Dawkowanie leków

ADA

Do obliczenia kosztu stosowania ADA konieczne było wyznaczenie jego średnich dawek. Na podstawie aktualnego *Obwieszczenia Ministra Zdrowia* [32], otrzymanego przez Zamawiającego projektu *Programu lekowego leczenia młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym* oraz badań klinicznych ustalono dawkowanie dla chorych w poszczególnych wskazaniach. Dawkowanie to jest zgodne z *Charakterystyką Produktu Leczniczego Humira®* [14].

Dawkowania ADA przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 19.
Dawkowanie leku ADA uwzględnione w niniejszej analizie w poszczególnych subpopulacjach

Subpopulacja	Dawkowanie ADA	Dawka maksymalna ADA	Źródło
ERA	24 mg / m ² pc. (raz na 2 tygodnie)	40 mg (raz na 2 tygodnie)	ChPL Humira; <i>Burgos-Vargas 2015</i> [14, 9]
nMIZS	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ 20 mg (raz na 2 tygodnie) przy m.c. <30 kg ⊗ 40 mg (raz na 2 tygodnie) przy m.c. ≥30 kg 	40 mg (raz na 2 tygodnie)	<i>Ramanan 2017</i> [38]

p.c. – powierzchni ciała

Na podstawie Programu lekowego B33 przyjęto, iż 100% chorych w ramieniu interwencji stosować będzie metotreksat (MTX). Jego dawkowanie przedstawiono poniżej przy określaniu dawkowania komparatora uwzględnionego w niniejszej analizie.

KOMPARATOR

Rozpatrywanym komparatorem w analizowanej w niniejszej analizie populacji są **syntetyczne leki modyfikujące przebieg choroby / immunosupresyjne**, tj. **metotreksat, sulfasalazyna, cyklosporyna, chlorochina, azatiopryna, cyklofosfamid**.

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę leków modyfikujących przebieg choroby / leków immunosupresyjnych wskazanych jako komparatory dla ADA w analizowanym wskazaniu.

Tabela 20.
Charakterystyka leków wchodzących w skład komparatora

Komparator, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania*	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
Azatiopryna, L04AX01	Data rejestracji: 08.11.1974 r. Podmiot odpowiedzialny: Zakłady Chemiczno-Farmaceutyczne „VIS” Spółka z o.o.	AZA jest pochodną imidazolową 6-merkaptopuryny o działaniu immunosupresyjnym. Zapobiega proliferacji komórek uczestniczących w wyznaczeniu i nasileniu odpowiedzi immunologicznej.	AZA stosowana jest w monoterapii lub częściej w skojarzeniu z innymi lekami, zazwyczaj kortykosteroidami. AZA wskazana jest m.in. ⊗ w chorobach o podłożu autoimmunologicznym opornych na GKS, w przypadku przeciwwskazań do stosowania GKS lub konieczności stosowania wysokich dawek GKS; ⊗ po przeszczepieniu narządów np. nerek lub serca.	1,0-2,5 mg/kg mc./dobę	Tak , ryczałt: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, dodatkowo m.in. choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL. Bezpłatnie w ramach leczenia nowotworów złośliwych.
Chlorochina, P01BA01	Data rejestracji: 26.11.1960 r. Podmiot odpowiedzialny: Pabianickie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A.	CQ należy do grupy 4-aminochinolonów. Mechanizm działania przeciwzapalnego CQ jest kontrowersyjny i prawdopodobnie polega na: hamowaniu fosfolipazy A2, działaniu na lizosomy, hamowaniu fagocytozy, hamowaniu syntezy nadtlenków, zwiększeniu wewnątrzkomórkowego pH w wodniczkach, co prowadzi do zmniejszenia pobudzenia limfocytów CD4, hamowaniu uwalniania cytokin z monocytów, hamowaniu produkcji przeciwciał.	M.in.: ⊗ zimnica (malaria) wywołana przez <i>Plasmodium vivax</i> , <i>P. malariae</i> , <i>P. ovale</i> oraz wrażliwe na CQ szczepy <i>P. falciparum</i> ; ⊗ pelzakowica i ropień wątroby wywołane przez <i>Entamoeba histolytica</i> , zwykle w skojarzeniu z lekami przeciw pelzakom, działającymi w świetle jelita. CQ stosuje się jako lek II rzutu, jeżeli metronidazol okazał się nieskuteczny lub jest niedostępny; ⊗ różne postaci tocznia rumieniowatego, postać układowa, przewlekła i toczeń rumieniowaty krążkowy; ⊗ RZS.	4-6 mg/kg mc./dobę	Tak , 30%: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, dodatkowo m.in. choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL.

Komparator, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania*	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
Cyklofosfamid, L01AA01	Data rejestracji: 01.09.1993 r. Podmiot odpowiedzialny: Baxter Polska Sp. z o.o.	Cyklofosfamid działa cytotoksycznie, poprzez interakcję jego alkilujących metabolitów z DNA (ang. <i>deoxyribonucleic acid</i> – kwas deoksyrybonukleinowy), co powoduje fragmentację łańcuchów DNA oraz tworzenie wiązań między nimi oraz wiązań krzyżowych między DNA a białkiem. Opóźnieniu ulega faza G2 w cyklu komórkowym.	Monoterapia lub w leczenie skojarzone m.in.: ⊗ białaczki; ⊗ chłoniaki złośliwe; ⊗ złośliwe guzy lite z przerzutami lub bez; ⊗ leczenie immunosupresyjne w przeszczepach organów.	W leczeniu długotrwałym: 3 do 6 mg/kg mc. (co odpowiada 120 do 240 mg/m ² pc.) / dobę. W leczeniu przerywanym: 10 do 15 mg/kg mc. (co odpowiada 400 do 600 mg/m ² pc.) w odstępach od 2 do 5 dni. W leczeniu przerywanym dużymi dawkami np. 20 do 40 mg/kg mc. (co odpowiada 800 do 1600 mg/m ² pc.) i większymi (np. jako bodziec warunkujący przed przeszczepem szpiku kostnego) w odstępach od 21 do 28 dni.	Tak , ryczałt: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, dodatkowo m.in. choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL. Bezpłatnie w ramach leczenia nowotworów złośliwych.
Cyklosporyna, L04AD01	Data rejestracji: 23.07.2002 r. Podmiot odpowiedzialny: Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.	CSA (znana również jako cyklosporyna A) jest cyklicznym polipeptydem złożonym z 11 aminokwasów, o silnym działaniu immunosupresyjnym. CSA działa swoiście i odwracalnie na limfocyty. W odróżnieniu od leków cytostatycznych nie tłumi czynności krwiotwórczej i	M.in.: ⊗ endogenne zapalenie błony naczyniowej oka; ⊗ zespół nerczycowy; ⊗ RZS; ⊗ łuszczyca; ⊗ atopowe zapalenie skóry; ⊗ przeszczepianie narządów mięszszowych, przeszczepianie szpiku.	3-5 mg/kg mc./dobę	Tak , ryczałt: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, dodatkowo m.in. choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL. Bezpłatnie w ramach katalogu chemioterapii.

Komparator, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania*	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
		nie wpływa na czynność fagocytów.			
Metotreksat, L01BA01	Data rejestracji: 10.11.1999 r. Podmiot odpowiedzialny: EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg.KG	MTX jest pochodną kwasu foliowego, działając jako antymetabolit hamuje proliferację szybko dzielących się komórek/ Wpływ MTX na układ immunologiczny i jego korzystnego działania w grupie schorzeń autoimmunologicznych wymaga dalszych badań.	M.in.: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ najcięższa, oporna na leczenie postać uogólnionej łuszczycy pospolitej (łac. <i>psoriasis vulgaris</i>), włącznie z ŁZS (łuszczycza stawowa); ⊗ choroby autoimmunologiczne, np. RZS; ⊗ skojarzone leczenie wielolekowe nowotworów złośliwych i ostrych białaczek, kiedy występują wskazania do leczenia doustnego. 	10-20 mg/m ² /tydzień (maksymalnie 30 mg/tydzień)	Tak , ryczałt: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, dodatkowo m.in. choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL. Bezpłatnie w ramach katalogu chemioterapii.
Sulfasalazyna, A07EC01	Data rejestracji: 01.03.2001 r. Podmiot odpowiedzialny: Pfizer Europe MA EEIG	SSZ wywiera działanie przeciwzapalne, immunosupresyjne i przeciwbakteryjne. Działanie immunosupresyjne w chorobach zapalnych jelit polega na zahamowaniu metabolizmu limfocytów i granulocytów oraz różnych układów enzymatycznych. Działanie to w RZS nie jest ustalone.	M.in.: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ RZS, oporne na leczenie z zastosowaniem NLPZ; ⊗ choroby zapalne jelit, np. wrzodziejące zapalenie jelita grubego, choroba Crohna. 	20-50 mg/kg mc./dobę	Tak , <ul style="list-style-type: none"> ⊗ ryczałt: Choroba Leśniowskiego-Crohna; Wrzodziejące zapalenie jelita grubego, dodatkowo m.in. choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; ⊗ 30%: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji.

*opisano dawkowanie dla analizowanego wskazania zgodnie z obowiązującym programem lekowym [32], poza dawkowaniem cyklofosfamidu, które opisano na podstawie *ChPL Endoxan*® [12]

Źródło: opracowanie własne na podstawie odpowiednich ChPL (przykładowe ChPL dla danej substancji czynnej [10, 11, 12, 13, 16, 17]) oraz Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych [32]

Ze względu na to, iż w badaniach klinicznych w ramieniu kontrolnym stosowano MTX i SSZ oraz ze względu na brak szczegółowych danych dotyczących stosowania innych substancji w praktyce klinicznej w Polsce, w analizie założono stosowanie w ramach komparatora MTX oraz SSZ (w zakresie kosztowym). Założono, iż stosowane one będą w udziale takim, jak w badaniach klinicznych odnalezionych w wyniku przeglądu systematycznego przeprowadzonego w ramach *Analizy klinicznej*.

Na podstawie charakterystyk produktów leczniczych dla leków zawierających MTX nie można potwierdzić, czy MTX może być podawany doustnie w ramach leczenia MIZS w populacji docelowej, dlatego w ramach analizy podstawowej założono, że 100% chorych przyjmuje MTX podskórnie. Ponadto w charakterystykach produktów leczniczych leków zawierających MTX w tabletkach nie ma mowy o dawkowaniu w przeliczeniu na m² powierzchni ciała, co ma miejsce w Programie lekowym B.33.

Dawkowania MTX i SSZ uwzględnione w niniejszej analizie przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 21.

Dawkowanie leków MTX oraz SSZ uwzględnione w niniejszej analizie w poszczególnych subpopulacjach

Subpopulacja	Substancja	Dawkowanie	Dawka maksymalna	Źródło
ERA	MTX wlew	15 mg / m ² pc. (raz na tydzień)	30 mg (raz na tydzień)	Program lekowy B.33
	MTX tabletki	17,5 ¹⁰ mg	n/d	ChPL Methotrexat-Ebewe [16]
	SSZ	35 mg na kg masy ciała (na dobę)	3000 ¹¹ mg	Program lekowy B.33
nMIZS	MTX wlew	15 mg / m ² pc. (raz na tydzień)	30 mg (raz na tydzień)	Program lekowy B.33
	MTX tabletki	17,5 ¹² mg	n/d	ChPL Methotrexat-Ebewe [16]

¹⁰ parametr na potrzeby analizy wrażliwości w *Analizie ekonomicznej* (przyjęto średnie dawkowanie dla wskazania "Oporna na leczenie uogólniona postać łuszczycy pospolitej, łuszczycowego zapalenia stawów oraz inne choroby autoimmunologiczne")

¹¹ Wariant na potrzeby analizy wrażliwości w *Analizie ekonomicznej* z badania *Burgos-Vargas 2015*

¹² parametr na potrzeby analizy wrażliwości w *Analizie ekonomicznej* (przyjęto średnie dawkowanie dla wskazania "Oporna na leczenie uogólniona postać łuszczycy pospolitej, łuszczycowego zapalenia stawów oraz inne choroby autoimmunologiczne")

p.c. – powierzchni ciała

Do wyznaczenia średnich dawek leków konieczne jest wyznaczenie masy oraz powierzchni ciała chorych, zależnych od wieku. Dokładny opis metodyki wyznaczania tych parametrów opisano w dokumencie *Analizy ekonomicznej* [27]. Masę ciała, wzrost i powierzchnię ciała dzieci w poszczególnych przedziałach wiekowych zestawiono w tabelach poniżej.

Tabela 22.

Masa ciała, wzrost oraz powierzchnia ciała dzieci w poszczególnych przedziałach wiekowych w populacji chorych na ERA

wiek (lata)	chłopcy waga (kg)	dziewczyny waga (kg)	średnia waga (kg)	chłopcy wzrost (cm)	dziewczyny (wzrost)	średni wzrost (cm)	średnia pow. ciała (m ²)
2	13,7	13,3	13,57	91,2	90,1	90,84	0,57
3	15,9	15,2	15,67	98,6	97,6	98,27	0,64
4	18,5	17,9	18,30	106,5	105,9	106,30	0,73
5	21,3	20,6	21,07	113	112,4	112,80	0,81
6	23,5	22,4	23,14	119,2	117,1	118,52	0,87
7	27,2	25,9	26,78	126,2	124,4	125,61	0,97
8	32,7	31,9	32,44	132,5	130,9	131,98	1,09
9	36	35,4	35,80	138,1	136,9	137,71	1,17
10	38,6	40	39,06	141,4	143,3	142,02	1,24
11	43,7	47,9	45,07	148,7	151,4	149,58	1,37
12	50,4	52	50,92	154,8	156	155,19	1,48
13	53,9	57,7	55,14	160,1	159,1	159,77	1,56
14	63,9	59,9	62,60	168,5	161,8	166,32	1,70
15	68,3	61,1	65,95	173,8	162	169,95	1,76
16	74,4	63	70,68	175,3	161,9	170,93	1,82
17	75,6	61,7	71,07	175,3	163,2	171,35	1,83
18	75,6	65,2	72,21	176,4	163	172,03	1,85

Tabela 23.

