



IGNORANTIA NOCET

Humira[®] (adalimumab) w leczeniu chorych
na reumatoidalne zapalenie stawów
o umiarkowanej aktywności, u których nastąpiło niepowodzenie
terapii co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg
choroby/lekami immunosupresyjnymi (w tym po niepowodzeniu
terapii metotreksatem)

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, 2.02.2018 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

2 lutego roku analiza została zmieniona w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.4331.1.2018.JM.KP.ALW.4. Pierwotnie analiza została zakończona 5.01.2018 roku.

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; ⊗ Opracowanie możliwych scenariuszy; ⊗ Aspekty etyczne i społeczne; ⊗ Ocena kosztów; ⊗ Wnioski końcowe.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Oszacowanie wielkości populacji docelowej; ⊗ Opracowanie możliwych scenariuszy;

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez Cezarego Prusko 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.....	10
2. Analiza wpływu na budżet	11
2.1. Metodyka analizy	11
2.2. Horyzont czasowy.....	12
2.3. Perspektywa	13
2.4. Scenariusze porównywane	13
2.5. Populacja.....	15
2.5.1. Populacja obejmująca wszystkich chorych, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana	15
2.5.2. Populacja, w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana.....	17
2.5.3. Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją	18
2.5.4. Populacja docelowa, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją	18
2.5.5. Redukcja liczby nowych chorych z ciężką aktywnością w scenariuszu nowym....	27
2.6. Analiza kosztów	30
2.6.1. Koszt adalimumabu	31
2.6.2. Koszt leczenia chorych na RZS „kontynuujących” leczenie	32
2.6.3. Koszty różniące w populacji docelowej	32
2.6.4. Koszt leczenia w ramach Programu lekowego chorych z wysoką aktywnością choroby	35
2.6.5. Podsumowanie danych wejściowych.....	35

2.7. Wydatki budżetowe w horyzoncie analizy	36
2.7.1. Aktualne wydatki budżetowe	37
2.7.2. Prognozowane wydatki budżetowe.....	37
2.8. Analiza wrażliwości	43
3. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych.....	54
4. Aspekty etyczne i społeczne	54
5. Założenia i ograniczenia	55
6. Podsumowanie i wnioski końcowe	56
7. Załączniki.....	58
7.1. Uzasadnienie finansowania wnioskowanej technologii w ramach istniejącej grupy limitowej.....	58
7.2. Kryteria włączenia i wykluczenia chorych w projekcie programu lekowego, uwzględniającym technologię wnioskowaną.....	59
7.3. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	69
7.4. Liczba opakowań technologii wnioskowanej	71
7.5. Protokoły z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych.....	72
8. Spis tabel	76
9. Spis rysunków	78
10. Bibliografia.....	79

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ADA	Adalimumab
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BSC	ang. <i>best-supportive care</i> – najlepsze leczenie wspomagające
ChLC	Choroba Leśniowskiego-Crohna
GUS	Główny Urząd Statystyczny
ŁZS	łuszczycowe zapalenie stawów
MIZS	młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
RSS	ang. <i>risk sharing scheme</i> – schemat podziału ryzyka
WZJG	wrzodziejące zapalenie jelita grubego
ZBN	Zapalenie błony naczyniowej
ZZS	zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa
PDD	ang. <i>prescribed daily dose</i> – najczęściej przepisywana dawka dzienna

Streszczenie

CEL I ZAKRES

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Humira® (adalimumab) w leczeniu dorosłych chorych na reumatoidalne zapalenie stawów o umiarkowanej aktywności, u których nastąpiło niepowodzenie terapii co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi (w tym po niepowodzeniu terapii metotreksatem w postaci doustnej lub podskórnej), w ramach programu lekowego.

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

METODYKA

Analizę wpływu na budżet wykonano z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Przyjęto 2-letni horyzont czasowy, obejmujący okres od 1 lipca 2018 do 30 czerwca 2020 roku.

Populację docelową dla technologii wnioskowanej stanowią dorośli chorzy na reumatoidalne zapalenie stawów o umiarkowanej aktywności, u których nastąpiło niepowodzenie terapii co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi (w tym po niepowodzeniu terapii metotreksatem w postaci doustnej lub podskórnej).

W analizie wpływu na budżet rozpatrywano dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. Scenariusz istniejący obrazuje sytuację obecną, w której adalimumab nie jest refundowany z budżetu płatnika publicznego w analizowanym wskazaniu. W scenariuszu tym, w populacji docelowej stosowane jest wyłącznie leczenie modyfikujące przebieg choroby (DMARDs). W scenariuszu prognozowanym (nowym) analizowano sytuację, w której adalimumab stosowany w analizowanym wskazaniu będzie finansowany ze środków publicznych w ramach *Wykazu leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej lek dostępny w ramach programu lekowego. W scenariuszu nowym uwzględniono koszty leczenia chorych w trzech grupach populacji docelowej: są to nowi chorzy kwalifikujący się do Programu lekowego, chorzy kontynuujący leczenie csDMARDs ze względu na brak możliwości stosowania leków biologicznych w stanie umiarkowanej postaci choroby oraz chorzy w stanie

ciężkiej aktywności (redukcja liczebności tej grupy chorych na skutek wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej dla postaci umiarkowanej).

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

- ⊗ kosztu adalimumabu,
- ⊗ kosztu komparatora,
- ⊗ kosztu kwalifikacji do *Programu lekowego*,
- ⊗ kosztu monitorowania,
- ⊗ kosztu podania leków,

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

Cenę jednostkową adalimumabu wyznaczono na podstawie aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia z 21 grudnia 2017 w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [24] (zwanym dalej *Obwieszczeniem MZ w sprawie 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 rozpatrywano 3 alternatywne warianty: najbardziej prawdopodobny, minimalny oraz maksymalny.

W obliczeniach analizy uwzględniono założenia proponowanej przez Podmiot odpowiedzialny umowy podziału ryzyka (RSS), w ramach której Podmiot odpowiedzialny zobowiązuje się [REDAKOWANE]

[REDAKOWANE] Wydatki płatnika publicznego przedstawiono w związku z tym w dwóch wersjach: bez i z uwzględnieniem proponowanego przez Podmiot RSS.

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

WYNIKI

Prognozowana łączna liczba chorych w populacji docelowej wynosi w wariancie prawdopodobnym (minimalnym; maksymalnym) 20,2 tys. (18,2 tys.; 22,2 tys.) chorych w pierwszym roku refundacji i wzrasta do 20,8 tys. (18,8 tys. 22,9 tys.) w drugim roku refundacji

Wydatki inkrementalne

Realizacja scenariusza nowego w porównaniu do sytuacji obecnej spowoduje wzrost wydatków z perspektywy płatnika publicznego w wersji bez RSS w wariancie prawdopodobnym (minimalnym; maksymalnym)

Inkrementalne wydatki płatnika publicznego związane z refundacją ceny leku *Humira*® w analizowanym wskazaniu wyniosą w wersji bez RSS w wariancie prawdopodobnym (minimalnym; maksymalnym)

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

W niniejszej pracy oceniono wpływ na system ochrony zdrowia w Polsce decyzji o zakwalifikowaniu adalimumabu (*Humira*®) do finansowania w *Wykazie leków refundowanych* w ramach programu lekowego.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Mając na uwadze racjonalizację środków w ochronie zdrowia oraz wychodząc naprzeciw oczekiwaniom Ministerstwa Zdrowia oraz Narodowego Funduszu Zdrowia w zakresie refundacji leków, Zamawiający proponuje zawarcie umowy podziału ryzyka (RSS), w ramach której zobowiązuje się do zmniejszenia kosztów zakupu adalimumabu przez świadczeniodawców.

1. Cel analizy wpływu na system ochrony zdrowia

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Humira® (adalimumab) w leczeniu dorosłych chorych na reumatoidalne zapalenie stawów o umiarkowanej aktywności, u których nastąpiło niepowodzenie terapii co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi (w tym po niepowodzeniu terapii metotreksatem w postaci doustnej lub podskórnej), w ramach programu lekowego B.33. *Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)* dalej zwanego *Programem lekowym*.

Obecnie w ramach *Programu lekowego* finansowanie leku Humira® jest zapewnione chorym na reumatoidalne zapalenie stawów o wysokiej aktywności, u których nastąpiło niepowodzenie terapii co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi (w tym po niepowodzeniu terapii metotreksatem w postaci doustnej lub podskórnej). W ramach analizy finansowej przyjęto, że decyzja MZ spowoduje objęcie leczeniem szerokiej populacji pacjentów z RZS o umiarkowanej aktywności choroby. Jednocześnie w związku z tym, że chorzy będą mieli możliwość rozpoczęcia leczenia wcześniej, tzn. zanim wystąpi progresja do wysokiej aktywności choroby, oczekuje się, że liczba pacjentów włączanych do *Programu lekowego* z wysoką aktywnością choroby ulegnie zmniejszeniu.

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 2013 umożliwiającego obliczenie prognozowanych wydatków płatnika w zależności od przyjętych założeń.

2. Analiza wpływu na budżet

2.1. Metodyka analizy

1. Zdefiniowano populację docelową dla technologii wnioskowanej oraz szerszą populację, w której wydatki będą uzależnione od decyzji MZ o refundacji leku Humira® w analizowanym wskazaniu, tzn.:
 - a. Populacja dorosłych, chorych na reumatoidalne zapalenie stawów o umiarkowanej aktywności, u których nastąpiło niepowodzenie terapii co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi (w tym po niepowodzeniu terapii metotreksatem w postaci doustnej lub podskórnej) – dalej RZS o umiarkowanej aktywności choroby;
 - b. Populacja dorosłych, chorych na reumatoidalne zapalenie stawów o wysokiej aktywności, u których nastąpiło niepowodzenie terapii co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi (w tym po niepowodzeniu terapii metotreksatem w postaci doustnej lub podskórnej) – dalej RZS o wysokiej aktywności choroby.
 2. Przeprowadzono prognozę liczebności populacji w kolejnych latach horyzontu czasowego, począwszy od lipca 2018 roku, w tym:
 - a. Liczba nowozdiagnozowanych chorych na RZS o umiarkowanej aktywności choroby;
 - b. Liczba chorych na RZS o umiarkowanej aktywności choroby ogółem;
 - c. Liczba nowozdiagnozowanych chorych na RZS o wysokiej aktywności choroby.
 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 oraz łączne wydatki płatnika i pacjentów w populacji docelowej oraz w populacji chorych z wysoką aktywnością choroby leczonych w ramach *Programu lekowego* w latach ujętych w horyzoncie czasowym analizy dla scenariusza istniejącego, czyli w przypadku braku finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych.
6. Obliczono przewidywane wydatki płatnika oraz łączne wydatki płatnika i pacjentów w populacji docelowej w horyzoncie czasowym analizy dla scenariusza nowego, czyli w przypadku podjęcia przez płatnika pozytywnej decyzji o finansowaniu technologii wnioskowanej ze środków publicznych.
7. Obliczono wydatki inkrementalne, czyli różnicę pomiędzy wydatkami w scenariuszu nowym, a wydatkami w scenariuszu istniejącym. W tym przypadku, jeżeli 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 oszacowania populacji docelowej oraz kluczowych parametrów uwzględnianych w niniejszej analizie.

2.2. Horyzont czasowy

Zgodnie z *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) 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*), 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 [29].

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy, obejmujący okres od 1 lipca 2018 roku do 30 czerwca 2020 roku. Uzasadnieniem przyjęcia 2-letniego horyzontu czasowego jest fakt, że jest to okres wystarczający do ustabilizowania się rynku sprzedaży, a tym samym przedstawienia wszystkich konsekwencji finansowych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii medycznej dla płatnika publicznego (zgodnie z wnioskowanym wskazaniem ADA będzie stosowany po wyczerpaniu dostępnych opcji terapeutycznych – uzyska więc udział w rynku bliski 100%).

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*) [35], pierwsza decyzja refundacyjna wydawana jest na 2 lata, co potwierdza zasadność przyjętego horyzontu czasowego analizy.

2.3. Perspektywa

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnym wymagań*, dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy wpływu na budżet, analiza została przeprowadzona z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (zgodnie z art. 14 *Ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych* jest nim płatnik publiczny, czyli Narodowy Fundusz Zdrowia [36])

2.4. Scenariusze porównywane

W analizie wpływu na budżet rozważano dwa scenariusze: istniejący oraz scenariusz nowy. Scenariusz istniejący obrazuje sytuację obecną, w której technologia wnioskowana nie jest refundowana w omawianym wskazaniu z budżetu płatnika publicznego (na podstawie *Obwieszczenia MZ w sprawie leków refundowanych* [24]), jednak jest refundowana w ramach *Programu Lekowego* u dorosłych chorych na reumatoidalne zapalenie stawów o wysokiej aktywności, u których nastąpiło niepowodzenie terapii co najmniej dwoma lekami

modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi (w tym po niepowodzeniu terapii metotreksatem w postaci doustnej lub podskórnej).

W scenariuszu nowym przyjęto sytuację, w której technologia wnioskowana jest refundowana w leczeniu dorosłych chorych na reumatoidalne zapalenie stawów o umiarkowanej aktywności, u których nastąpiło niepowodzenie terapii co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi (w tym po niepowodzeniu terapii metotreksatem w postaci doustnej lub podskórnej). Ponadto, wyznaczono wydatki w populacji chorych z wysoką aktywnością choroby, ponieważ jest prawdopodobne, że w wyniku wydania decyzji o refundacji leku Humira® we wnioskowanym wskazaniu liczba pacjentów z wysoką aktywnością ulegnie zmianie. Chorzy będą rozpoczynać leczenie we wcześniejszym stopniu choroby, w związku z czym oczekuje się, że liczba pacjentów rozpoczynających leczenie w ramach programu lekowego z wysoką aktywnością choroby zmniejszy się.

Tabela poniżej pokazuje różnice dotyczące populacji chorych na RZS pomiędzy scenariuszami.

Tabela 1.
Oczekiwane zmiany w populacji chorych na RZS spowodowane wydaniem decyzji o refundacji leku Humira® w analizowanym wskazaniu

Populacja	Scenariusz istniejący	Scenariusz nowy
Nowozdiagnozowani pacjenci z RZS o umiarkowanej aktywności choroby	100% chorych stosuje csDMARDs	Zmiana udziałów w rynku
Pacjenci z RZS o umiarkowanej aktywności choroby zdiagnozowani w ubiegłych latach (dalej. kontynuujący)	100% chorych stosuje csDMARDs	Zmiana udziałów w rynku
Nowozdiagnozowani pacjenci z RZS o ciężkiej aktywności choroby	Włączani do <i>Programu lekowego</i>	Zmniejszenie liczby chorych włączanych do <i>Programu lekowego</i>

Należy podkreślić, że decyzja o refundacji leku Humira® w analizowanym wskazaniu nie wpłynie na wielkość populacji pacjentów leczonych już obecnie w ramach *Programu lekowego*, proponowane zmiany będą miały wpływ wyłącznie na liczbę chorych zdiagnozowanych i włączanych do *Programu lekowego* w przyszłości.

W analizie uwzględniono finansowanie tej technologii medycznej w ramach istniejącej już grupy limitowej 1050.1., zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w załączniku (rozdział 7.1).

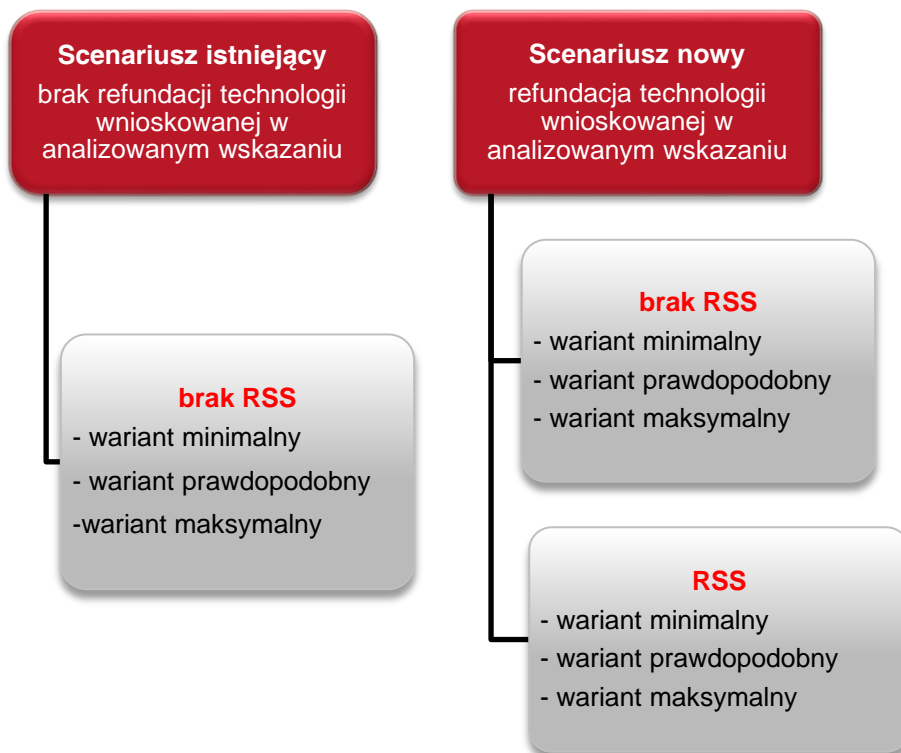
Dla każdego ze scenariuszy przyjęto 3 możliwe warianty, zależne od szacowanej na kolejne lata, wielkości populacji docelowej. Wpływ na budżet płatnika, wyznaczony został jako różnica pomiędzy tymi scenariuszami.