Masa ciała, wzrost oraz powierzchnia ciała dzieci w poszczególnych przedziałach wiekowych w populacji chorych na nMIZS

wiek (lata)	chłopcy waga (kg)	dziewczyny waga (kg)	średnia waga (kg)	chłopcy wzrost (cm)	dziewczyny (wzrost)	średni wzrost (cm)	średnia pow. ciała (m ²)
2	13,7	13,3	13,39	91,2	90,1	90,34	0,57
3	15,9	15,2	15,36	98,6	97,6	97,82	0,64
4	18,5	17,9	18,03	106,5	105,9	106,03	0,72

wiek (lata)	chłopcy waga (kg)	dziewczyny waga (kg)	średnia waga (kg)	chłopcy wzrost (cm)	dziewczyny wzrost (wzrost)	średni wzrost (cm)	średnia pow. ciała (m ²)
5	21,3	20,6	20,76	113	112,4	112,53	0,80
6	23,5	22,4	22,64	119,2	117,1	117,57	0,86
7	27,2	25,9	26,19	126,2	124,4	124,80	0,95
8	32,7	31,9	32,08	132,5	130,9	131,26	1,08
9	36	35,4	35,53	138,1	136,9	137,17	1,16
10	38,6	40	39,69	141,4	143,3	142,88	1,25
11	43,7	47,9	46,97	148,7	151,4	150,80	1,40
12	50,4	52	51,64	154,8	156	155,73	1,49
13	53,9	57,7	56,86	160,1	159,1	159,32	1,58
14	63,9	59,9	60,79	168,5	161,8	163,29	1,66
15	68,3	61,1	62,70	173,8	162	164,62	1,69
16	74,4	63	65,53	175,3	161,9	164,88	1,72
17	75,6	61,7	64,79	175,3	163,2	165,89	1,72
18	75,6	65,2	67,51	176,4	163	165,98	1,75

W celu minimalizacji błędu oszacowania wartości przedstawionych w powyższych tabelach, który może wynikać z faktu przyjęcia danych dla dzieci zdrowych oraz z populacji amerykańskiej wykonano korektę obliczonych wartości. Korektę wykonano w oparciu o wyniki publikacji Żuber 2011, w której zaprezentowano średnią masę ciała i wzrost dla chorych na MIZS w Polsce w przedziale wiekowym 4 – 17 lat, nie przedstawiono jednak średnich wartości (użytecznych na potrzeby analizy) w zależności od wieku chorego.

Tabela 24.
Wartości korekty dla średniej masy ciała i wzrostu chorych na ERA

Parametr	wartość Odgen 2004 (4-17 lat)	wartość Żuber 2011 (4-17 lat)	Korekta
masa ciała (kg)	44,14	35	0,79
wzrost (cm)	144,15	134	0,93

Tabela 25.
Wartości korekty dla średniej masy ciała i wzrostu chorych na nMIZS

Parametr	wartość Odgen 2004 (4-17 lat)	wartość Żuber 2011 (4-17 lat)	Korekta
masa ciała (kg)	43,35	35	0,81
wzrost (cm)	142,95	134	0,94

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

Tabela 26.

Skorygowana masa ciała, wzrost oraz powierzchnia ciała dzieci w poszczególnych przedziałach wiekowych w populacji chorych na ERA

wiek (lata)	średnia waga (kg)	średni wzrost (cm)	średnia pow. ciała (m ²)
2	10,76	84,45	0,49
3	12,43	91,36	0,55
4	14,51	98,82	0,63
5	16,71	104,86	0,69
6	18,35	110,17	0,75
7	21,23	116,77	0,83
8	25,72	122,69	0,93
9	28,39	128,02	1,00
10	30,97	132,02	1,07
11	35,73	139,05	1,18
12	40,37	144,27	1,27
13	43,72	148,53	1,34
14	49,63	154,61	1,46
15	52,29	157,99	1,52
16	56,04	158,90	1,57
17	56,35	159,29	1,57
18	57,25	159,92	1,59

Tabela 27.

Skorygowana masa ciała, wzrost oraz powierzchnia ciała dzieci w poszczególnych przedziałach wiekowych w populacji chorych na nMIZS

wiek (lata)	średnia waga (kg)	średni wzrost (cm)	średnia pow. ciała (m ²)
2	10,62	83,99	0,49
3	12,17	90,94	0,55
4	14,30	98,57	0,62
5	16,46	104,61	0,69
6	17,95	109,29	0,74

wiek (lata)	średnia waga (kg)	średni wzrost (cm)	średnia pow. ciała (m ²)
7	20,76	116,02	0,82
8	25,43	122,02	0,93
9	28,17	127,51	1,00
10	31,47	132,82	1,08
11	37,24	140,19	1,20
12	40,95	144,77	1,28
13	45,08	148,11	1,36
14	48,20	151,80	1,42
15	49,71	153,04	1,45
16	51,96	153,27	1,48
17	51,37	154,21	1,48
18	53,53	154,30	1,51

Na podstawie danych przedstawionych w powyższych tabelach możliwe było wyznaczenie średnich dawek dla chorych leczonych ADA lub MTX lub SSZ w poszczególnych przedziałach wiekowych.

Warto zaznaczyć, że w modelu, dzięki zastosowaniu regresji liniowej obliczano dawki w sposób bardziej dokładny, tzn. uwzględniając zmianę wieku chorego równą 2 tygodniowym odstępom czasu (długość jednego cyklu). W ramach analizy podstawowej przyjęto, że fiolki ADA (podawane w postaci wlewu) będą rozliczane bez uwzględnienia reguły wastage, a więc założono, że chorzy przyjmują sugerowaną dawkę produktu a płatnik publiczny ponosi koszt tylko za faktycznie przyjętą dawkę leku. Koszt wszelkich niewykorzystanych resztek produktu leczniczego znajdujących się we fiolkach ponosi szpital, w którym realizowana jest procedura podania leku. Powodem przyjęcia takiego rozwiązania jest fakt, że w praktyce płatnik publiczny jest zobligowany do refundacji dawki leku rzeczywiście przyjmowanej przez chorego. Rozważanie potencjalnego kosztu ponoszonego za niewykorzystaną zawartość fiolek wynika z faktu, że zgodnie z charakterystykami produktów leczniczych podawanych w postaci wlewu leki te powinny być zużyte po otwarciu jak najszybciej lub w specjalnych warunkach w ściśle określonym czasie.

W analizie wrażliwości przyjęto, że w procesie leczenia zużywane będą w rzeczywistości większe ilości leków niż wynikałoby to z danych przedstawionych w powyższych tabelach. Jest to związane z faktem, że zawartość pojedynczej kapsułki (fiolki leku) nie zawsze jest idealnie dopasowane do wskazanego i bardzo zróżnicowanego względem masy i powierzchni ciała dawkowania. Niewykorzystane przy pojedynczym podaniu części kapsułki (fiolki) należy utylizować [14].

2.6.2.2. Ceny leków

ADA

Obecnie lek *Humira*® nie jest finansowany w analizowanym wskazaniu. Niniejsza analiza dotyczy opłacalności stosowania leku *Humira*® w leczeniu MIZS, finansowanego w *Wykazie leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej – lek dostępny w ramach *Programu lekowego*. W analizie uwzględniono finansowanie leku w ramach grupy limitowej 1050.1., zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 8.2. Cenę leku *Humira*®, którą zamieszczono w poniższej tabeli, ustalono na podstawie *Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [32]. Przyjęto założenie, że cena ta nie ulegnie zmianie w horyzoncie czasowym niniejszej analizy. Cenę hurtową brutto opakowania należy utożsamiać z limitem refundacji, ponieważ *Humira*® to jedyny lek w swojej grupie limitowej (grupa 1050.1, *blokey TNF – adalimumab*).

Tabela 28.
Cena leku Humira® (PLN)

CHB	UCZ	CHB	UCZ	CHB

CHB – cena hurtowa brutto

UCZ – urzędowa cena zbytu

Na podstawie *Programu lekowego B33* chorym stosującym ADA należy podawać metotreksat (MTX) w skutecznej klinicznie i tolerowanej przez chorego dawce, chyba, że występują przeciwwskazania do stosowania metotreksatu. Założono zatem konserwatywnie, iż 100% chorych stosujących ADA dostaje również MTX w ramieniu interwencji (ADA+sDMARDs). Ceny uwzględnionych opakowań MTX przedstawiono poniżej przy określaniu kosztu komparatora.

KOMPARATOR

Komparator uwzględniony w niniejszej analizie (MTX oraz SSZ) jest obecnie finansowany w ramach *Wykazu leków refundowanych* i wydawany jest świadczeniobiorcy z odpłatnością ryczałtową [32]. Wyznaczone na tej podstawie poszczególne ceny leku przedstawiono w dokumencie *Analizy ekonomicznej* [27].

Wyznaczono średnie ceny za miligram poszczególnych substancji uwzględnionych w niniejszej analizie (koszt ważony udziałami w rynku określonymi na podstawie danych refundacyjnych NFZ [31]). Wartości wskazano w poniższej tabeli.

Tabela 29.
Koszt leków uwzględnionych w analizie (PLN)

Substancja	Koszt NFZ za mg (PLN)	Koszt w perspektywie wspólnej za mg (PLN)
MTX (ampułki)	2,7155	2,7614
MTX (tabletki)	0,0346	0,0844
SSZ	0,0011	0,0012

2.6.3. Inne kategorie kosztowe

2.6.3.1. Koszt podania leku

W analizie wyznaczono również koszty podania rozważanych technologii medycznych.

Koszt podania adalimumabu wyznaczono na podstawie *Zarządzenia Nr 98/2017/DGL Prezesa NFZ z dnia 29 września 2017 r. zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe)* [49]. Przyjęto, że ADA podawany jest w ramach świadczenia: *przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu*. W analizie wrażliwości przetestowano również rozliczenie podania w ramach świadczenia: *hospitalizacja związana z wykonaniem programu u dzieci* oraz uwzględniono wariant, iż koszt podania równy jest średniej arytmetycznej obu wymienionych powyżej świadczeń (*przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu* oraz *hospitalizacja związana z wykonaniem programu u dzieci*).

Należy zauważyć, że zgodnie z *Charakterystyką Produktu Leczniczego Humira®* [14] po odpowiednim przeszkoleniu zapoznającym z techniką wstrzykiwania, pacjenci mogą sami wstrzykiwać sobie lek *Humira®* (jeśli lekarz uzna to za wskazane i w razie potrzeby zleci wizytę kontrolną), co zmniejsza potencjalne koszty związane z podaniem leku w terapii. Ze względu na brak danych o skali możliwości dokonywania wstrzykiwań leku *Humira®* samodzielnie przez chorego na MIZS, nie uwzględniono takiej sytuacji w ramach niniejszej analizy.

W analizie przyjęto, iż koszt podania MTX jest zerowy. Ze względu na podanie podskórne przyjęto, iż chorzy samodzielnie aplikują lek¹³.

W poniższej tabeli przedstawiono koszt podania leków uwzględnionych w niniejszej analizie.

¹³ Zgodnie z Charakterystyką produktu lekowego Ebetrexat® chory przed rozpoczęciem przyjmowania leku powinien zostać poinformowany że produkt leczniczy należy stosować raz w tygodniu, a nie codziennie. Notowano przypadki zgonu, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku na skutek omyłkowego podawania codzienne tygodniowej dawki metotreksatu. Zapisy te świadczą, że lek jest aplikowany przez pacjentów samodzielnie.

Tabela 30.
Koszt podania leków uwzględniony w analizie

Ramie	Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt (PLN)	Koszt w cyklu (PLN)
ADA (w aw)	5.08.07.0000002	hospitalizacja związana z wykonaniem programu u dzieci	540,80	540,80	540,80
ADA (analiza podstawowa)	5.08.07.0000004	przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16	108,16	108,16

2.6.3.2. Koszt kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego

Przyjęto założenie, że koszt kwalifikacji do wnioskowanego Programu lekowego będzie równy kosztowi świadczenia: 5.08.07.0000006 kwalifikacja i weryfikacja leczenia biologicznego w chorobach reumatycznych na podstawie Zarządzenia Nr 98/2017/DGL Prezesa NFZ z dnia 29 września 2017 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) [49]. Od 1 października 2017 roku koszt ten równy jest 338 PLN (koszt jednorazowy) [49].

2.6.3.3. Koszt monitorowania

Koszty monitorowania we wnioskowanym Programie lekowym przyjęto na podstawie Zarządzenia Nr 98/2017/DGL Prezesa NFZ z dnia 29 września 2017 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) [25]. Świadczenie 5.08.08.0000042 Diagnostyka w programie leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (w Programie Lekowym B.33.) ma przypisaną wartość 778,75, co daje koszt w wysokości 778,75 PLN. Jest to koszt rocznej diagnostyki w programie lekowym. Koszt w cyklu wynosi więc 29,85 PLN.