Wyniki analizy przedstawiono w dwóch wersjach: bez wprowadzenia instrumentów dzielenia ryzyka oraz po wprowadzeniu proponowanych instrumentów dzielenia ryzyka (RSS, ang. *Risk Sharing Scheme*) dotyczących uzależnienia wysokości urzędowej ceny zbytu od zapewnienia przez wnioskodawcę dostaw po obniżonej ustalonej w negocjacjach cenie leku.

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 [14] produkt ten może być stosowany w następujących wskazaniach w leczeniu:

- ⊕ łuszczycy;
- ⊕ łuszczycowego zapalenia stawów;
- ⊕ reumatoidalnego zapalenia stawów;
- ⊕ spondyloartropatii osiowej, w tym:
 - ⊕ zeszywniającego 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 ścięgniastych;
- ⊕ ropni mnogich pach;
- ⊕ niezakaźnym zapaleniu błony naczyniowej oka.

Zgodnie z *Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2017 r.* [24] lek Humira® refundowany jest w następujących programach lekowych:

- ⊕ B.32. - Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) (ICD-10 K 50);
 - ⊕ B.33. - Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08);
 - ⊕ B.35. - Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M 07.3);
-

- ⊗ B.36. - Leczenie inhibitorami TNF ALFA świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M 45);
- ⊗ B.47. - Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0).

Tabela 2.
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 [19]
MIZS	80-100 / 100000 w populacji dzieci	6 218	AOTMIT-BOR-434-7/2015 [28]
ZZSK	0,1-1,4% populacji ogólnej	288 168	AWA Simponi [6]
ŁZS	0,06-0,3 % populacji ogólnej	69 160	AWA Otezla [5]
ChLC	40-50 / 100000	17 290	AWA Inflectra [4]
WZJG	500-600 pacjentów	550	AWA Humira [3]
Łuszczycza plackowata	1-1,5% populacji ogólnej	480 279	AWA Stelara [7]
ZBN	38 / 100000	14 600	Barisani-Asenbauer 2012 [8]

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, w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana

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

- ⊗ B.32. - Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) (ICD-10 K 50);

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

Zgodnie z *Komunikatem NFZ* [23] dotyczącym wielkości refundacji, w okresie od stycznia do września 2017 roku zrefundowano 24 732 opakowania leku Humira®. Stąd wynika, że średnio co miesiąc refundowane są 2 748 opakowania oraz szacuje się że do końca 2017 roku będzie zrefundowano ok. 32 977 opakowania. Każde opakowanie tego leku zawiera dwie ampułki strzykawki po 40 mg każda, co daje łączną liczbę zrefundowanych mg w wysokości 2 638 130 mg. Przy uwzględnieniu wartości PDD¹ adalimumabu, która wynosi 2,9 mg [32] 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.

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

W przypadku braku pozytywnej decyzji dotyczącej refundacji terapii adalimumabem, lek Humira® będzie stosowany, podobnie jak dotychczas w ramach pięciu programów lekowych, łącznie u ok. 3 202 chorych (rozdział 2.5.2.).

¹ Ang. prescribed daily dose – najczęściej przepisywana dawka dzienna

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

Populacja wskazana we wniosku refundacyjnym oraz oceniana w niniejszej analizie obejmuje chorych na reumatoidalne zapalenie stawów o umiarkowanej aktywności, u których nastąpiło niepowodzenie terapii co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi (w tym po niepowodzeniu terapii metotreksatem w postaci doustnej lub podskórnej).

Na poniższym rysunku przedstawiono metodykę oszacowania populacji zgodnej z wnioskiem refundacyjnym:

Rysunek 2.
Oszacowanie populacji docelowej



W celu oszacowania wpływu na budżet, wyodrębniono w ramach populacji docelowej dwie grupy ze względu na moment rozpoczęcia leczenia, w których wyznaczono niezależnie wpływ na wynik.

Tabela 3.
Podział populacji docelowej ze względu na moment rozpoczęcia leczenia

Podgrupa	Opis
Kontynuujący	Chorzy z umiarkowaną aktywnością choroby po niepowodzeniu co najmniej dwóch leków modyfikujących przebieg choroby (w tym metotreksatu), których zdiagnozowano w ubiegłych latach. Ze względu na brak refundacji leków biologicznych w tym wskazaniu, obecnie stosują csDMARDs;
Nowi	Chorzy z umiarkowaną aktywnością choroby po niepowodzeniu co najmniej dwóch leków modyfikujących przebieg choroby (w tym metotreksatu), którzy zostaną zdiagnozowani w kolejnych latach horyzontu czasowego analizy wpływu na budżet.

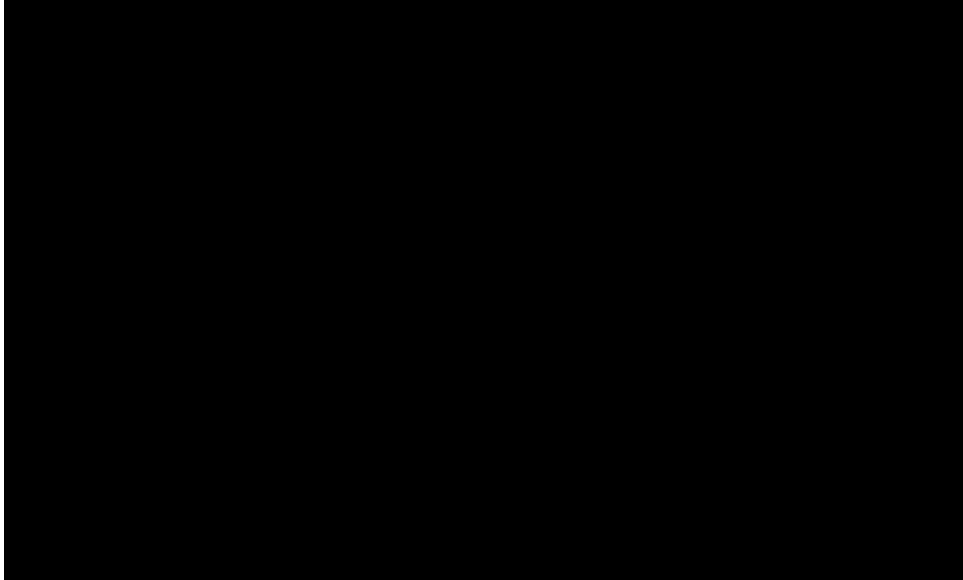
Ponadto, w niniejszej analizie uwzględniono redukcję liczby chorych włączonych do *Programu lekowego* z ciężką aktywnością choroby, ponieważ decyzja o refundacji leku Humira® we wnioskowanym wskazaniu umożliwi tym pacjentom wcześniejsze rozpoczęcie leczenia w *Programie lekowym*. Wpływ decyzji o refundacji leku Humira® w analizowanym wskazaniu na liczbę pacjentów z wysoką aktywnością włączonych do *Programu lekowego* opisano w rozdziale 2.5.5.

W kolejnych dwóch podrozdziałach została opisana metodyka oszacowania wielkości populacji docelowej.

2.5.4.1. Chorzy z umiarkowaną aktywnością choroby po niepowodzeniu co najmniej dwóch leków modyfikujących przebieg choroby w tym metotreksatu obecnie stosujący csDMARDs

W *Analizie Weryfikacyjnej AOTMiT dla leku RoActemra* [1] przedstawiono liczbę dorosłych chorych z rozpoznaniem RZS (ICD-10: M05 i M06) w Polsce w latach 2012 - 2016. Za pomocą trendu liniowego oraz wykładniczego wykonano dwie prognozy liczby chorych na RZS na lata 2017-2021. Wyniki ekstrapolacji przedstawione są na poniższym rysunku.

Rysunek 3. Prognoza liczby chorych na RZS



Z powyższego wykresu wynika, że w prognozowanym horyzoncie czasowym różnica pomiędzy trendem wykładniczym a liniowym jest nieznaczna. W obu wariantach linia trendu jest dobrze dopasowana do danych oraz należy zwrócić uwagę, iż wartości współczynnika determinacji R^2 w obu wariantach są prawie identyczne. Do analizy podstawowej został wybrany trend najlepiej dopasowany do danych, charakteryzujący się większym R^2 , tj. trend wykładniczy. Natomiast w analizie wrażliwości uwzględniono scenariusz, w którym zastosowano trend liniowy.