Tabela 31.
Koszty monitorowania w ramieniu ADA uwzględnione w analizie

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu (PLN)	Koszt (PLN)	Koszt w cyklu (PLN)
Monitorowanie leczenia					

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu (PLN)	Koszt (PLN)	Koszt w cyklu (PLN)
5.08.08.00000 42	diagnostyka w programie leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym	778,75	1,00	778,75	29,85

Koszt monitorowania podczas stosowania sDMARDs ustalono na podstawie Zarządzenie Nr 62/2017/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 26 lipca 2017 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna [48]. Przyjęto założenia, że monitorowanie terapii sDMARDs odbywa się:

- ⊗ z tą samą częstotliwością jak w przypadku terapii ADA (początkowe 6 miesięcy terapii) tj. co trzy miesiące;
- ⊗ w ramach świadczenia *Ambulatoryjna opieka specjalistyczna*
- ⊗ w ramach produktu jednostkowego 5.30.00.0000012 W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu

Zgodnie z Zarządzenie Nr 109/2015/BP Prezesa NFZ 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 [47] produkt jednostkowy 5.30.00.0000012 W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu wymaga wykazania co najmniej 3 badań z listy świadczeń specjalistycznych W1. Lista W1 obejmuje wszystkie badania wymienione w ramach monitorowania terapii adalimumabem zgodnej z wnioskowanym Programem Lekowym, tj.:

- ⊗ morfologia krwi obwodowej;
- ⊗ CRP;
- ⊗ stężenie kreatyniny w surowicy;
- ⊗ AIAT;
- ⊗ AspAT;

W związku z tym przyjęto, że w ramach monitorowania terapii sDMARDs zostaną przeprowadzone co najmniej 3 spośród wyżej wymienionych badań, przy czym zakres

monitorowania terapii sDMARDs nie będzie wykraczał poza zakres monitorowania terapii adalimumabem. Zgodnie z *Zarządzenie Nr 62/2017/DSOZ Prezesa NFZ* [48] produkt jednostkowy 5.30.00.0000012 W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu ma przypisaną wartość 65, czyli koszt pojedynczego badania monitorującego wynosi 65 PLN. W tabeli poniżej zestawiono uwzględniony koszt monitorowania terapii sDMARDs.

Tabela 32.
Zestawienie kosztów monitorowania terapii sDMARDs

Kod grupy	Kod produktu	Nazwa ambulatoryjnej grupy świadczeń specjalistycznych / pakietu świadczeń / dedykowanego pakietu świadczeń	Wartość punktowa	Wycena punktu (PLN)	Koszt pojedynczego badania monitorującego (PLN)
W12	5.30.00.0000012	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	65,00	1,00	65,00

2.6.3.4. Działania niepożądane

Na podstawie *Analizy klinicznej* dla populacji nMIZS ciężkie zdarzenia niepożądane obserwowano znamienne statystycznie częściej w grupie badanej (21,7%) niż w grupie kontrolnej (6,7%). Były to głównie zdarzenia z kategorii ciężkich zakażeń i zarażeń pasożytniczych.

U chorych otrzymujących produkt leczniczy Humira® zgłaszano poważne zakażenia, w tym posocznicę spowodowaną zakażeniem bakteryjnym, zakażeniem wywołanym przez prątki, inwazyjnym zakażeniem grzybiczym, pasożytniczym, wirusowym, a także inne oportunistyczne zakażenia, takie jak listerioza, legionelloza i zakażenie *Pneumocystis*.

Do innych poważnych zakażeń obserwowanych w badaniach klinicznych zalicza się zapalenie płuc, odmiedniczkowe zapalenie nerek, infekcyjne zapalenie stawów oraz posocznicę. Zuważaj na poważny charakter zakażeń, koszt ich leczenia oszacowano uwzględniając hospitalizacje chorych.

Ze względu na występowanie różnych poważnych zakażeń do wyceny kosztu tej kategorii kosztowej uwzględniono średnią wartość hospitalizacji dla jednostek: S60 - Choroby zakaźne nie wirusowe, S57 - Inne choroby wirusowe oraz D48 - Zapalenie płuc bez pw.

Dodatkowo przyjęto, że koszt leczenia zakażeń zamyka się w jednym cyklu, tzn. koszt jest kosztem jednorazowym w przypadku wystąpienia u chorego konkretnego działania niepożądanego z grupy zakażeń, w późniejszym etapie stosowana może być profilaktyka, której koszt został pominięty z uwagi na nieznaczną wartość.

W poniższej tabeli przedstawiono koszt uwzględnionych świadczeń na podstawie Jednorodnych Grup Pacjentów (JGP).

Tabela 33.
Koszt leczenia zakażeń (hospitalizacja)

Świadczenie	Średni koszt hospitalizacji (PLN)
S60 - Choroby zakaźne nie wirusowe	2 643,99
S57 - Inne choroby wirusowe	1 361,87
D48 - Zapalenie płuc bez pw	1 741,67
Średnia wycena uwzględniona w analizie	1 915,84

2.7. Podsumowanie danych wejściowych

Podsumowanie danych wejściowych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 34.
Dane wejściowe uwzględniane w analizie wpływu na budżet

Parametr analizy podstawowej	Wartość	Źródło
VAT	8%	Ustawa refundacyjna [44]
Marża hurtowa	5%	Ustawa refundacyjna [44]
Liczba dni w roku	365,25	Założenie
Liczba tygodni w roku	52,18	Założenie
Horyzont czasowy (w latach)	2	Założenie
Odsetek chorych leczonych ADA w I roku horyzontu czasowego	90%	Założenie
Odsetek chorych leczonych ADA w II roku horyzontu czasowego	100%	Założenie
Populacja docelowa	Tabela 4	Żuber 2015 [52], GUS [24]

Parametr analizy podstawowej	Wartość	Źródło
Średni wiek rozpoczęcia leczenia (lata) - ERA	12,00	Uwzględniono średni wiek chorych z populacji docelowej
Średni wiek rozpoczęcia leczenia (lata) – nMIZS	8,00	Uwzględniono średni wiek chorych z populacji docelowej
Udział ADA w I roku - ERA	0,90	Założenie
Udział ADA w II roku - ERA	1,00	Założenie
Udział ADA w I roku - nMIZS	0,90	Założenie
Udział ADA w II roku - nMIZS	1,00	Założenie
Współczynnik korygujący populację oszacowaną na podstawie danych epidemiologicznych	0,72	Obliczenia na podstawie danych epidemiologicznych oraz Protokołu 106 [37]
Odsetek chorych z nMIZS z jednym obrzękniętym stawem	40%	Ravelli 2008; Kotaniemi 2001 [40, 30]
Częstotliwość monitorowania / oceny odpowiedzi na leczenie w ciągu pierwszych 6 miesięcy w PL (miesiące)	3	Wnioskowany Program lekowy
Częstotliwość monitorowania / oceny odpowiedzi na leczenie po pierwszych 6 miesiącach w PL (miesiące)	6	Wnioskowany Program lekowy
Częstotliwość monitorowania / oceny odpowiedzi na leczenie po wypadnięciu z PL (miesiące)	3	Założenie na podstawie wnioskowanego Programu lekowego
Częstotliwość monitorowania / oceny odpowiedzi na leczenie w ramieniu komparatora (miesiące)	3	Założenie na podstawie wnioskowanego Programu lekowego
Maksymalny czas leczenia ADA (miesiące)	24	Wnioskowany Program lekowy
Odsetek chłopców wśród chorych na ERA	67,39%	Burgos-Vargas 2015 [9]
Dawkowanie leków uwzględnionych w analizie	Tabela 19, Tabela 21	ChPL Humira; Burgos-Vargas 2015 [14, 9]; Ramanan 2017 [38]; Program lekowy B.33
Odsetek chłopców wśród chorych na nMIZS	22,22%	Ramanan 2017 [38]
Odsetek chorych przyjmujących MTX w ramieniu interwencji w PL	100,00%	Założenie na podstawie Program lekowy B.33 [32]
Odsetek chorych przyjmujących MTX podskórnice	100,00%	Założenie
Odsetek chorych przyjmujących MTX doustnie	0,00%	Założenie
Odsetek chorych przyjmujących MTX w ramieniu komparatora / po leczeniu ADA w ramieniu interwencji – ERA	72,73%	Burgos-Vargas 2015 [9]

Parametr analizy podstawowej	Wartość	Źródło
Odsetek chorych przyjmujących SSZ w ramieniu komparatora / po leczeniu ADA w ramieniu interwencji – ERA	27,27%	Burgos-Vargas 2015 [9]
Odsetek chorych przyjmujących MTX w ramieniu komparatora / po leczeniu ADA w ramieniu interwencji - nMIZS	100,00%	Ramanan 2017 [38]
Odsetek chorych przyjmujących SSZ w ramieniu komparatora / po leczeniu ADA w ramieniu interwencji - nMIZS	0,00%	Ramanan 2017[38]
Wastage dla ADA	Nie	Założenie ¹⁴
Korekta średniej masy ciała oraz średniego wzrostu z danych z publikacji Odgen 2004	Tak	Odgen 2004 [33]; Žuber 2011[51]
Średni koszt NFZ za mg MTX w ampułkach (PLN)	2,7376	Obliczenia własne na podstawie danych DGL i Obwieszczenia MZ [20, 32]
Średni koszt NFZ za mg MTX w tabletkach (PLN)	0,0346	Obliczenia własne na podstawie danych DGL i Obwieszczenia MZ [20, 32]
Średni koszt NFZ za mg SSZ w tabletkach (PLN)	0,0011	Obliczenia własne na podstawie danych DGL i Obwieszczenia MZ [20, 32]
Średni koszt wspólny za mg MTX w ampułkach (PLN)	2,7855	Obliczenia własne na podstawie danych DGL i Obwieszczenia MZ [20, 32]
Średni koszt wspólny za mg MTX w tabletkach (PLN)	0,0845	Obliczenia własne na podstawie danych DGL i Obwieszczenia MZ [20, 32]
Średni koszt wspólny za mg SSZ w tabletkach (PLN)	0,0012	Obliczenia własne na podstawie danych DGL i Obwieszczenia MZ [20, 32]
Koszt podania ADA i MTX (wlew) w PL (PLN)	106,08	Zarządzenie Nr 98/2017/DGL Prezesa NFZ z dnia 29 września 2017 r. [49]
Koszt monitorowania leczenia w PL w cyklu (PLN)	29,28	Zarządzenie Nr 98/2017/DGL Prezesa NFZ z dnia 29 września 2017 r. [49]
Koszt pojedynczego badania monitorującego poza PL (PLN)	64,26	Zarządzenie Nr 62/2017/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 26 lipca 2017 r.[48]

¹⁴ W ramach analizy podstawowej przyjęto, że fiołki ADA (podawane w postaci wlewu) będą rozliczane bez uwzględnienia reguły wastage, a więc założono, że chorzy przyjmują sugerowaną dawkę produktu a płatnik publiczny ponosi koszt tylko za faktycznie przyjętą dawkę leku. Koszt wszelkich niewykorzystanych resztek produktu leczniczego znajdujących się we fiołkach ponosi szpital, w którym realizowana jest procedura podania leku. Powodem przyjęcia takiego rozwiązania jest fakt, że w praktyce płatnik publiczny jest zobligowany do refundacji dawki leku rzeczywiście przyjmowanej przez chorego. Rozważanie potencjalnego kosztu ponoszonego za niewykorzystaną zawartość fiołek wynika z faktu, że zgodnie z charakterystykami produktów leczniczych podawanych w postaci wlewu leki te powinny być zużyte po otwarciu jak najszybciej lub w specjalnych warunkach w ściśle określonym czasie.

Parametr analizy podstawowej	Wartość	Źródło
Koszt kwalifikacji do PL (PLN)	331,76	Zarządzenie Nr 98/2017/DGL Prezesa NFZ z dnia 29 września 2017 r. [49]

W ramach analizy wpływu na budżet wykorzystano oszacowania wykonane w ramach modelu z *Analizy ekonomicznej* [27], tj. wykorzystano oszacowania liczby osób poddających się wnioskowanej terapii i terapii sDMARDs oraz oszacowania poszczególnych kategorii kosztowych dla wnioskowanej terapii i terapii sDMARDs w każdym kolejnym dwutygodniowym cyklu analizy.

2.8. Wydatki budżetowe w horyzoncie analizy

Na podstawie oszacowanej wielkości populacji chorych leczonych, wykorzystując szacunkowe udziały w rynku leków oraz całkowite koszty różniące leczenie 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 analizowano, biorąc pod uwagę rozpatrywane kategorie kosztowe oraz obecnie refundowane technologie w omawianym wskazaniu.

W ramach leczenia nMIZS i ERA dostępną aktualnie terapią jest sDMARDs. Uwzględniono udziały w rynku poszczególnych technologii medycznych oraz koszty ich stosowania analogicznie, jak dla scenariusza istniejącego. Oszacowane w ten sposób aktualne wydatki budżetowe wynoszą około 0,81 mln PLN w 2017 roku.

Obecnie ADA nie jest stosowana 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, w wariantach z uwzględnieniem RSS i bez uwzględnienia RSS.