Odsetek chorych na RZS w Polsce nigdy nieleczonych w ramach obecnego Programu lekowego

Do leczenia lekiem Humira® w ramach wnioskowanego *Programu lekowego* będą kwalifikować się wyłącznie chorzy wcześniej nieleczeni lekami biologicznymi². W publikacji

² Obecnie leki biologiczne finansowane są u chorych u których stwierdzono wysoką aktywność choroby. Z *Programu lekowego* wynika, że pacjent, który stosował w nim leki biologiczne ma możliwość ponownego otrzymania leczenia w przypadku nawrotu choroby, z wyjątkiem chorych którzy leczeni byli 4 lub 5 lekami w ramach *Programu lekowego*. Oznacza, to że wszyscy pacjenci, którzy kiedykolwiek otrzymali leki biologiczne nie stanowią populacji docelowej wskazanej we wniosku.

Sokka 2009 [31] podano odsetek chorych, którzy kiedykolwiek stosowali leki biologiczne. Należy przy tym podkreślić, że publikacja ta zawiera dane dla 25 państw, w tym Polski. W związku z powyższym wybrano dane polskie, które wskazują, iż wśród chorych na RZS 10% kiedykolwiek stosowało leki biologiczne.

Liczba chorych na RZS stosujących kiedykolwiek Metotreksat

Następnie korzystając z tej publikacji (*Sokka 2009*) określono odsetek pacjentów, którzy kiedykolwiek byli leczeni metotreksatem. Odsetek ten wynosi 89%.

Liczba chorych po niepowodzeniu co najmniej dwóch csDMARDs (w tym MTX)

Kolejnym etapem było oszacowanie liczby chorych po niepowodzeniu leczenia co najmniej dwoma csDMARDs w grupie chorych wcześniej stosujących MTX. W publikacji *Pope 2013* [26] przedstawiono dane dotyczące średniej liczby stosowanych leków z grupy csDMARDs przed stosowaniem leczenia biologicznego oraz odchylenie standardowe w trzech badanych grupach. Należy zwrócić uwagę, że niepowodzenie co najmniej dwóch leków csDMARDs mogą mieć wyłącznie chorzy, którzy obecnie stosują co najmniej trzeci lek konwencjonalny. W związku z powyższym wykorzystując średnią wartość oraz odchylenie standardowe, korzystając z rozkładu normalnego, oszacowano że prawdopodobieństwo stosowania co najmniej trzech csDMARDs wyniosł 34%.

Liczba chorych z umiarkowaną aktywnością choroby

Następnie, na podstawie publikacji *Aletaha 2005* [2] określono odsetek chorych z umiarkowaną postacią choroby, przy zastosowaniu kryterium DAS28. W celu obliczenia wariantów minimalnego i maksymalnego wyznaczono granice 95% przedziału ufności. Wartość parametru w wariancie prawdopodobnym (minimalnym; maksymalnym) wyniosła 28% (25%; 31%).

Wyniki obliczeń przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 4.
Prognoza liczby chorych na RZS na poszczególnych etapach szacowania populacji docelowej

Rok	Liczba chorych na RZS ogółem	Liczba chorych nigdy nieleczonych w Programie lekowym	Liczba chorych, którzy kiedykolwiek stosowali MTX	Liczba chorych po niepowodzeniu co najmniej dwoma csDMARDs (w tym MTX)
2012	232 398	209 158	186 151	64 144
2013	235 745	212 171	188 832	65 067
2014	241 742	217 568	193 635	66 723
2015	247 719	222 947	198 423	68 372
2016	251 549	226 394	201 491	69 429
2017*	257 296	231 566	206 094	71 015
2018*	262 703	236 433	210 425	72 508
2019*	268 225	241 402	214 848	74 032

*lata prognozowane

W tabeli poniżej przedstawiono oszacowanie populacji docelowej, tj. chorych z umiarkowaną aktywnością choroby w wariacie prawdopodobnym, maksymalnym oraz minimalnym:

Tabela 5.
Oszacowanie populacji docelowej w wariacie prawdopodobnym, minimalnym i maksymalnym.

Rok	Chorzy z umiarkowaną aktywnością choroby		
	Dolna granica – 95% CI	Średnia	Górna granica – 95% CI
	25%	28%	31%
2012	16274	18040	19807
2013	16508	18300	20092
2014	16928	18766	20603
2015	17347	19230	21113
2016	17615	19527	21439
2017*	18017	19973	21929
2018*	18396	20393	22390
2019*	18783	20821	22860

*lata prognozowane

Z powyższej tabeli wynika, że liczebność populacji docelowej stale wzrasta. W związku z powyższym liczbę chorych na RZS w populacji docelowej pierwszego dnia horyzontu czasowego analizy wpływu na budżet oszacowano jako sumę:

- ⊗ liczby chorych na koniec roku kalendarzowego poprzedzającego pierwszy rok horyzontu czasowego;
- ⊗ części przyrostu liczby chorych w roku kalendarzowym, w którym rozpoczęto refundację proporcjonalnej do liczby miesięcy, w poprzedzających rozpoczęcie refundacji.

Tabela 6.
Oszacowanie liczebności populacji docelowej w wariantach prawdopodobnym, minimalnym i maksymalnym na pierwszy dzień refundacji

Data	Wariant minimalny	Wariant prawdopodobny	Wariant maksymalny
1 lipca 2018	18 238	20 218	22 198

2.5.4.2. Nowi chorzy z umiarkowaną aktywnością choroby po niepowodzeniu co najmniej dwóch leków modyfikujących przebieg choroby (csDMARDs) w tym metotreksatu

Według publikacji *Koligat 2014* w Polsce co roku stwierdza się od 8 do 16 tys. nowych chorych na RZS. Przyjęto, że w wariantach prawdopodobnym (minimalnym; maksymalnym) wartość ta wynosi 12 tys. (8 tys.; 16 tys.). Liczbę nowych chorych w populacji docelowej oszacowano analogicznie do populacji łącznej opisanej w poprzednim rozdziale, w skutek czego uzyskano dziewięć potencjalnych wartości zapadalności. W poniższej tabeli przedstawiono wyniki obliczeń oraz zaznaczono kolorem zielonym wartości wybrane do analizy podstawowej.

Tabela 7.
Oszacowana liczba nowych chorych na RZS na rok w wariantach prawdopodobnym, minimalnym i maksymalnym.

Wariant	Zapadalność	Liczba nowych spełniających kryteria kwalifikacji		
		minimalny	prawdopodobny	maksymalny
minimalny	8000	622	690	758
prawdopodobny	12000	934	1035	1136
maksymalny	16000	1245	1380	1515

Na podstawie powyższej tabeli obliczono liczbę nowych chorych w przeliczeniu na cykl (kwartał). Wyniki przedstawiono poniżej.

Tabela 8.
Oszacowana liczba nowych chorych na RZS w cyklu w wariacie prawdopodobnym, minimalnym i maksymalnym.

Wariant	Zapadalność	Liczba nowych spełniających kryteria kwalifikacji		
		minimalny	prawdopodobny	maksymalny
minimalny	8000	156	173	189
prawdopodobny	12000	233	259	284
maksymalny	16000	311	345	379

2.5.4.3. Udziały w rynku i liczba chorych stosujących lek w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej

Udziały w rynku określono poprzez analogię do rozpowszechnienia leków stosowanych w programie lekowym B.33 w populacji chorych z ciężką postacią RZS. W obliczeniach wykorzystano dane dotyczące liczby chorych na RZS oraz liczby chorych z rozpoznaniem RZS leczonych w *Programie lekowym* w latach 2012-2016, które przedstawiono w analizie weryfikacyjnej Agencji dla leku RoActemra®. Udział leków z *Programu lekowego* wyznaczono jako stosunek liczby pacjentów leczonych w *Programie lekowym* do liczby chorych na RZS z wysoką aktywnością choroby, przy czym odsetek chorych z DAS28 > 5,1 wyznaczono na podstawie danych z publikacji *Aletaha 2005* (patrz rozdział 2.5.5). W tabeli poniżej przedstawiono obliczenie rozpowszechnienia leków stosowanych w programie lekowym B.33.

Tabela 9.
Udział chorych leczonych w programie B.33. w stosunku do wszystkich chorych z ciężką postacią choroby

ROK	Ciężka postać choroby	Liczba chorych w B.33. z rozpoznaniem RZS	Udział programu lekowego w rynku
2012	17660	2062	12%
2013	17883	2491	14%
2014	18338	2552	14%
2015	18722	3522	19%
2016	18974	4067	21%

Należy zwrócić uwagę, że adalimumab był stosowany przed rokiem 2012, jednak ze względu na wprowadzenie *Ustawy refundacyjnej* w 2011 roku i wynikające z niej zmiany w systemie refundacji nie jest zachowana ciągłość danych. W związku z powyższym wykorzystując

modele trendu liniowego oraz wykładniczego wykonano dwie prognozy udziału programu lekowego w rynku na lata poprzedzające rok 2012.

Rysunek 4.