Tabela 35.
Wyniki analizy wpływu na budżet z uwzględnieniem RSS

[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]						
[REDACTED]	■	■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	■	■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	■	■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 36.
Wyniki analizy wpływu na budżet bez uwzględnienia RSS

Wariant	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy		Wydatki inkrementalne	
	1 rok	2 rok	1 rok	2 rok	1 rok	2 rok
Całkowite koszty różniące						
Minimalny	813 305	2 174 655	9 783 379	25 844 150	8 970 074	23 669 495
Prawdopodobny	813 305	2 333 562	9 783 379	27 999 062	8 970 074	25 665 499
Maksymalny	972 213	2 759 556	11 735 208	33 137 710	10 762 995	30 378 154
Wydatek refundacyjny związany z ceną leku Humira®						
Minimalny	0	0	7 923 420	21 372 786	7 923 420	21 372 786
Prawdopodobny	0	0	7 923 420	23 135 531	7 923 420	23 135 531
Maksymalny	0	0	9 509 891	27 394 112	9 509 891	27 394 112

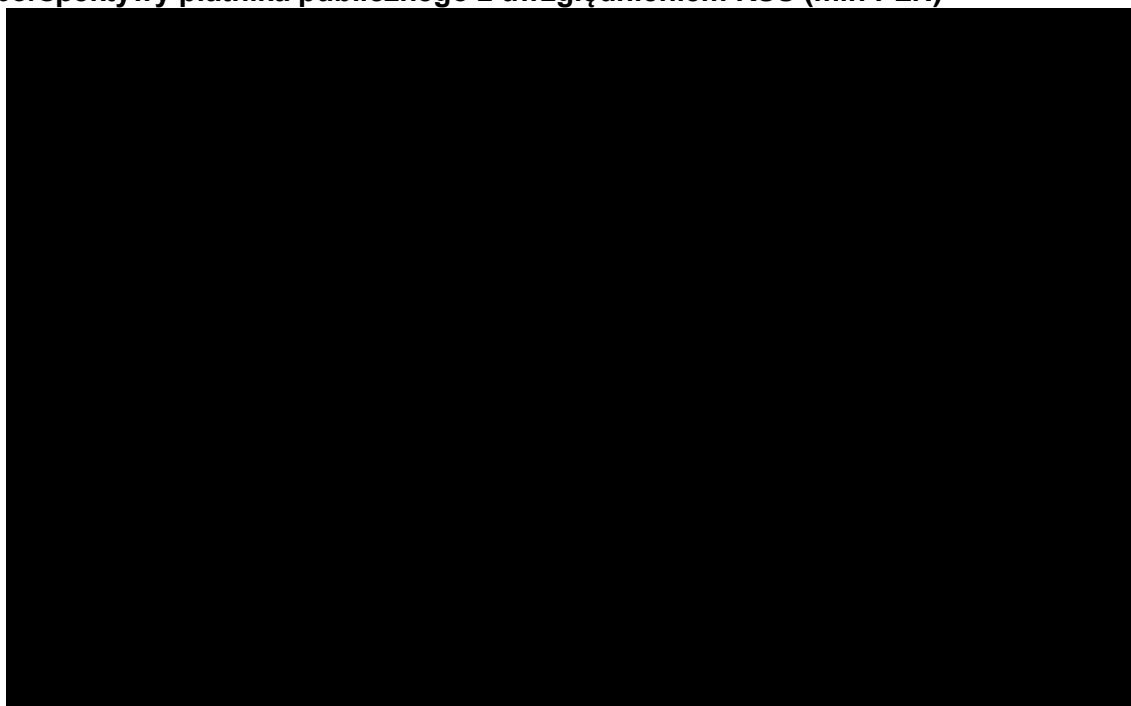
Realizacja scenariusza nowego w porównaniu do sytuacji obecnej spowoduje zwiększenie wydatków (wynikających z kosztów różniących leczenia, biorąc pod uwagę kategorie kosztowe we wszystkich uwzględnianych zakresach świadczeń) z perspektywy płatnika publicznego (stanowiące wydatki inkrementalne) w wariacie prawdopodobnym (minimalnym; maksymalnym):

[Redacted text]

Wyniki analizy wpływu na budżet przedstawiono również graficznie na poniższych wykresach.

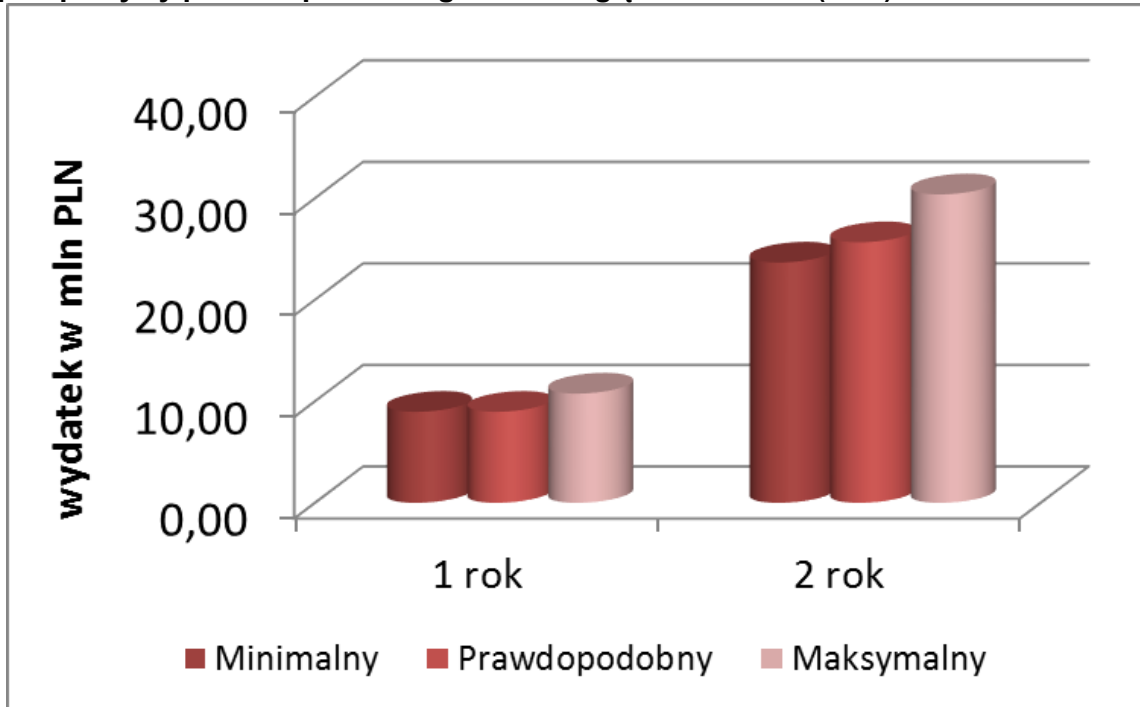
Rysunek 2.

Wyniki analizy wpływu na budżet (całkowite różniące koszty inkrementalne) z perspektywy płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS (mln PLN)



Rysunek 3.

Wyniki analizy wpływu na budżet (całkowite różnice koszty inkrementalne) z perspektywy płatnika publicznego bez uwzględnienia RSS (PLN)



3. Analiza wrażliwości

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

Tabela 37.

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

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna, alternatywna)		Źródło
Średni wiek rozpoczęcia leczenia (lata) - ERA	12,00	min	6,00	Założenie na podstawie projektu Programu lekowego
	12,00	max	16,00	Założenie na podstawie projektu Programu lekowego
Średni wiek rozpoczęcia leczenia (lata) - nMIZS	8,00	min	2,00	Założenie na podstawie projektu Programu lekowego
	8,00	max	16,00	Założenie na podstawie projektu Programu lekowego
Udział ADA w I roku - ERA	0,90	min	0,50	Założenie
	0,90	max	1,00	Założenie
Udział ADA w II roku - ERA	1,00	alter	0,50	Założenie
Udział ADA w I roku - nMIZS	0,90	min	0,50	Założenie
	0,90	max	1,00	Założenie
Udział ADA w II roku - nMIZS	1,00	alter	0,50	Założenie
Wastage dla ADA	nie	alter	tak	Rozważanie potencjalnego kosztu ponoszonego za niewykorzystaną zawartość fiolek wynika z faktu, że zgodnie z charakterystykami produktów leczniczych podawanych w postaci wlewu leki te powinny być zużyte po otwarciu jak najszybciej lub w specjalnych warunkach w ściśle określonym czasie. W analizie wrażliwości uwzględniono zatem uwzględnienie potencjalnego kosztu związanego z niewykorzystaną zawartością fiolek; ChPL Humira [14]
Korekta średniej masy ciała oraz średniego wzrostu z danych z publikacji Odgen 2004	tak	alter	nie	Nie uwzględniono korekty wynikającej z różnic we wzroście i masie ciała populacji polskiej chorych na MIZS w wieku 4-17 w stosunku do danych przedstawionych w publikacji Odgen 2004

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna, alternatywna)		Źródło
Koszt podania ADA i MTX (wlew) w PL (PLN)	108,16	alter	540,80	Zarządzenie Nr 98/2017/DGL Prezesa NFZ z dnia 29 września 2017 r. [49] (Uwzględniono rozliczenie kosztu w ramach świadczenia: hospitalizacja związana z wykonaniem programu u dzieci)
	108,16	alter	324,48	Zarządzenie Nr 98/2017/DGL Prezesa NFZ z dnia 29 września 2017 r. [49] (Uwzględniono rozliczenie kosztu w ramach średniej arytmetycznej ze świadczeń: hospitalizacja związana z wykonaniem programu u dzieci oraz przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu)
Współczynnik korygujący populację oszacowaną na podstawie epidemiologii	0,72	alter	1,00	Założenie konserwatywne – brak uwzględnienia współczynnika korygującego
Odsetek chorych z nMIZS (1 staw obrzęknięty)	0,40	min	0,30	Uwzględniono minimalną wartość wskazaną w odnalezionych źródłach: Ravelli 2008; Kotaniemi 2001 [40, 30]
	0,40	max	0,50	Uwzględniono maksymalną wartość wskazaną w odnalezionych źródłach: Ravelli 2008; Kotaniemi 2001 [40, 30]
Dawkowanie ADA - ERA	analiza podstawowa	alter	analiza wrażliwości	ChPL Humira [14], uwzględniono alternatywne dawkowanie ADA dla populacji chorych na ERA wskazane w ChPL (dla chorych poniżej < 30 kg dawka 20 mg co drugi tydzień oraz dla chorych >= 30 kg dawka 40 mg co drugi tydzień)

Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 39.
Wyniki analizy wrażliwości z perspektywy płatnika publicznego bez uwzględnienia RSS

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna)		Wynik inkrementalny (PLN) w wariancie prawdopodobnym	
				1 rok	2 rok
Wartość z analizy podstawowej	n/d	n/d	n/d	8 970 073,57	25 665 499,48
Średni wiek rozpoczęcia leczenia (lata) - ERA	12,00	min	6,00	7 523 580,50	21 711 935,41
Średni wiek rozpoczęcia leczenia (lata) - ERA	12,00	max	16,00	9 737 738,89	27 561 137,30
Średni wiek rozpoczęcia leczenia (lata) - nMIZS	8,00	min	2,00	8 979 620,67	24 300 892,85
Średni wiek rozpoczęcia leczenia (lata) - nMIZS	8,00	max	16,00	13 331 264,20	36 051 474,79
Udział ADA w I roku - ERA	0,90	min	0,50	7 342 217,60	23 369 988,64
Udział ADA w I roku - ERA	0,90	max	1,00	9 377 037,56	26 239 377,18
Udział ADA w II roku - ERA	1,00	alter	0,50	8 970 073,57	23 175 739,17
Udział ADA w I roku - nMIZS	0,90	min	0,50	6 496 427,54	21 696 999,90
Udział ADA w I roku - nMIZS	0,90	max	1,00	9 588 485,08	26 657 624,37
Udział ADA w II roku - nMIZS	1,00	alter	0,50	8 970 073,57	22 012 969,32
Wastage dla ADA	nie	alter	tak	14 368 245,58	38 650 609,00
Korekta średniej masy ciała oraz średniego wzrostu z danych z publikacji <i>Odgen 2004</i>	tak	alter	nie	13 927 265,01	37 711 544,03
Dawkowanie ADA - ERA	analiza podstawowa	alter	analiza wrażliwości	9 995 653,63	28 246 674,83
Koszt podania ADA i MTX (wlew) w PL (PLN)	108,16	alter	540,80	11 611 660,36	32 827 992,12
Koszt podania ADA i MTX (wlew) w PL (PLN)	108,16	alter	324,48	10 290 866,96	29 246 745,80
Współczynnik korygujący populację oszacowaną na podstawie epidemiologii	0,72	alter	1,00	12 423 321,31	35 546 057,00
Odsetek chorych z nMIZS (1 staw obrzęknięty)	0,40	alter	0,30	7 714 115,09	21 987 231,02
Odsetek chorych z nMIZS (1 staw obrzęknięty)	0,40	alter	0,50	10 226 032,05	29 343 767,94

4. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Decyzja dotycząca refundacji produktu publicznego Humira® (adalimumab) w leczeniu MIZS w ramach *wnioskowanego Programu lekowego* [19] nie spowoduje nowych konsekwencji w organizacji udzielania świadczeń zdrowotnych. Lek jest obecnie refundowany w chorobach reumatycznych, w związku z czym jest on znany lekarzom [32].

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 refundacji produktu publicznego Humira® (adalimumab) w leczeniu MIZS w ramach *wnioskowanego Programu lekowego* [19], dotyczy wyłącznie chorych kwalifikujących się do programu lekowego, a zatem pacjentów spełniających wszystkie kryteria włączenia, co zapewnia, że technologia będzie stosowana w populacji chorych, u których spodziewane są największe korzyści kliniczne.

Na podstawie *Analizy klinicznej* [22], stwierdzić można, że wnioskowana technologia poprawia jakość życia chorego, generuje więc istotne klinicznie dodatkowe efekty zdrowotne.

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 przedstawia ocenę aspektów społecznych i etycznych dotyczącej stosowania technologii wnioskowanej w omawianym wskazaniu.

Tabela 40.
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.	Tak/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 rodziny.	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 analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy (obejmujący okres od początku lipca 2018 do końca czerwca 2020 roku), ponieważ w przypadku programów lekowych, w których występują ściśle określone reguły leczenia chorych, stabilizacji należy oczekiwać w okresie pierwszych dwóch lat trwania programu.

W analizie kosztów różniących scenariusz istniejący i scenariusz nowy związany ze stosowaniem wnioskowanej technologii uwzględniono:

- ⊗ koszty leku;
- ⊗ koszty podania leku;
- ⊗ koszty kwalifikacji do leczenia we wnioskowanym *Programie lekowym*;
- ⊗ koszty monitorowania;
- ⊗ koszty leczenia działań niepożądanych (populacja nMIZS).