Zgodnie z danymi z publikacji *Bednarek 2011* [9] w 2008 roku adalimumab był już w Polsce stosowany u chorych z RZS z wynikiem DAS28 > 5,1, co potwierdza wyniki obu regresji. Do analizy podstawowej wykorzystano model liniowy przejścia rynku jako wariant konserwatywny, natomiast model wykładniczy jest testowany w ramach analizy wrażliwości.

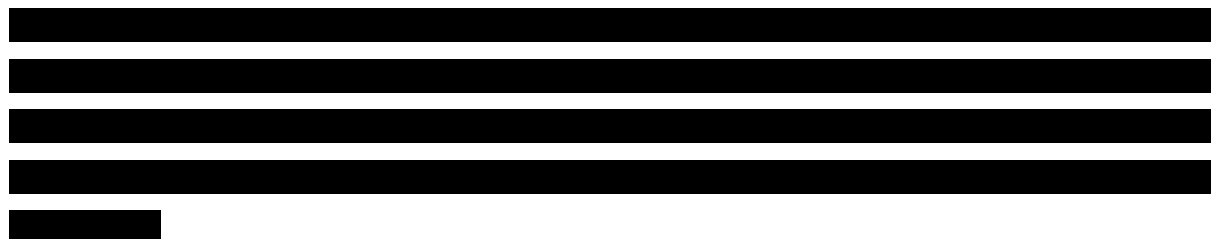


Tabela 10.
Prognoza przejęcia rynku w przypadku wydania decyzji o refundację

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 11.
Liczba chorych, którzy będą stosować lek Humira® w przypadku wydania pozytywnej decyzji o refundację.

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

2.5.5. Redukcja liczby nowych chorych z ciężką aktywnością w scenariuszu nowym

Analizując dane z Protokołów Zespołu Koordynującego ds. Chorób Reumatycznych (patrz rozdział 7.5) stwierdzono, iż liczba chorych na RZS kwalifikujących się co miesiąc do *Programu lekowego* ulega niewielkim wahaniom jednak nie można wyodrębnić wyraźnego trendu wzrostowego lub spadkowego. Średnia (\pm SD) miesięczna liczba pacjentów

zakwalifikowanych do *Programu lekowego* wynosi 59 (\pm 12) chorych, co oznacza, że w przeliczeniu na kwartał daje od 141 do 215 pacjentów. W związku z tym, że lek *Humira*® będzie dostępny dla chorych z umiarkowaną postacią choroby oczekuje się, że liczba pacjentów rozpoczynających leczenie z wysoką aktywnością choroby spadnie. W rozdziale 2.5.4.1 oszacowano, że w chwili rozpoczęcia refundacji populacja chorych z umiarkowaną aktywnością choroby wyniesie od 18 do 22 tys. osób. Ci chorzy w dowolnym momencie mogą doświadczyć wzrostu aktywności choroby i zakwalifikować się do *Programu lekowego*. W celu oszacowania liczby pacjentów przechodzących do Programu lekowego wykorzystano dane z analizy ekonomicznej dotyczące śmiertelności oraz odsetka pacjentów kwalifikujących się do programu lekowego na kwartał.

W pierwszym etapie oszacowano strukturę populacji chorych z umiarkowaną aktywnością choroby względem wieku chorobowego, tzn. przeżytego czasu od rozpoznania choroby. Przy założeniu, że śmiertelność jest stała w czasie możemy odtworzyć strukturę chorych, korzystając ze wzoru:

$$l_t = \frac{S_t}{\sum_{i=1}^{200} S_i}$$

Gdzie:

l_t – odsetek chorych w wieku chorobowym t ,

S_t – prawdopodobieństwo przeżycia t cykli od rozpoznania choroby.

Następnie wyznaczono estymowaną liczbę pacjentów kwalifikujących się do *Programu lekowego* na kwartał z powodu progresji aktywności choroby z umiarkowanej aktywności choroby do wysokiej aktywności choroby (*HDAS*), ze wzoru:

$$HDAS = \sum_{t=1}^{200} MDAS \cdot l_t \cdot u_t$$

Gdzie:

MDAS – liczba chorych z umiarkowaną aktywnością choroby (w wariancie minimalnym, prawdopodobnym i maksymalnym) żyjących na początku horyzontu czasowego analizy.

u_t – prawdopodobieństwo kwalifikacji chorego w wieku chorobowym t do *Programu lekowego*

W tabeli poniżej przedstawiono teoretyczną liczbę pacjentów kwalifikujących się do *Programu lekowego* oraz średnią liczbę pacjentów kwalifikujących się do *Programu lekowego* na kwartał.

Tabela 12.
Liczba pacjentów kwalifikujących się do *Programu lekowego* na kwartał

Populacja	Wariant minimalny	Wariant prawdopodobny	Wariant maksymalny
Chorzy włączeni do programu lekowego	141	178	215
Teoretyczna liczba chorych włączonych z powodu progresji z MDAS do HDAS	140	155	170
Teoretyczna liczba chorych z pierwotnym rozpoznaniem HDAS	2	24	45
Odsetek chorych z rozpoznaniem HDAS	1%	17%	32%

Jak wynika z powyższej tabeli, teoretycznie wyznaczona liczba pacjentów włączanych do Programu lekowego z powodu progresji umiarkowanej aktywności choroby jest zbliżona do przeciętnej kwartalnej liczby pacjentów wynikającej z danych empirycznych, co świadczy o wysokiej wiarygodności obliczeń. Warto także zwrócić uwagę, że niektórzy chorzy mogą zostać rozpoznani z wysoką aktywnością choroby, czyli z pominięciem postaci umiarkowanej, co wyjaśnia różnice pomiędzy teoretyczną a empiryczną liczbą chorych.

Warto także podkreślić, że teoretyczna liczba chorych włączonych z powodu progresji z MDAS do HDAS stanowi ok. 1% populacji pacjentów z umiarkowaną aktywnością choroby. Oznacza to, że aby zmniejszyć liczbę chorych kwalifikujących się do obecnego *Programu lekowego* o 1 wymagane jest zmniejszenie liczby pacjentów z umiarkowaną postacią choroby o 100.

W scenariuszu nowym chorzy z umiarkowaną postacią choroby otrzymają możliwość kwalifikacji do Programu lekowego. W związku z czym liczba pacjentów kwalifikujących się do programu lekowego z powodu progresji do wysokiej aktywności choroby zmniejszy się proporcjonalnie do zmniejszenia liczby pacjentów z umiarkowaną aktywnością choroby.

Uwzględniając udziały technologii wnioskowanej w rynku opisane w rozdziale 2.5.4.3 oszacowano liczbę pacjentów kwalifikujących się do *Programu* lekowego z wysoką aktywnością choroby w poszczególnych cyklach horyzontu czasowego analizy wpływu na budżet.

Tabela 13.

Liczba pacjentów kwalifikujących się do *Programu* lekowego z wysoką aktywnością z powodu progresji choroby w scenariuszu istniejącym i scenariuszu nowym

Lp.	Scenariusz istniejący			Scenariusz nowy		
	2017	2018	2019	2017	2018	2019
1	100	100	100	100	100	100
2	100	100	100	100	100	100
3	100	100	100	100	100	100
4	100	100	100	100	100	100
5	100	100	100	100	100	100
6	100	100	100	100	100	100
7	100	100	100	100	100	100
8	100	100	100	100	100	100

2.6. Analiza kosztów

Kategorie kosztów zaczerpnięto z *Analizy ekonomicznej* [10]. W Analizie ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i wspólnej uwzględniono i oceniano następujące kategorie kosztów bezpośrednich medycznych:

- ⊗ koszty leków biologicznych i konwencjonalnych;
- ⊗ koszty przepisania i podania leku;
- ⊗ koszty diagnostyki i monitorowania;
- ⊗ koszty kwalifikacji do *Programu* lekowego.

Wymienione kategorie kosztowe stanowią całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne.

Pozostałe kategorie kosztów bezpośrednich uznano za nieróżniące zaliczając je do kategorii kosztów wspólnych. Koszty te (jako koszty wspólne dla technologii wnioskowanej i

komparatora) nie mają wpływu na wyniki analizy. Nie były zatem ostatecznie brane pod uwagę w obliczeniach.

2.6.1. Koszt adalimumabu

Obecnie wskazanie refundacyjne adalimumabu obejmuje chorych na RZS z wysoką aktywnością choroby, natomiast nie obejmuje dla chorych na RZS z umiarkowaną aktywnością choroby.