W analizie uwzględniono ponadto, że technologia wnioskowana finansowana będzie w ramach istniejącej grupy limitowej *1050.1 blokery TNF – adalimumab* zgodnie z uzasadnieniem przedstawionym w rozdziale 8.2. Za podejściem takim przemawiają zapisy *Ustawy refundacyjnej* art. 15 ust. 2 [44], nie istnieją bowiem żadne inne leki obecnie refundowane w rozpatrywanym wskazaniu. Ponadto lek jest już refundowany w ramach istniejącej grupy limitowej, w związku z czym nie istnieje potrzeba tworzenia nowej grupy limitowej.

W ramach analizy wpływu na budżet występują ograniczenia dotyczące modelowania kosztów i uwzględnionych parametrów, które zaczerpnięto z *Analizy ekonomicznej* [27]. Ograniczenia te zostały opisane w ramach *Analizy ekonomicznej*.

Dodatkowo przyjęto, że przeciętny rok trwa dokładnie 365,25 dni.

7. Podsumowanie i wnioski końcowe

W niniejszej pracy oceniono wpływ na system ochrony zdrowia w Polsce decyzji o zakwalifikowaniu adalimumabu (Humira®) do finansowania ze środków publicznych w ramach *Wykazu leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej – lek stosowany w ramach programu lekowego, tj. decyzji o:

- ⊗ dodaniu do *Programu lekowego* następującej postaci MIZS: zapalenie stawów z zapaleniem przyczepów ścięgniastych.
- ⊗ złagodzeniu kryterium włączenia do *Programu lekowego* w nielicznostawowej postaci MIZS, tj. 1 staw obrzęknięty lub z ograniczoną ruchomością i bolesnością, zamiast jak dotychczas 2 lub więcej.

Bezpośrednim wynikiem decyzji refundacyjnej będzie utworzenie w Polsce nowego standardu postępowania w leczeniu chorych z populacji docelowej. Obecne leczenie chorych przy

pomocy sDMARDs, którego nie można uznać za satysfakcjonujące, zostanie zastąpione przez terapię ADA+sDMARDs. Zgodnie z wykonanymi szacunkami z nowej terapii będzie mogło skorzystać łącznie około 779 chorych w pierwszym roku refundacji oraz około 1 009 w drugim roku refundacji. Terapia ADA+sDMARDs posiada udowodnioną skuteczności i korzystny profil bezpieczeństwa, co zostało wykazane w *Analizie klinicznej* i *Analizie ekonomicznej*. Można w związku z tym oczekiwać, że lekarze specjaliści i środowiska pacjentów z entuzjazmem przyjmą informacje o refundacji ADA we wnioskowanej populacji.

Koszty uwzględnione w niniejszym opracowaniu stanowią wynik przeprowadzonego w *Analizie ekonomicznej* modelowania z uwzględnieniem 2 letniego horyzontu analizy wpływu na budżet.

Podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych technologii wnioskowanej spowoduje wzrost wydatków płatnika. Wzrost ten jest spowodowany wyższym kosztem terapii technologią wnioskowaną, która byłaby stosowana dodatkowo z terapią aktualnie stosowaną w Polsce. Na koszt terapii lekiem ADA składają się koszty leków, koszty monitorowania, koszty podania oraz koszty kwalifikacji do *Programu lekowego*, które są wyższe niż dla terapii obecnie stosowanej¹⁵. Należy pokreślić, iż w ramieniu wnioskowanej technologii występują dodatkowe koszty leku ADA.

Humira® (adalimumab) stałaby się (w przypadku finansowania ze środków publicznych) refundowaną technologią medyczną we wnioskowanym wskazaniu w ramach programu lekowego. Dla chorych na ERA, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź lub brak tolerancji na leczenie standardowe, jedyną skuteczną i zalecaną opcją terapeutyczną są inhibitory TNF α , do których zalicza się m.in. adalimumab. Finansowanie terapii adalimumabem daje możliwość efektywnego leczenia chorych na MIZS.

¹⁵ Koszty kwalifikacji do *Programu lekowego* dla terapii obecnie stosowanej nie występują.

8. Załączniki

8.1. Dane refundacyjne NFZ

Tabela 41.

Liczba miligramów ADA zrefundowanych przez NFZ w roku 2017 w okresie styczeń 2017 – wrzesień 2017 r.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Liczba opakowań
Adalimumabum	Humira, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg	2 amp.-strz. (+2 gaziki)	5909990005055	24 659,58
Adalimumabum	Humira, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg	2 fiol.+ 2 strz.	5909990005031	72,89

8.2. Uzasadnienie finansowania wnioskowanej technologii w ramach istniejącej grupy limitowej

Na podstawie *Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [32] aktualnego na dzień składania wniosku refundacyjnego ustalono, że lek Humira® jest obecnie refundowany w ramach grupy limitowej 1050.1 *blokery TNF – adalimumab* w postaci roztworu do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce oraz w postaci roztworu we fiolkach do wstrzykiwań za pomocą strzykawek. W związku z powyższym przyjęto, że w przypadku rozszerzenia wskazań refundacyjnych dla leku Humira® pozostanie on refundowany w ramach istniejącej już grupy limitowej 1050.1.

Należy w związku z tym przyjąć, że zapisy art. 15 ust 2 oraz ust 3 *Ustawy o refundacji* nie znajdują zastosowania w tym przypadku. Nie istnieją bowiem żadne inne leki obecnie refundowane w rozpatrywanym wskazaniu. Ponadto lek jest już refundowany w ramach istniejącej grupy limitowej, w związku z czym nie istnieje potrzeba tworzenia nowej grupy limitowej.

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

Tabela 42.

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.
1.2.	docelowej, wskazanej we wniosku	TAK, rozdział 2.5.2.
1.3.	w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	TAK, rozdział 0.
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 2.5.5.
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 2.8.2
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.
5.1.	z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii	TAK, rozdział 2.8.

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
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 2.6.3.4.
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 	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 8.2.

8.5. Kryteria włączenia i wykluczenia chorych w obecnym programie lekowym leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
REUMATOIDALNE ZAPALENIE STAWÓW		
<p>1. Kryteria kwalifikacji:</p> <p>1) Podczas pierwszej kwalifikacji do programu oraz gdy jest to wskazane w opisie programu, udział pacjenta w programie wymaga uzyskania akceptacji za pośrednictwem aplikacji SMPT przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. Do czasu aktualizacji aplikacji SMPT, dopuszcza się udział pacjenta w programie na podstawie akceptacji Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, uzyskanej w inny sposób niż za pośrednictwem aplikacji SMPT. Ponadto, gdy jest to zaznaczone w opisie programu, udział pacjenta może wymagać uzyskania indywidualnej zgody Zespołu, o którym mowa powyżej.</p> <p>2) Do terapii inhibitorem TNF alfa albo tocilizumabem kwalifikuje się pacjentów z rozpoznaniem RZS, u których nastąpiło niepowodzenie terapii co najmniej dwoma lekami</p>	<p>1. Dawkowanie:</p> <p>1) Inhibitory TNF alfa, tocilizumab i rytuksymab należy podawać zgodnie z dawkowaniem określonym w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego z uwzględnieniem rekomendacji EULAR/ACR.</p> <p>2) Powyższe leki podaje się z metotreksatem (w postaci doustnej lub podskórnej) w skutecznej klinicznie i tolerowanej przez chorego dawce, chyba, że występują przeciwwskazania do stosowania metotreksatu.</p>	<p>1. Badania przy pierwszej kwalifikacji do programu:</p> <p>1) czynnik reumatoidalny w surowicy lub aCCP – kiedykolwiek w przeszłości;</p> <p>2) próba tuberkulinowa lub test Quantiferon;</p> <p>3) obecność antygenu HBs;</p> <p>4) przeciwciała anty-HCV, a w przypadku pozytywnego wyniku – oznaczenie PCR HCV metodą ilościową;</p> <p>5) antygen wirusa HIV (HIV Ag/Ab Combo);</p> <p>6) RTG klatki piersiowej z opisem (maksymalnie do 6 miesięcy przed kwalifikacją);</p> <p>7) EKG z opisem.</p>

<p>modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi, takimi jak metotreksat, leflunomid, sulfasalazyna oraz leki antymalaryczne, zgodnie z obowiązującymi zaleceniami EULAR, z których każdy zastosowany był przez co najmniej 4 miesiące w monoterapii lub terapii łączonej (w tym po niepowodzeniu terapii metotreksatem w postaci doustnej lub podskórnej):</p> <p>a) z dużą aktywnością choroby, udokumentowaną w trakcie dwóch badań lekarskich w odstępie 1-3 miesięcy. Dużą aktywność choroby stwierdza się, gdy jest spełnione jedno z poniższych kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> – wartość DAS 28 – większa niż 5,1 albo – wartość DAS – większa niż 3,7 albo – wartość SDAI – większa niż 26 lub <p>b) z innymi postaciami RZS, niezależnie od wartości DAS 28, DAS, SDAI, tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> – z postacią uogólnioną (Zespół Stilla u dorosłych) lub – z RZS z wtórną amyloidozą lub – z RZS z towarzyszącym zapaleniem naczyń. <p>3) Do terapii inhibitorem TNF alfa kwalifikują się, bez konieczności spełnienia kryterium pkt 1 ppkt 2a) części dotyczącej RZS niniejszego programu, pacjenci poddani leczeniu RZS w ramach programów lekowych:</p> <p>a) jednym lub dwoma inhibitorami TNF alfa lub tocilizumabem, u których:</p> <ul style="list-style-type: none"> – wystąpiła ciężka reakcja uczuleniowa na substancję czynną lub pomocniczą lub – wystąpiły ciężkie działania niepożądane uniemożliwiające kontynuowanie terapii, które nie ustępują mimo dostosowywania dawki leku zgodnie z ChPL lub 	<p>W przypadku wystąpienia przeciwwskazań do stosowania metotreksatu należy rozważyć podawanie adalimumabu, certolizumabu pegol, etanerceptu oraz tocilizumabu łącznie z sulfasalazyną lub leflunomidem w obowiązujących dawkach.</p>	<p>2. Badania przy pierwszej, albo kolejnych kwalifikacjach do programu, jeżeli badanie było wykonane wcześniej niż 1 miesiąc (± 14 dni) przed kwalifikacją:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) morfologia krwi, a w przypadku pacjentów kwalifikowanych do leczenia tocilizumabem - morfologia krwi z rozmazem oraz oznaczeniem bezwzględnej liczby granulocytów obojętnochłonnych; 2) płytki krwi (PLT); 3) odczyn Biernackiego (OB); 4) stężenie białka C-reaktywnego (CRP); 5) stężenie kreatyniny w surowicy; 6) aminotransferaza asparaginianowa (AspAT); 7) aminotransferaza alaninowa (AIAT); 8) badanie ogólne moczu (do decyzji lekarza); 9) stężenie immunoglobulin G i M w surowicy - u pacjentów kwalifikowanych do leczenia rytuksymabem; 10) stężenie cholesterolu całkowitego, LDL, HDL, trójglicerydów - u pacjentów kwalifikowanych do leczenia tocilizumabem. <p>3. Monitorowanie leczenia:</p>
---	---	---

<p>– stwierdzono brak albo utratę odpowiedzi na zastosowane leczenie (zgodnie z definicją zawartą w kryteriach wyłączenia z programu w programach lekowych dotyczących leczenia RZS).</p> <p>Zastosowanie trzeciego inhibitora TNF alfa w programach lekowych dotyczących leczenia RZS możliwe jest tylko i wyłącznie w przypadku, kiedy przyczyną odstawienia pierwszego i/lub drugiego leku z tej grupy u danego pacjenta były objawy nietolerancji i/lub działania niepożądane, których w opinii lekarza prowadzącego na podstawie dostępnej wiedzy medycznej można uniknąć stosując inny lek z grupy inhibitorów TNF alfa.</p> <p>b) rytuksymabem, u których:</p> <ul style="list-style-type: none"> – wystąpiła ciężka reakcja uczuleniowa na substancję czynną lub pomocniczą lub – wystąpiły ciężkie działania niepożądane uniemożliwiające kontynuowanie terapii, które nie ustępują mimo dostosowywania dawki leku zgodnie z ChPL lub – stwierdzono brak albo utratę odpowiedzi na zastosowane leczenie (zgodnie z definicją zawartą w kryteriach wyłączenia z programu w programach lekowych dotyczących leczenia RZS). <p>Kwalifikacja do terapii inhibitorem TNF alfa po wcześniejszym leczeniu rytuksymabem jest możliwa dopiero po upływie 6 miesięcy od podania ostatniej dawki rytuksymabu z uwzględnieniem potencjalnego ryzyka i korzyści.</p>		<p>1) Monitorowanie terapii inhibitorem TNF alfa lub tocilizumabem - po 90 dniach (\pm 14 dni) i 180 dniach (\pm 28 dni) od pierwszego podania substancji czynnej należy wykonać:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) morfologię krwi, a w przypadku pacjentów leczonych tocilizumabem - morfologia krwi z rozmazem oraz oznaczeniem bezwzględnej liczby granulocytów obojętnochłonnych; b) płytki krwi (PLT); c) odczyn Biernackiego (OB); d) stężenie białka C-reaktywnego (CRP); e) stężenie kreatyniny w surowicy; f) AspAT i AIAT; g) stężenie cholesterolu całkowitego, LDL, HDL, trójglicerydów - u pacjentów leczonych tocilizumabem <p>oraz obliczyć wartość wskaźnika DAS 28 lub DAS lub SDAI, a także dokonać oceny skuteczności zastosowanej terapii.</p> <p>Jeżeli terapia jest kontynuowana powyższe powtarzać po każdym kolejnych 180 dniach (\pm 28 dni).</p>
---	--	---