Analiza została przeprowadzona w oparciu o cenę jednostkową adalimumabu określoną na podstawie aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia [24]. Zgodnie z zapisami Ustawy o refundacji wyznaczono cenę zbytu netto, cenę hurtową oraz wysokość limitu finansowania leku biorąc pod uwagę finansowanie w istniejącej grupie limitowej. Ceny leku Humira® przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 14.
Charakterystyka cenowa preparatu Humira® (PLN)

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

CH – cena hurtowa
CZN – cena zbytu netto
UCZ – urzędowa cena zbytu

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

Tabela 15.
Charakterystyka kosztowa preparatu Humira® (PLN) w wersji z RSS

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

2.6.2. Koszt leczenia chorych na RZS „kontynuujących” leczenie

W analizie wpływu na budżet uwzględniono, że populacja chorych, którzy spełnią kryteria kwalifikacji do wnioskowanego *Programu lekowego* składa się z dwóch grup: nowych chorych, którzy spełnią kryteria po wydaniu decyzji refundacyjnej oraz chorych z umiarkowaną aktywnością choroby, którzy obecnie leczą się trzecim lub kolejnym lekiem csDMARDs i spełniają kryteria do leczenia. Pacjentów z drugiej grupy określono mianem „kontynuujących”.

Pacjenci „kontynuujący” w scenariuszu istniejącym będą stosować następujące substancje z grupy csDMARDs:

- ⊗ metotreksat,
- ⊗ sulfasalazyna,
- ⊗ cholorochina,
- ⊗ leflunomid.

Koszt powyższych leków oszacowano w *Analizie ekonomicznej* [10]. Koszt leczenia chorych „kontynuujących” uwzględniony w analizie przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16.
Koszt leczenia chorych „kontynuujących” na kwartał

Substancja	Perspektywa płatnika publicznego (PLN)
Koszt csDMARDs	138,41

2.6.3. Koszty różniące w populacji docelowej

W tabeli poniżej przedstawiono całkowite koszty różniące w wersji z RSS oraz bez RSS w horyzoncie analizy wpływu na budżet oszacowane na podstawie modelu opisanego w analizie ekonomicznej [10].

2.6.4. Koszt leczenia w ramach Programu lekowego chorych z wysoką aktywnością choroby

Chorzy na RZS z wysoką aktywnością choroby mają obecnie możliwość stosowania leków biologicznych w ramach *Programu lekowego*. W wyniku refundacji adalimumabu w analizowanym wskazaniu liczba chorych z wysoką aktywnością włączanych do *Programu lekowego* ulegnie redukcji (patrz rozdział 2.5.5). W związku z powyższym w analizie uwzględniono koszt leczenia chorych z wysoką aktywnością choroby w ramach *Programu lekowego*.

Koszty związane z leczeniem chorych w Programie lekowym oszacowano na podstawie modelu ekonomicznego, opisanego w *Analizie ekonomicznej* [10].

W poniższej tabeli przedstawiono obliczone na podstawie modelu globalnego koszty leczenia jednego pacjenta w cyklu.

Tabela 19.
koszty leczenia jednego pacjenta w cyklu

Cykl	Koszt całkowity na jednego pacjenta	Koszt ADA na jednego pacjenta
1	12211	10856
2	12028	9163
3	11539	9163
4	12179	9163
5	12171	9163
6	3445	1401
7	3012	1676
8	4379	2777

2.6.5. Podsumowanie danych wejściowych

Podsumowanie danych wejściowych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 20.
Dane wejściowe uwzględniane w analizie wpływu na budżet

Parametr	Wartość	Źródło
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Data rozpoczęcia analizy wpływu na budżet	Lipiec 2018	Założenie
Model przejścia rynku	Liniowy	Założenie
Koszty jednostkowe	Tabela 16	<i>Analiza ekonomiczna [10]</i>
Odsetek chorych nigdy nieleczonych w Programie lekowym	90%	<i>Sokka 2009 [31]</i>
Odsetek chorych wcześniej stosujących metotreksat	89%	<i>Sokka 2009</i>
Odsetek chorych po niepowodzeniu terapii co najmniej dwoma csDMARDs	34%	<i>Pope 2013 [26]</i>
Odsetek chorych z umiarkowaną aktywnością	28%	<i>Aletaha 2005 [2]</i>
Odsetek chorych z ciężką aktywnością	25%	<i>Aletaha 2005</i>
Kategorie kosztowe uwzględnione w oszacowaniu zmiany liczby nowych chorych z ciężką aktywnością	Średnia z modelu globalnego i sprawozdania NFZ	<i>Analiza ekonomiczna [10], Sprawozdanie z działalności NFZ za II kwartał 2017 r. [34]</i>

2.7. Wydatki budżetowe w horyzoncie analizy

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

2.7.1. Aktualne wydatki budżetowe

Aktualne wydatki budżetowe, związane z leczeniem chorych oszacowano biorąc pod uwagę populację docelową oszacowaną w rozdziale 2.5.4. Uwzględniono udziały w rynku poszczególnych technologii medycznych oraz koszty ich stosowania analogicznie, jak dla scenariusza istniejącego. Przyjęto, że chorzy mogą rozpocząć leczenie w dowolnym miesiącu bieżącego roku. Oszacowane w ten sposób aktualne wydatki budżetowe (przyjmując rok jako styczeń-grudzień 2017) przedstawiono w tabeli poniżej:

Tabela 21.
Aktualne wydatki budżetowe

Wariant	Wydatki (PLN)
minimalny	27 122 299,48
prawdopodobny	30 248 769,15
maksymalny	33 410 996,25

Obecnie adalimumab nie jest stosowany w analizowanej populacji chorych, natomiast jest on stosowany u chorych z ciężką aktywnością choroby w ramach Programu lekowego. W niniejszej analizie uwzględniono koszt adalimumabu generowany przez chorych w stanie wysokiej/ciężkiej aktywności oraz umiarkowanej aktywności, u których obserwowano wzrost aktywności do ciężkiej z powodu braku możliwości stosowania leków biologicznych. Koszty te zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 22.
Aktualny koszt adalimumabu

Wariant	Wydatki (PLN)
Minimalny	13 347 858,45
Prawdopodobny	14 868 358,76
Maksymalny	16 402 902,77

2.7.2. Prognozowane wydatki budżetowe

Wyniki analizy przedstawiono w uwzględnianym horyzoncie czasowym, z perspektywy płatnika publicznego. Dodatkowo wyniki przedstawiono z uwzględnieniem lub nie instrumentów dzielenia ryzyka (wersja z RSS, wersja bez RSS) oraz w wariantach (minimalny, prawdopodobny, maksymalny).

Tabela 24.
Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS – koszt adalimumabu (PLN)

Kategoria	Leczenie standardowe		Leczenie z adalimumabem		Różnica	
	Wzrost (cm)	Waga (kg)	Wzrost (cm)	Waga (kg)	Wzrost (cm)	Waga (kg)
Grupa 1						
Standardowe	170	70	170	70	0	0
Adalimumab	170	70	170	70	0	0
Różnica	0	0	0	0	0	0
Grupa 2						
Standardowe	175	80	175	80	0	0
Adalimumab	175	80	175	80	0	0
Różnica	0	0	0	0	0	0
Grupa 3						
Standardowe	180	90	180	90	0	0
Adalimumab	180	90	180	90	0	0
Różnica	0	0	0	0	0	0
Grupa 4						
Standardowe	185	100	185	100	0	0
Adalimumab	185	100	185	100	0	0
Różnica	0	0	0	0	0	0

Tabela 25.
Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego bez uwzględnienia RSS – koszt całkowity (PLN)

Tabela 26.
Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego bez uwzględnienia RSS – koszt adalimumabu (PLN)

	2018		2019		2020	
	Wydatki	Przychody	Wydatki	Przychody	Wydatki	Przychody
Wszystkie województwa						
Województwo łódzkie						
Województwo mazowieckie						
Województwo świętokrzyskie						
Województwo łódzkie						
Województwo mazowieckie						
Województwo świętokrzyskie						
Województwo łódzkie						
Województwo mazowieckie						
Województwo świętokrzyskie						
Województwo łódzkie						
Województwo mazowieckie						
Województwo świętokrzyskie						

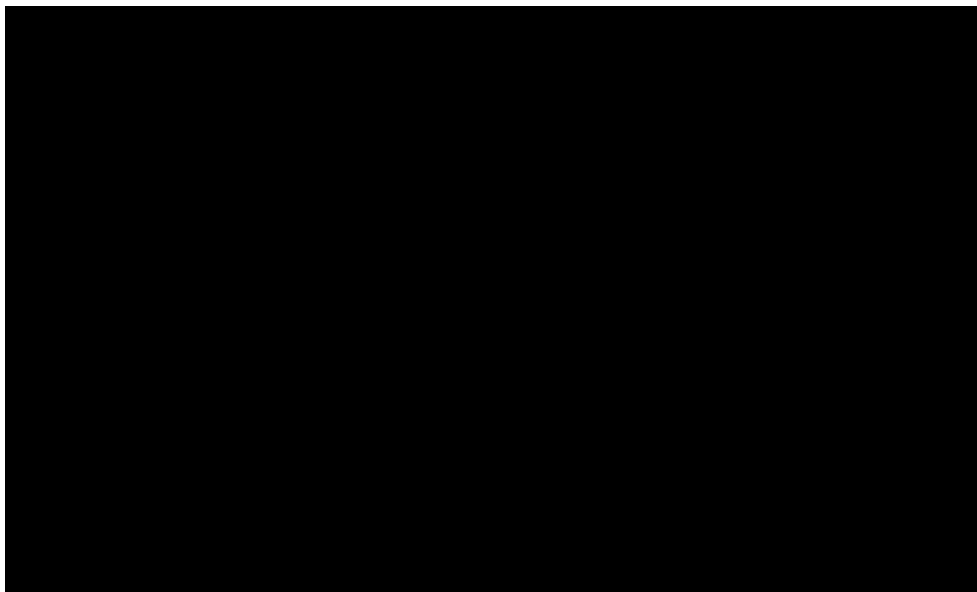
Realizacja scenariusza nowego w porównaniu do sytuacji obecnej spowoduje wzrost wydatków z perspektywy płatnika publicznego w wersji bez RSS w wariacie prawdopodobnym (minimalnym; maksymalnym) [REDACTED]