<p>4) Do terapii tocilizumabem kwalifikują się, bez konieczności spełnienia kryterium pkt 1 ppkt 2a) części dotyczącej RZS niniejszego programu, pacjenci poddani leczeniu RZS w ramach programów lekowych:</p> <p>a) jednym, dwoma lub trzema inhibitorami TNF alfa, u których:</p> <ul style="list-style-type: none"> – wystąpiła ciężka reakcja uczuleniowa na substancję czynną lub pomocniczą lub – wystąpiły ciężkie działania niepożądane uniemożliwiające kontynuowanie terapii, które nie ustępują mimo dostosowywania dawki leku zgodnie z ChPL lub – stwierdzono brak albo utratę odpowiedzi na zastosowane leczenie (zgodnie z definicją zawartą w kryteriach wyłączenia z programu w programach lekowych dotyczących leczenia RZS); <p>b) rytuksymabem, u których:</p> <ul style="list-style-type: none"> – wystąpiła ciężka reakcja uczuleniowa na substancję czynną lub pomocniczą lub – wystąpiły ciężkie działania niepożądane uniemożliwiające kontynuowanie terapii, które nie ustępują mimo dostosowywania dawki leku zgodnie z ChPL lub – stwierdzono brak albo utratę odpowiedzi na zastosowane leczenie (zgodnie z definicją zawartą w kryteriach wyłączenia z programu w programach lekowych dotyczących leczenia RZS). <p>Kwalifikacja do terapii tocilizumabem po wcześniejszym leczeniu rytuksymabem jest możliwa dopiero po upływie 6 miesięcy od podania ostatniej dawki rytuksymabu z uwzględnieniem potencjalnego ryzyka i korzyści.</p>		<p>2) Monitorowanie terapii rytuksymabem - po 180 dniach (\pm 28 dni) od pierwszego podania substancji czynnej leku biologicznego należy wykonać:</p> <ol style="list-style-type: none"> a) morfologię krwi; b) odczyn Biernackiego (OB); c) stężenie białka C-reaktywnego (CRP); d) stężenie kreatyniny w surowicy; e) AspAT i AIAT; f) stężenie immunoglobulin G i M w surowicy <p>oraz obliczyć wartość wskaźnika DAS 28 lub DAS lub SDAI, a także dokonać oceny skuteczności leczenia.</p> <p>Jeżeli terapia jest powtarzana powyższe powtarzać po każdych kolejnych 180 dniach (\pm 28 dni) od ponownego podania leku.</p> <p>4. Monitorowanie programu:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;
---	--	--

<p>5) Do terapii rytuksymabem kwalifikują się, bez konieczności spełnienia kryterium pkt 1 ppkt 2a) części dotyczącej RZS niniejszego programu, pacjenci poddani leczeniu RZS w ramach programów lekowych:</p> <p>a) jednym, dwoma lub trzema inhibitorami TNF alfa lub tocilizumabem, u których:</p> <ul style="list-style-type: none"> – wystąpiła ciężka reakcja uczuleniowa na substancję czynną lub pomocniczą lub – wystąpiły ciężkie działania niepożądane uniemożliwiające kontynuowanie terapii, które nie ustępują mimo dostosowywania dawki leku zgodnie z ChPL lub – stwierdzono brak albo utratę odpowiedzi na zastosowane leczenie (zgodnie z definicją zawartą w kryteriach wyłączenia z programu w programach lekowych dotyczących leczenia RZS). <p>6) W ramach programów lekowych dotyczących leczenia RZS nie jest możliwe zastosowanie więcej niż pięciu leków biologicznych, w tym nie więcej niż dwóch inhibitorów TNF alfa w przypadku ich nieskuteczności oraz więcej niż trzech inhibitorów TNF alfa, jeśli przyczyną odstawienia przynajmniej jednego z nich była nietolerancja lub działania niepożądane.</p> <p>7) W ramach programu nie dopuszcza się możliwości ponownej kwalifikacji do terapii substancją czynną, którą pacjent był leczony w przeszłości nieskutecznie.</p> <p>8) Kwalifikacja pacjenta do drugiego leku i kolejnych w ramach programu lekowego nie wymaga zgody Zespołu Koordynacyjnego, jeśli jest zgodna z opisem programu.</p> <p>9) W przypadkach, w których pacjentowi grozi kalectwo lub zagrożone jest jego życie, decyzją Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, pacjent może być zakwalifikowany do leczenia biologicznego w</p>		<p>2) uzupełnianie 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>przypadku niespełnienia części kryteriów opisanych w programie, jeśli leczenie jest zgodne z aktualnie obowiązującymi rekomendacjami oraz wiedzą medyczną.</p> <p>10) W przypadku kobiet wymagana jest zgoda na świadomą kontrolę urodzeń, zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, którym odbywa się leczenie biologiczne.</p> <p>2. Kryteria stanowiące przeciwwskazania do udziału w programie: Przeciwwskazania do udziału w programie wynikają z przeciwwskazań do stosowania określonych w Charakterystykach Produktów Lecznicznych poszczególnych substancji czynnych ujętych w programie lekowym, z uwzględnieniem rekomendacji EULAR/ACR.</p> <p>3. Czas leczenia w programie:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Kryteria kwalifikacji i wyłączenia z programu określają czas leczenia w programie. 2) Czas leczenia daną substancją czynną w ramach programu przy pierwszym podawaniu leku biologicznego nie może być dłuższy niż 18 miesięcy, z zastrzeżeniem pkt 5 ppkt 1 w części dotyczącej RZS niniejszego programu. 3) W przypadku czasowej przerwy w leczeniu daną substancją czynną dłuższej niż miesiąc z przyczyn uzasadnionych klinicznie, czas leczenia i schemat monitorowania ulega wydłużeniu o okres przerwy w podawaniu leku. 4) Ograniczenie czasu leczenia w programie wynikające z pkt 3 ppkt 2 oraz pkt 4 ppkt 4 nie dotyczy pacjentów leczonych rytuksymabem z uwagi na inny schemat podawania leku i oceny 		
---	--	--

<p>skuteczności, które zostały określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego oraz rekomendacjach EULAR.</p> <p>4. Kryteria wyłączenia z programu:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) nie stwierdzenie po 3 miesiącach (\pm 14 dni) od pierwszego podania inhibitora TNF alfa albo tocilizumabu osiągnięcia co najmniej umiarkowanej aktywności choroby mierzonej wskaźnikiem DAS 28 \leq 5,1 albo DAS \leq 3,7, albo SDAI \leq 26; 2) nie stwierdzenie po 6 miesiącach (\pm 28 dni) od pierwszego podania substancji czynnej leku biologicznego osiągnięcia remisji lub niskiej aktywności choroby, gdy osiągnięcie w tym czasie remisji nie jest możliwe. Miernikiem niskiej aktywności choroby jest DAS 28 \leq 3,2 albo DAS \leq 2,4, albo SDAI \leq 11. Miernikiem remisji jest wartość DAS 28 \leq 2,6 albo DAS \leq 1,6, albo SDAI \leq 3,3; 3) utrata adekwatnej odpowiedzi na leczenie, tj.: stwierdzenie w trakcie dwóch kolejnych wizyt monitorujących zaostrzenia tak, że pacjent przestaje spełniać kryteria remisji lub niskiej aktywności choroby, jeżeli uzyskanie remisji nie było możliwe; 4) utrzymywanie się przez okres 12-15 miesięcy remisji lub niskiej aktywności choroby - jeżeli uzyskanie remisji nie było możliwe w ciągu pierwszych sześciu miesięcy terapii daną substancją czynną przy jej pierwszym podawaniu; 5) wystąpienie działań niepożądanych, które w opinii lekarza prowadzącego oraz zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, którym prowadzona jest terapia, są przeciwwskazaniami do leczenia daną substancją czynną; 6) jeśli u chorego zaprzestano podawania leków z grupy inhibitorów TNF alfa lub tocilizumabu z powodu uzyskania niskiej aktywności choroby lub remisji i doszło u niego do 		
--	--	--

<p>nawrotu aktywnej choroby w okresie poniżej 12 tygodni, wtedy decyzja o długości leczenia, dawkowaniu i częstotliwości podawania leku biologicznego po nawrocie i ponownym uzyskaniu niskiej aktywności choroby lub remisji, należy do lekarza prowadzącego;</p> <p>7) lekarz prowadzący może zwrócić się do Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych o wyrażenie zgody na kontynuację leczenia daną substancją czynną w uzasadnionych sytuacjach klinicznych w przypadku nieuzyskania przez chorego niskiej aktywności choroby zgodnie z pkt 4 ppkt 2, szczególnie u pacjentów z wyjściową bardzo dużą aktywnością choroby i/lub występowaniem czynników złej prognozy. Bez zgody Zespołu Koordynacyjnego dalsze leczenie daną substancją czynną w przypadku braku uzyskania niskiej aktywności choroby po 6 miesiącach terapii nie jest możliwe.</p> <p>5. Kryteria ponownego włączenia do programu:</p> <p>1) Pacjent, u którego zaprzestano podawania substancji czynnej leku biologicznego zastosowanej zgodnie z zapisami programu z powodu uzyskania remisji lub niskiej aktywności choroby i u którego w trakcie badania kontrolnego stwierdzono nawrót aktywnej choroby, jest włączany do leczenia w ramach programu bez kwalifikacji.</p> <p>2) Nawrót aktywnej choroby stwierdza się gdy, w stosunku do wartości obliczonej w momencie odstawienia substancji czynnej leku biologicznego, nastąpił wzrost wartości:</p> <p>a) DAS 28 o więcej niż 1,2, tak że jego wartość jest większa niż 3,2 albo</p>		
---	--	--

<p>b) DAS o więcej niż 1,2, tak że jego wartość jest większa niż 2,4 albo</p> <p>c) SDAI o więcej niż 5, tak że jego wartość jest większa niż 11.</p> <p>3) Pacjent jest włączany do ponownego leczenia substancją czynną, której zastosowanie wywołało co najmniej niską aktywność choroby.</p> <p>4) Do programu może być ponownie włączony pacjent, u którego zaprzestano podawania substancji czynnej wymienionej w programie i zastosowanej zgodnie z jego treścią z powodu wystąpienia działań niepożądanych, które ustąpiły po odstawieniu leku bądź zastosowanym leczeniu i w opinii lekarza prowadzącego powrót do terapii tą samą substancją czynną nie stanowi ryzyka dla pacjenta.</p>		
<p>MŁODZIEŃCZE IDIOPATYCZNE ZAPALENIE STAWÓW</p>		
<p>1. Kryteria kwalifikacji:</p> <p>1) Podczas pierwszej kwalifikacji do programu oraz gdy jest to wskazane w opisie programu, udział pacjenta w programie wymaga uzyskania akceptacji za pośrednictwem aplikacji SMPT przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. Do czasu aktualizacji aplikacji SMPT, dopuszcza się udział pacjenta w programie na podstawie akceptacji Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, uzyskanej w inny sposób niż za pośrednictwem aplikacji SMPT. Ponadto, gdy jest to zaznaczone w opisie programu, udział</p>	<p>1. Dawkowanie:</p> <p>1. Adalimumab, etanercept i tocilizumab należy podawać zgodnie z dawkowaniem określonym w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego z uwzględnieniem rekomendacji EULAR/ACR.</p> <p>2. Powyższe leki należy podawać z metotreksatem w skutecznej klinicznie i tolerowanej przez chorego dawce, chyba, że występują przeciwwskazania do stosowania metotreksatu.</p>	<p>1. Badania przy pierwszej kwalifikacji do programu:</p> <p>1) próba tuberkulinowa lub test Quantiferon;</p> <p>2) obecność antygenu HBs;</p> <p>3) przeciwciała anty-HCV;</p> <p>4) antygen wirusa HIV (HIV Ag/Ab Combo);</p> <p>5) RTG klatki piersiowej z opisem (maksymalnie do 6 miesięcy przed kwalifikacją);</p> <p>6) EKG z opisem.</p>

<p>pacjenta może wymagać uzyskania indywidualnej zgody Zespołu, o którym mowa powyżej.</p> <p>2) Do programu kwalifikuje się pacjentów od 2 roku życia (do terapii adalimumabem lub tocilizumabem) albo od 4 roku życia (do terapii etanerceptem), spełniających kryteria rozpoznania:</p> <p>a) wielostawowej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) z co najmniej 5 obrzękniętymi stawami i co najmniej 3 stawami o ograniczonej ruchomości oraz bolesnością, przyspieszonym powyżej normy OB. lub CRP i oceną przez lekarza aktywności choroby na co najmniej 4 w 10-punktowej skali, mimo leczenia dwoma, wymienionymi w programie lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi w obowiązujących dawkach (w tym metotreksatem) przez minimum 3 miesiące każdym albo</p> <p>b) nielicznostawowej postaci MIZS, rozszerzającej się i przetrwałej ponad 6 miesięcy, przy występujących czynnikach złej prognozy (wg ACR) i z obecnością co najmniej 2 stawów obrzękniętych lub z ograniczoną ruchomością i bolesnością i oceną przez lekarza aktywności choroby na co najmniej 5 w 10-punktowej skali z towarzyszącym bólem, tkliwością lub obiema tymi cechami, mimo leczenia dwoma, wymienionymi w programie lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi w obowiązujących dawkach (w tym metotreksatem) przez minimum 3 miesiące każdym albo</p> <p>c) MIZS z dominującym zapaleniem błony naczyniowej oka niepoddającym się leczeniu dwoma, wymienionymi w programie lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi w obowiązujących dawkach (w tym metotreksatem) przez minimum 3 miesiące każdym, niezależnie od ilości zajętych stawów.</p>	<p>W przypadku wystąpienia przeciwwskazań do stosowania metotreksatu, należy rozważyć podawanie adalimumabu, etanerceptu oraz tocilizumabu z innym, wymienionym w programie lekiem modyfikującym przebieg choroby/immunosupresyjnym w obowiązującej dawce.</p>	<p>2. Badania przy pierwszej, albo kolejnych kwalifikacjach do programu, jeżeli ostatnie oznaczenie wykonano wcześniej niż 1 miesiąc (\pm 14 dni) przed podaniem pierwszej dawki substancji czynnej leku biologicznego:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) morfologia krwi, a w przypadku kwalifikowania do terapii tocilizumabem - morfologia krwi z rozmazem oraz oznaczeniem bezwzględnej liczby granulocytów obojętnochłonnych; 2) płytki krwi (PLT); 3) odczyn Biernackiego (OB); 4) stężenie białka C-reaktywnego (CRP); 5) stężenie kreatyniny w surowicy; 6) aminotransferaza asparaginianowa (AspAT); 7) aminotransferaza alaninowa (AlAT); 8) badanie ogólne moczu (do decyzji lekarza); 9) stężenie cholesterolu całkowitego, LDL, HDL, trójglicerydów - u pacjentów kwalifikowanych do leczenia tocilizumabem. <p>3. Monitorowanie leczenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) W ciągu pierwszych sześciu miesięcy terapii daną substancją czynną, wymienione niżej badania należy
---	--	--

<p>3) Ponadto do terapii tocilizumabem kwalifikują się pacjenci od 2 roku życia, z rozpoznaniem:</p> <p>a) MIZS o początku uogólnionym (rozpoznanie na podstawie kryteriów ILAR z 1997 r.) z dominującymi objawami układowymi, u których mimo stosowania przez co najmniej 2 tygodnie pełnych dawek glikokortykosteroidów (GKS) (doustnie 1-2 mg/kg m.c./dobę, maksymalnie 60 mg/dobę lub metyloprednizolonu 10-30 mg/kg m.c./wlew przez 3 dni i ewentualnie powtarzane przez kolejne tygodnie) utrzymuje się lub wystąpiła ponownie gorączka i utrzymują się układowe objawy wysokiej aktywności choroby, rozumianej jako wartość 5 lub więcej w 10-punktowej skali, wg oceny lekarza albo</p> <p>b) MIZS o początku uogólnionym (rozpoznanie na podstawie kryteriów ILAR z 1997 r.) z zajęciem co najmniej 5 stawów lub z zajęciem co najmniej 2 stawów i towarzyszącą gorączką powyżej 38°C, u których aktywna choroba utrzymuje się przez co najmniej 3 miesiące i niewystarczająco odpowiada na leczenie GKS w dawce nie niższej niż 0,5 mg/kg m.c./dobę oraz metotreksatem w obowiązującej dawce (ewentualnie w postaci podskórnej), podawanym przez co najmniej 3 miesiące albo, w przypadku nietolerancji metotreksatu, innym lekiem modyfikującym przebieg choroby/lekiem immunosupresyjnym, podawanym w obowiązującej dawce przez co najmniej 3 miesiące.</p> <p>4) Do programu kwalifikują się także pacjenci poddani leczeniu MIZS inhibitorem TNF alfa lub tocilizumabem w ramach programu lekowego, u których:</p> <p>a) wystąpiła ciężka reakcja uczuleniowa na substancję czynną lub pomocniczą leku lub</p>		<p>wykonać nie rzadziej niż co 90 dni (± 14 dni):</p> <p>a) morfologia krwi, a w przypadku pacjentów leczonych tocilizumabem - morfologia krwi z rozmazem oraz oznaczeniem bezwzględnej liczby granulocytów obojętnochłonnych;</p> <p>b) odczyn Biernackiego (OB);</p> <p>c) stężenie białka C-reaktywnego (CRP);</p> <p>d) stężenie kreatyniny w surowicy;</p> <p>e) AspAT i AIAT;</p> <p>f) stężenie cholesterolu całkowitego, LDL, HDL, trójglicerydów - u pacjentów leczonych tocilizumabem</p> <p>oraz dokonać oceny skuteczności zastosowanej terapii.</p> <p>Jeżeli terapia jest kontynuowana powyższe powtarzać po każdych kolejnych 180 dniach (± 28 dni).</p> <p>4. Monitorowanie programu:</p> <p>1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na</p>
--	--	--

<p>b) wystąpiły ciężkie działania niepożądane uniemożliwiające kontynuowanie terapii, które nie ustępują mimo dostosowywania dawki leku zgodnie z ChPL lub</p> <p>c) stwierdzono brak albo utratę odpowiedzi na zastosowane leczenie (zgodnie z definicją zawartą w kryteriach wyłączenia z programu w części dotyczącej MIZS niniejszego programu lekowego).</p> <p>5) Do programu kwalifikowani są również pacjenci, uprzednio leczeni tocilizumabem w ramach hospitalizacji według jednorodnych grup pacjentów (JGP) pod warunkiem, że przed rozpoczęciem terapii spełniali kryteria włączenia do programu oraz nie spełnili kryteriów zakończenia udziału w programie – po uzyskaniu akceptacji Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych.</p> <p>6) Pacjent z rozpoznaniem MIZS, który ukończył 18 rok życia może być leczony, w zależności od obrazu klinicznego choroby, na zasadach określonych w programach lekowych dotyczących terapii RZS albo ŁZS, albo ZZSK. Jeśli obraz choroby nie odpowiada jednej z tych postaci, leczenie prowadzone jest w programie dotyczącym MIZS.</p> <p>7) W ramach programu nie dopuszcza się możliwości ponownej kwalifikacji do terapii substancją czynną, którą pacjent był leczony w przeszłości nieskutecznie.</p> <p>8) Kwalifikacja pacjenta do drugiego leku i kolejnych w ramach programu lekowego nie wymaga zgody Zespołu Koordynacyjnego, jeśli jest zgodna z opisem programu.</p> <p>9) Obowiązujące dawki leków modyfikujących przebieg choroby/leków immunosupresyjnych wynoszą dla: metotreksatu – 10-20 mg/m²/tydzień (maksymalnie 30 mg/tydzień), sulfasalazyny – 20-50 mg/kg m.c./dobę, cyklosporyny A – 3-5 mg/kg m.c./dobę, chlorochiny (ewentualnie</p>		<p>żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;</p> <p>2) uzupełnianie 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>hydroksychlorochiny) – 4-6 mg/kg m.c./dobę, azatiopryny – 1,0-2,5 mg/kg m.c./dobę, jeżeli leczenie jest dobrze tolerowane.</p> <p>10) W przypadkach, w których pacjentowi grozi kalectwo lub zagrożone jest jego życie, decyzją Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, pacjent może być zakwalifikowany do leczenia biologicznego w przypadku niespełnienia części kryteriów opisanych w programie, jeśli leczenie jest zgodne z aktualnie obowiązującymi rekomendacjami oraz wiedzą medyczną.</p> <p>11) W przypadku miesiączkujących dziewcząt wymagana jest zgoda na świadomą kontrolę urodzeń, zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, którym odbywa się leczenie biologiczne.</p> <p>2. Kryteria stanowiące przeciwwskazania do kwalifikacji do programu:</p> <p>Przeciwwskazania do udziału w programie wynikają z przeciwwskazań do stosowania określonych w Charakterystykach Produktów Leczniczych poszczególnych substancji czynnych ujętych w programie lekowym, z uwzględnieniem rekomendacji EULAR/ACR.</p> <p>3. Czas leczenia w programie:</p> <p>1) Kryteria kwalifikacji i wyłączenia z programu określają czas leczenia w programie.</p> <p>2) Czas leczenia daną substancją czynną w ramach programu przy pierwszym podawaniu leku biologicznego nie może być dłuższy niż 24 miesiące, z zastrzeżeniem pkt 5 ppkt 1 w części dotyczącej MIZS niniejszego programu.</p>		
--	--	--

<p>3) W przypadku czasowej przerwy w leczeniu daną substancją czynną dłuższej niż miesiąc z przyczyn uzasadnionych klinicznie, czas leczenia i schemat monitorowania ulega wydłużeniu o okres przerwy w podawaniu leku.</p> <p>4) Pacjent będący w trakcie terapii, który ukończył 18 rok życia, może kontynuować terapię w pediatrycznym ośrodku realizującym program lekowy dotyczący leczenia MIZS do czasu jej ukończenia, jednak nie dłużej niż do ukończenia 20 roku życia, po uzyskaniu indywidualnej zgody Dyrektora Oddziału Wojewódzkiego NFZ.</p> <p>4. Kryteria wyłączenia z programu:</p> <p>1) brak adekwatnej odpowiedzi na leczenie, stwierdzony po 3 pierwszych miesiącach (\pm 14 dni) terapii daną substancją czynną. Adekwatną odpowiedź na leczenie definiujemy jako:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) poprawę o co najmniej 30% od wartości wyjściowych po 3 pierwszych miesiącach terapii według oceny Gianniniego – u pacjentów z rozpoznaniem MIZS z dominującymi objawami ze strony stawów, b) ustąpienie objawów układowych po 3 pierwszych miesiącach terapii – u pacjentów z rozpoznaniem MIZS z dominującymi objawami układowymi; <p>2) utrata adekwatnej odpowiedzi na leczenie stwierdzona po kolejnych 3 miesiącach (\pm 14 dni);</p> <p>3) niespełnienie kryteriów poprawy ACR Pediatric 50 po pierwszych 12 miesiącach (\pm 28 dni) leczenia, a więc niez uzyskanie przynajmniej 50-procentowej poprawy w 3 z 6 następujących parametrów, przy jednoczesnym braku pogorszenia o 50% w więcej niż jednym z poniższych parametrów:</p>		
--	--	--

<p>a) liczba stawów z czynnym zapaleniem; b) liczba stawów z ograniczeniem ruchomości; c) ocena aktywności choroby dokonana przez lekarza na 10-centymetrowej skali VAS; d) ocena ogólnego samopoczucia dokonana przez rodzica lub chore dziecko na 10-centymetrowej skali VAS; e) wskaźnik stanu funkcjonalnego dziecka (np. CHAQ); f) laboratoryjny wskaźnik ostrej fazy (OB. lub CRP).</p> <p>4) utrata kryteriów poprawy ACR Pediatric 50 w trakcie kolejnych wizyt monitorujących po każdych kolejnych 180 dniach (\pm 28 dni);</p> <p>5) utrzymywanie się przez okres 12 miesięcy kryteriów poprawy ACR Pediatric 50;</p> <p>6) u pacjentów zakwalifikowanych do leczenia na podstawie pkt 1 ppkt 2c) (MIZS z dominującym zapaleniem błony naczyniowej oka) niespełniających jednocześnie kryteriów kwalifikacji określonych w pkt 1 ppkt 2a) i 2b) oraz 3a) i 3b) – brak uzyskania istotnej klinicznie poprawy w zakresie zapalenia błony naczyniowej oka po pierwszych 12 miesiącach (\pm 28 dni) potwierdzonej badaniem okulistycznym oraz utrzymywanie się istotnej klinicznie poprawy przez okres kolejnych 12 miesięcy;</p> <p>7) wystąpienie działań niepożądanych, które w opinii lekarza prowadzącego oraz zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, którym prowadzona jest terapia, są przeciwwskazaniami do leczenia daną substancją czynną;</p> <p>8) jeśli u chorego zaprzestano podawania leków z grupy inhibitorów TNF alfa lub tocilizumabu z powodu spełnienia i utrzymywania się kryteriów poprawy ACR Pediatric 50 i doszło u niego do nawrotu aktywnej choroby w okresie poniżej 12 tygodni, wtedy decyzja o długości leczenia, dawkowaniu i częstotliwości podawania leku biologicznego po nawrocie i</p>		
---	--	--

<p>ponownym spełnieniu kryteriów poprawy ACR Pediatric 50, należy do lekarza prowadzącego;</p> <p>9) lekarz prowadzący może zwrócić się do Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych o wyrażenie zgody na kontynuację leczenia daną substancją czynną w uzasadnionych sytuacjach klinicznych w przypadku niespełnienia przez chorego kryteriów poprawy ACR Pediatric 50 zgodnie z pkt 4 ppkt 3, szczególnie u pacjentów z wyjściową bardzo dużą aktywnością choroby i/lub występowaniem czynników złej prognozy. Bez zgody Zespołu Koordynacyjnego dalsze leczenie daną substancją czynną w przypadku niespełnienia kryteriów ACR Pediatric 50 po 12 miesiącach terapii nie jest możliwe.</p> <p>5. Kryteria ponownego włączenia do programu:</p> <p>1) Pacjent, u którego zaprzestano, zgodnie z pkt 4 ppkt 5, podawania substancji czynnej leku biologicznego zastosowanej zgodnie z zapisami programu i u którego w trakcie badania kontrolnego stwierdzono nawrót aktywnej choroby, definiowanej jako brak utrzymywania się kryteriów poprawy ACR Pediatric 50, jest włączany do leczenia w ramach programu bez kwalifikacji.</p> <p>2) Pacjent jest włączany do ponownego leczenia substancją czynną, której zastosowanie spowodowało spełnienie kryteriów poprawy ACR Pediatric 50.</p> <p>3) Do programu może być ponownie włączony pacjent, u którego zaprzestano podawania substancji czynnej wymienionej w programie i zastosowanej zgodnie z jego treścią z powodu wystąpienia działań niepożądanych, które ustąpiły po odstawieniu leku bądź zastosowanym leczeniu i w opinii lekarza</p>		
--	--	--

prowadzącego powrót do terapii tą samą substancją czynną nie stanowi ryzyka dla pacjenta.		
---	--	--