Inkrementalne wydatki płatnika publicznego związane z refundacją ceny leku *Humira*® w analizowanym wskazaniu wyniosą w wersji bez RSS w wariacie prawdopodobnym (minimalnym; maksymalnym) [REDACTED]

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

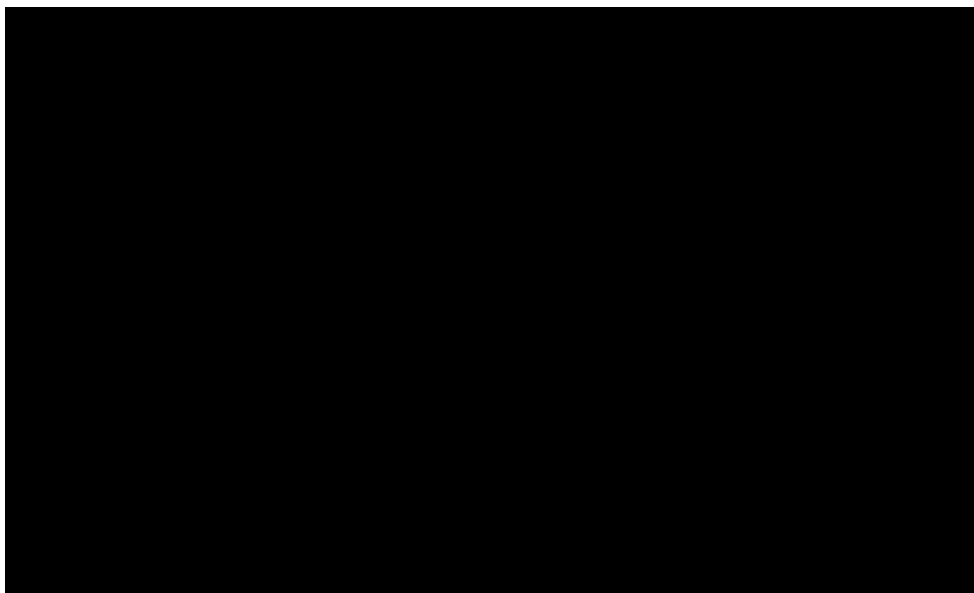
Rysunek 5.

Wyniki analizy wpływu na budżet (całkowite różniące koszty inkrementalne) z perspektywy płatnika publicznego, w wersji bez RSS (PLN)



Rysunek 6.

Wyniki analizy wpływu na budżet (całkowite różniące koszty inkrementalne) z perspektywy płatnika publicznego, w wersji z RSS (PLN)



2.8. Analiza wrażliwości

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

Tabela 27.
Parametry użyte w analizie wrażliwości wraz z zakresem zmienności i źródłem danych

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna)		Źródło
Prognoza liczby chorych kontynuujących leczenie	Trend wykładniczy	alter	Trend liniowy	Założenie
Prawdopodobieństwo niepowodzenia terapii co najmniej dwoma csDMARDs	0,34	min	0,31	Pope 2013 [26]
Prawdopodobieństwo niepowodzenia terapii co najmniej dwoma csDMARDs	0,34	max	0,46	
Koszt leków w perspektywie płatnika publicznego	dane refundacyjne	alter	Obwieszczenie MZ w sprawie wykazu leków refundowanych	Dane refundacyjne [23], Obwieszczenie MZ [24]
Koszt działań niepożądanych	0,00	alter	1000,00	Założenie
Prognoza przejęcia rynku	Trend liniowy	alter	Trend wykładniczy	Założenie
DAS 28 w baseline	4,15	min	3,21	Projekt programu lekowego
DAS 28 w baseline	4,15	max	5,10	Projekt programu lekowego
Odsetek kobiet	71%	min	67%	Jura-Półtorak 2011 [19]
Odsetek kobiet	71%	max	75%	Jura-Półtorak 2011
Kolejność technologii stosowanych w programie lekowym	ADA→CER→TOC→RTX→N.D.	alter	ADA→ETA→TOC→RTX→N.D.	Założenie na podstawie Obwieszczenia MZ w sprawie minimalnych wymagań [29]
Kolejność technologii stosowanych w programie lekowym	ADA→CER→TOC→RTX→N.D.	alter	ADA→INF→TOC→RTX→N.D.	
Kolejność technologii stosowanych w programie	ADA→CER→TOC→RTX→N.D.	alter	ADA→GOL→TOC→RTX→N.D.	

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna)		Źródło
lekowym				
Kolejność technologii stosowanych w programie lekowym	ADA→CER→TOC→RTX→N.D.	alter	ADA→TOC→ETA→RTX→N.D.	
Kolejność technologii stosowanych w programie lekowym	ADA→CER→TOC→RTX→N.D.	alter	ADA→TOC→CER→RTX→N.D.	
Kolejność technologii stosowanych w programie lekowym	ADA→CER→TOC→RTX→N.D.	alter	ADA→TOC→INF→RTX→N.D.	
Kolejność technologii stosowanych w programie lekowym	ADA→CER→TOC→RTX→N.D.	alter	ADA→TOC→GOL→RTX→N.D.	
Kolejność technologii stosowanych w programie lekowym	ADA→CER→TOC→RTX→N.D.	alter	ADA→ETA→INF→TOC→RTX	
Kolejność technologii stosowanych w programie lekowym	ADA→CER→TOC→RTX→N.D.	alter	ADA→ETA→GOL→TOC→RTX	
Kolejność technologii stosowanych w programie lekowym	ADA→CER→TOC→RTX→N.D.	alter	ADA→ETA→CER→TOC→RTX	
Kolejność technologii stosowanych w programie lekowym	ADA→CER→TOC→RTX→N.D.	alter	ADA→INF→ETA→TOC→RTX	
Kolejność technologii stosowanych w programie lekowym	ADA→CER→TOC→RTX→N.D.	alter	ADA→INF→GOL→TOC→RTX	
Kolejność technologii stosowanych w programie lekowym	ADA→CER→TOC→RTX→N.D.	alter	ADA→INF→CER→TOC→RTX	

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna)		Źródło
lekowym				
Kolejność technologii stosowanych w programie lekowym	ADA→CER→TOC→RTX→N.D.	alter	ADA→GOL→ETA→TOC→RTX	
Kolejność technologii stosowanych w programie lekowym	ADA→CER→TOC→RTX→N.D.	alter	ADA→GOL→INF→TOC→RTX	
Kolejność technologii stosowanych w programie lekowym	ADA→CER→TOC→RTX→N.D.	alter	ADA→GOL→CER→TOC→RTX	
Kolejność technologii stosowanych w programie lekowym	ADA→CER→TOC→RTX→N.D.	alter	ADA→CER→ETA→TOC→RTX	
Kolejność technologii stosowanych w programie lekowym	ADA→CER→TOC→RTX→N.D.	alter	ADA→CER→INF→TOC→RTX	
Kolejność technologii stosowanych w programie lekowym	ADA→CER→TOC→RTX→N.D.	alter	ADA→CER→GOL→TOC→RTX	
Efekt zdrowotny ADA+csDMARDs po 3 miesiącach (DAS 28)	-2,52	alter	-1,75	<i>Kennedy 2014 [21], Kleinert 2012 [22]</i>
Efekt zdrowotny ETA+csDMARDs po 3 miesiącach	-1,36	min	-0,33	<i>Chatzidionysiou 2013 [11], Gomez-Reino 2012 [16], Jeffery 2017 [18]</i>
Efekt zdrowotny ETA+csDMARDs po 3 miesiącach	-1,36	max	-2,39	
Efekt zdrowotny TOC+csDMARDs po 3 miesiącach	-2,10	min	-0,60	<i>Isozaki 2016 [17], Ogata 2017 [25]</i>

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna)		Źródło
Efekt zdrowotny TOC+csDMARDs po 3 miesiącach	-2,10	max	-3,60	
Efekt zdrowotny RTX+csDMARDs po 3 miesiącach	-1,59	min	-0,78	<i>Chatzidionysiou 2013, Gomez-Reino 2012, Kekow 2012 [20], Provan 2015 [27], Torrente-Segarra 2015 [33], Finckh 2007 [15]</i>
Efekt zdrowotny RTX+csDMARDs po 3 miesiącach	-1,59	max	-2,40	
Efekt zdrowotny CER+csDMARDs po 3 miesiącach	-1,60	min	-0,40	<i>Schiff 2014 [30]</i>
Efekt zdrowotny CER+csDMARDs po 3 miesiącach	-1,60	max	-2,80	
Efekt zdrowotny csDMARDs po 3 miesiącach	-1,54	min	-0,20	<i>Kennedy 2014</i>
Efekt zdrowotny csDMARDs po 3 miesiącach	-1,54	max	-2,88	
Czas do nawrotu	Rozkład log-normalny	alter	Rozkład Weibulla	Założenie na podstawie dopasowania rozkładów
Czas do nawrotu	Rozkład log-normalny	alter	Rozkład wykładniczy	
Koszt kwalifikacji do Programu lekowego	338,00	min	0,00	<i>Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 114/2017/DGL oraz Nr 62/2017/DSOZ</i>
Koszt kwalifikacji do Programu lekowego	338,00	max	228,00	

Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w poniższej tabeli.