9. Spis tabel

Tabela 1. Liczba chorych stanowiąca populację u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana	18
Tabela 2. Klasyfikacja MIZS wg EULAR, ACR oraz ILAR.....	20
Tabela 3. Chorobowość i zapadalność populacji docelowej ERA i nMIZS z jednym obrzękniętym stawem.....	23
Tabela 4. Wielkość populacji docelowej	23
Tabela 5. Wielkość populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją	25
Tabela 6. Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne	26
Tabela 7. Koszty ponoszone w terapii ADA, w populacji chorych na ERA w zależności od okresu rozpoczęcia leczenia w ciągu roku (PLN) z uwzględnieniem umowy podziału ryzyka	29
Tabela 8. Koszty ponoszone w terapii ADA, w populacji chorych na ERA w zależności od okresu rozpoczęcia leczenia w ciągu roku (PLN) bez uwzględnienia umowy podziału ryzyka	29
Tabela 9. Koszty ponoszone w terapii ADA, w populacji chorych na ERA, w zależności od roku rozpoczęcia leczenia (PLN) z uwzględnieniem umowy podziału ryzyka	30
Tabela 10. Koszty ponoszone w terapii ADA, w populacji chorych na ERA w zależności od roku rozpoczęcia leczenia (PLN) bez uwzględnienia umowy podziału ryzyka	30
Tabela 11. Koszty ponoszone na lek Humira® w terapii ADA u chorych na ERA w zależności od roku rozpoczęcia leczenia (PLN) z uwzględnieniem umowy podziału ryzyka	31
Tabela 12. Koszty ponoszone na lek Humira® w terapii ADA u chorych na ERA w zależności od roku rozpoczęcia leczenia (PLN) bez uwzględnienia umowy podziału ryzyka	31
Tabela 13. Koszty ponoszone w terapii sDMARDs u chorych na ERA w zależności od roku rozpoczęcia leczenia (PLN).....	31
Tabela 14. Koszty ponoszone w terapii ADA, w populacji chorych na nMIZS, w zależności od roku rozpoczęcia leczenia (PLN) z uwzględnieniem umowy podziału ryzyka.....	31

Tabela 15. Koszty ponoszone w terapii ADA, w populacji chorych na nMIZS w zależności od roku rozpoczęcia leczenia (PLN) bez uwzględnienia umowy podziału ryzyka	31
Tabela 16. Koszty ponoszone na lek Humira® w terapii ADA u chorych na nMIZS w zależności od roku rozpoczęcia leczenia (PLN) z uwzględnieniem umowy podziału ryzyka	32
Tabela 17. Koszty ponoszone na lek Humira® w terapii ADA u chorych na nMIZS w zależności od roku rozpoczęcia leczenia (PLN) bez uwzględnienia umowy podziału ryzyka	32
Tabela 18. Koszty ponoszone w terapii sDMARDs u chorych na nMIZS w zależności od roku rozpoczęcia leczenia (PLN).....	32
Tabela 19. Dawkowanie leku ADA uwzględnione w niniejszej analizie w poszczególnych subpopulacjach	33
Tabela 20. Charakterystyka leków wchodzących w skład komparatora	34
Tabela 21. Dawkowanie leków MTX oraz SSZ uwzględnione w niniejszej analizie w poszczególnych subpopulacjach	37
Tabela 22. Masa ciała, wzrost oraz powierzchnia ciała dzieci w poszczególnych przedziałach wiekowych w populacji chorych na ERA.....	38
Tabela 23. Masa ciała, wzrost oraz powierzchnia ciała dzieci w poszczególnych przedziałach wiekowych w populacji chorych na nMIZS	38
Tabela 24. Wartości korekty dla średniej masy ciała i wzrostu chorych na ERA	39
Tabela 25. Wartości korekty dla średniej masy ciała i wzrostu chorych na nMIZS	39
Tabela 26. Skorygowana masa ciała, wzrost oraz powierzchnia ciała dzieci w poszczególnych przedziałach wiekowych w populacji chorych na ERA	40
Tabela 27. Skorygowana masa ciała, wzrost oraz powierzchnia ciała dzieci w poszczególnych przedziałach wiekowych w populacji chorych na nMIZS	40
Tabela 28. Cena leku Humira® (PLN)	43
Tabela 29. Koszt leków uwzględnionych w analizie (PLN).....	43
Tabela 30. Koszt podania leków uwzględniony w analizie	45
Tabela 31. Koszty monitorowania w ramieniu ADA uwzględnione w analizie	45
Tabela 32. Zestawienie kosztów monitorowania terapii sDMARDs.....	47
Tabela 33. Koszt leczenia zakażeń (hospitalizacja).....	48
Tabela 34. Dane wejściowe uwzględniane w analizie wpływu na budżet.....	48
Tabela 35. Wyniki analizy wpływu na budżet z uwzględnieniem RSS.....	52



Tabela 36. Wyniki analizy wpływu na budżet bez uwzględnienia RSS.....	53
Tabela 37. Parametry użyte w analizie wrażliwości wraz z zakresem zmienności i źródłem danych	56
Tabela 38. Wyniki analizy wrażliwości z perspektywy płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS	58
Tabela 39. Wyniki analizy wrażliwości z perspektywy płatnika publicznego bez uwzględnienia RSS	59
Tabela 40. Aspekty społeczne i etyczne	61
Tabela 41. Liczba miligramów ADA zrefundowanych przez NFZ w roku 2017 w okresie styczeń 2017 – wrzesień 2017 r.	64
Tabela 42. Check-lista zgodności analizy wpływu na system ochrony zdrowia z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	66
Tabela 43. Określenie rocznej wielkości dostaw technologii wnioskowanej w przypadku objęcia refundacją, wyrażonej w liczbie opakowań leku	68
Tabela 44. Określenie miesięcznej (okresy 4 tygodniowe) wielkości dostaw technologii wnioskowanej w przypadku objęcia refundacją, wyrażonej w liczbie opakowań leku	68

10. Spis rysunków

Rysunek 1. Możliwe scenariusze brane pod uwagę w analizie wpływu na budżet	17
Rysunek 2. Wyniki analizy wpływu na budżet (całkowite różniące koszty inkrementalne) z perspektywy płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS (mln PLN)	54
Rysunek 3. Wyniki analizy wpływu na budżet (całkowite różniące koszty inkrementalne) z perspektywy płatnika publicznego bez uwzględnienia RSS (PLN)	55

11. Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment)*, Warszawa 2016
 2. Analiza Weryfikacyjna Agencji dla leku Humira
http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/102/AWA/102_AWA_OT_4351_3_2_Humira_WZJG_2015.09.25.pdf (Data dostępu 21.12.2017)
 3. Analiza Weryfikacyjna Agencji dla leku Inflectra
http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/144/AWA/144_AWA_OT_4351_4_9_INFLECTRA_infliksymab_2015.12.10.pdf (Data dostępu 21.12.2017)
 4. Analiza Weryfikacyjna Agencji dla leku Otezla
http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/167/AWA/167_168_AWA_OT_43_50_15_OTEZLA_%C5%81ZS_2016.10.14.pdf (Data dostępu 21.12.2017)
 5. Analiza Weryfikacyjna Agencji dla leku Simponi
http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/084/AWA/84_AWA_DS_4351_20_13_Golimumab_ZZSK.pdf (Data dostępu 21.12.2017)
 6. Analiza Weryfikacyjna Agencji dla leku Stelara
http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/100/AWA/100_AWA_OT_4351_2_9_Stelara_luszczycza_2015.09.25.pdf (Data dostępu 21.12.2017)
 7. 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: 20.12.2017r.)
 8. Beukelman T., Anink J., Berntson L. i in. *A survey of national and multi-national registries and cohort studies in juvenile idiopathic arthritis: challenges and opportunities*, Pediatric Rheumatology 2017, 15 (31): 1-9
-

-
9. Burgos-Vargas R., Tse S.M., Horneff G. i in., *A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Multicenter Study of Adalimumab in Pediatric Patients With Enthesitis-Related Arthritis*, *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015 Nov;67(11):1503-12.
 10. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Arechin® (chlorochiny fosforan)*
 11. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Azathioprine Vis® (azatiopryna)*
 12. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Endoksan® (cyklofosfamid)*
 13. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Equora® (cyklosporyna)*
 14. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Humira®*
 15. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Metex®*
http://leki.urpl.gov.pl/files/27_Metex_50mgml.pdf
 16. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Methotrexat-Ebewe®*
http://leki.urpl.gov.pl/files/26_MethotrexatEbewe.pdf
 17. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Sulfasalazin EN® Krka*
http://leki.urpl.gov.pl/files/Sulfasalazin_EN_KRKA.pdf
 18. Colbert R. *Classification of juvenile spondyloarthritis: enthesitis-related arthritis and beyond*, *Nat Rev Rheumatol*. 2010, 6 (8): 477-485
 19. Dane dostarczone przez Zamawiającego
 20. Dane refundacyjne NFZ z okresu od stycznia do września 2017 roku
<http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7086.html>
 21.  *Humira® (adalimumab) w leczeniu chorych na nielicznostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów oraz młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych – Analiza kliniczna, MAHTA 2018*
 22.  *Humira® (adalimumab) w leczeniu chorych na nielicznostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów oraz*
-

młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych – Analiza problemu decyzyjnego, MAHTA 2018

23. Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające EMA/518634/2017
http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000481/WC500050865.pdf (data dostępu: 05.12.2017)
 24. Główny Urząd Statystyczny, Ludność. Stan i struktura w przekroju terytorialnym, Stan w dniu 30 VI 2017 r., Warszawa 2017
 25. Informator o umowach Narodowego Funduszu Zdrowia.
 26. Jura-Półtorak A., Olczyk K., *Diagnostyka i ocena aktywności reumatoidalnego zapalenia stawów*, Journal of Laboratory Diagnostics 2011, 47(4), 431-438
 27. ██████████ *Humira® (adalimumab) w leczeniu młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów – Analiza ekonomiczna, MAHTA 2018*
 28. Katsicas M. M., Russo R., *Biologic agents in juvenile spondyloarthropaties*, Theumatology 2016, 14 (17): 1-8
 29. Kaminiarczyk-Pyzałka D., *Czynniki prozapalne (TNF- α , IL-1 β i IL-6) w młodzieńczym idiopatycznym zapaleniu stawów*, Rozprawa doktorska, Poznań 2013
 30. Kotaniemi K., *Uveitis in Juvenile Idiopathic Arthritis*, Department of Ophthalmology, University of Helsinki
 31. NFZ, Komunikat DGL - Wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach zdrowotnych (lekowych) i chemioterapii (styczeń 2017 – wrzesień 2017), <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/> (data dostępu: 18.12.2017)
 32. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia> (data dostępu: 21.12.2017 r.)
-

-
33. Odgen C. L., Fryar C.D., Carroll M. D., i in., *Mean Body Weight, Height, and Body Mass Index, United States 1960–2002*, Advance Data from Vital and Health Statistics, No. 347, October 2004.
 34. Orphanet, *Prevalence and incidence of rare diseases: Bibliographic data*, Orphanet Report Series 2017, 2: 1-63
 35. Portal internetowy Pediatrics, *przelicznik powierzchni ciała chorego na podstawie masy ciała i wzrostu*, (data dostępu 10.09.2017 r.) <http://www-users.med.cornell.edu/~spon/picu/calc/bsacalc.htm>
 36. Protokoły Nr 39-78 z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych
 37. Protokół Nr 106 z posiedzenia Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych
 38. Ramanan A.V., Dick A. D., Jones A. P. i in., *Adalimumab plus Methotrexate for Uveitis in Juvenile Idiopathic Arthritis*, The new England journal of medicine, No. 376, 2017
 39. Raport AOTMiT-BOR-434-7/2015
http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/089/RPT/AOTMiT_BOR_434_7_2015_20150710_MZIS.pdf (Data dostępu 21.12.2017)
 40. Ravelli A., Martini A., in *Clinical Immunology* (Third Edition), 2008 (<https://www.sciencedirect.com/topics/immunology-and-microbiology/oligoarthritis>)
 41. Romicka A. M., Rostopowicz-Denisiewicz K., *Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów w: Zarys reumatologii wieku rozwojowego*, Katowice 2010, 11-18
 42. 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
 43. Strona internetowa: <http://www.reumatologia.ptr.net.pl/?archiwum,198> (data dostępu: 22.08.2017 r.)
-

-
44. 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.)
 45. Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. Nr. 210, poz. 2135, z poz. zm.)
 46. Zarządzenie Nr 109/2015/BP Prezesa NFZ 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 (data dostępu 21.08.2017 r.)
 47. Zarządzenie Nr 48/2015/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 sierpnia 2015 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) oraz zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-482015dgl,6398.html> (data dostępu 21.08.2017 r.)
 48. Zarządzenie Nr 62/2017/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 26 lipca 2017 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-622017dsoz,6604.html> (data dostępu 21.08.2017 r.)
 49. Zarządzenie Nr 98/2017/DGL Prezesa NFZ z dnia 29 września 2017 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe)
 50. Żuber Z., *Etanercept treatment in juvenile idiopathic arthritis: The Polish registry*, Med SciMonit 2011; 17(12): SR35-42
 51. Żuber Z., Rutkowska-Sak L., Postępski J. i in., *Długoterminowa ocena bezpieczeństwa i skuteczności leczenia biologicznego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów – prezentacja polskiego rejestru elektronicznego*, Reumatologia, Numer 49, 2011
-

-
52. Żuber Z., Turowska-Heydel D., Sobczyk M., Chudek J., *Prevalence of HLA-B27 antigen in patients with juvenile idiopathic arthritis*, Reumatologia 2015, 53 (3): 125-130
-