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

3. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Decyzja dotycząca refundacji produktu Humira® (adalimumab) w leczeniu dorosłych chorych na reumatoidalne zapalenie stawów o umiarkowanej aktywności, u których nastąpiło niepowodzenie terapii co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi (w tym po niepowodzeniu terapii metotreksatem w postaci doustnej lub podskórnej), w ramach *Programu lekowego*, nie spowoduje nowych konsekwencji w organizacji udzielania świadczeń zdrowotnych.

W związku z powyższym, w wyniku rozpoczęcia finansowania ocenianej technologii medycznej, nie wystąpi konieczność dodatkowych szkoleń personelu medycznego, czy też tworzenia nowych wytycznych określających sposób podawania leku. Objęcie refundacją technologii wnioskowanej nie będzie zatem mieć istotnego wpływu na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych.

4. Aspekty etyczne i społeczne

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

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

Poniższa tabela (Tabela 30) przedstawia ocenę aspektów społecznych i etycznych dotyczącej stosowania technologii wnioskowanej w omawianym wskazaniu.

Tabela 30.
Aspekty społeczne i etyczne

Warunek	Wartość
Czy i które grupy pacjentów mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej;	Żadne

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

5. Założenia i ograniczenia

Przyjęto, że lek *Humira*® będzie zdobywał rynek w stałym miesięcznym tempie. W analizie wrażliwości testowano wariant wykładniczego przejścia rynku.

Zużycie technologii medycznych oszacowano na podstawie wyników modelu ekonomicznego.

W związku z tym, że adalimumab będzie zgodnie z projektem *Programu lekowego* jedynym lekiem stosowanym w RZS o umiarkowanej aktywności, przyjęto że będzie on zastosowany w pierwszej linii leczenia w *Programie lekowym*.

W scenariuszu nowym przyjęto, że chorzy z umiarkowaną postacią choroby otrzymają możliwość kwalifikacji do Programu lekowego, W związku z czym liczba pacjentów kwalifikujących się do programu lekowego z powodu progresji do wysokiej aktywności choroby zmniejszy się proporcjonalnie do zmniejszenia liczby pacjentów z umiarkowaną aktywnością choroby.

W analizie uwzględniono ponadto, że technologia wnioskowana finansowana będzie w ramach istniejącej grupy limitowej 1050.1, blokery TNF – adalimumab, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 7.1. Podstawę limitu w tej grupie limitowej stanowić będzie lek *Humira*®, roztwór do wstrzykiwań 40 mg, 2 fiol. + 2 strz, który jest obecnie podstawą limitu [24]. Podejście takie jest zgodne z zapisami *Ustawy o refundacji*.

6. Podsumowanie i wnioski końcowe

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

Prognozowana łączna liczba chorych w populacji docelowej wynosi w wariacie prawdopodobnym (minimalnym; maksymalnym) 20,2 tys. (18,2 tys.; 22,2 tys.) chorych w pierwszym roku refundacji i wzrasta do 20,8 tys. (18,8 tys. 22,9 tys.) w drugim roku refundacji. [REDACTED]

Realizacja scenariusza nowego w porównaniu do sytuacji obecnej spowoduje wzrost wydatków z perspektywy płatnika publicznego w wersji bez RSS w wariacie prawdopodobnym (minimalnym; maksymalnym) [REDACTED]

Inkrementalne wydatki płatnika publicznego związane z refundacją ceny leku *Humira*® w analizowanym wskazaniu wyniosą w wersji bez RSS w wariacie prawdopodobnym [REDACTED]

(minimalnym; maksymalnym [REDACTED])

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wzrost ten jest spowodowany wyższym kosztem terapii technologią wnioskowaną, niż koszty terapii aktualnie stosowanych w Polsce. Podkreślić jednak należy, że we wskazaniu, będącym przedmiotem niniejszej analizy brak jest obecnie refundowanych technologii medycznych o udowodnionej skuteczności.

7. Załączniki

7.1. Uzasadnienie finansowania wnioskowanej technologii w ramach istniejącej grupy limitowej

Na podstawie art. 15 *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* należy stwierdzić, że lek *Humira*® jest obecnie refundowany w grupie limitowej 1050.1, blokery TNF – adalimumab [35].

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

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 modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi, takimi jak metotreksat, leflunomid, sulfasalazyna oraz leki antymalaryczne, zgodnie z obowiązującymi</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>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>1. Badania przy pierwszej kwalifikacji do programu:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) czynnik reumatoidalny w surowicy lub aCCP – kiedykolwiek w przeszłości; 2) próba tuberkulinowa lub test Quantiferon; 3) obecność antygenu HBs; 4) przeciwciała anti-HCV, a w przypadku pozytywnego wyniku – oznaczenie PCR HCV metodą ilościową; 5) antygen wirusa HIV (HIV Ag/Ab Combo); 6) RTG klatki piersiowej z opisem (maksymalnie do 6 miesięcy przed kwalifikacją); 7) EKG z opisem. <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

<p>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 umiarkowaną aktywnością choroby (dotyczy wyłącznie terapii adalimumabem), udokumentowaną w trakcie dwóch badań lekarskich w odstępie 1-3 miesięcy. Umiarkowaną aktywność choroby stwierdza się, gdy jest spełnione jedno z poniższych kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> – wartość DAS 28 – większa niż 3,2 ale $\leq 5,1$ albo – wartość DAS – większa niż 2,4 ale $\leq 3,7$ albo – wartość SDAI – większa niż 11 ale ≤ 26 lub <p>c) z innymi postaciami RZS, niezależnie od wartości DAS 28, DAS, SDAI, tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> – z postacią uogólnioną (Zespół Still'a 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)</p>		<p>obojętnochnych;</p> <ol style="list-style-type: none"> 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> <ol style="list-style-type: none"> 1) Monitorowanie terapii inhibitorem TNF alfa lub tocilizumabem - po 90 dniach (± 14 dni) i 180 dniach (± 28 dni) od pierwszego podania substancji czynnej należy wykonać: <ol style="list-style-type: none"> a) morfologię krwi, a w przypadku pacjentów leczonych tocilizumabem - morfologia krwi z rozmazem oraz oznaczeniem bezwzględnej liczby granulocytów obojętnochnych; 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>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 – stwierdzono brak albo utratę odpowiedzi na zastosowane leczenie (zgodnie z definicją zawartą w kryteriach wyłączenia z programu w programach lekowych dotyczących leczenia RZS). <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 		<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>2) Monitorowanie terapii rytuksymabem - po 180 dniach (\pm 28 dni) od pierwszego podania substancji czynnej leku biologicznego należy wykonać:</p> <ul 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 każdym kolejnych 180 dniach (\pm 28 dni) od ponownego podania leku.</p> <p>4. Monitorowanie programu:</p> <ul style="list-style-type: none"> 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ); 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>programach lekowych dotyczących leczenia RZS).</p> <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>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 		<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>zawartą w kryteriach wyłączenia z programu w programach lekowych dotyczących leczenia RZS).</p> <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>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</p>		
---	--	--

<p>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 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:</p> <p>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> <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 18 miesięcy,</p>		
--	--	--

<p>z zastrzeżeniem pkt 5 ppkt 1 w części dotyczącej RZS 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) 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 skuteczności, które zostały określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego oraz rekomendacjach EULAR.</p> <p>4. Kryteria wyłączenia z programu:</p> <p>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 (dotyczy chorych z dużą aktywnością choroby); oraz DAS 28 \leq 3,2, albo DAS \leq 2,4, albo SDAI \leq 11 (dotyczy chorych z miarkowaną aktywnością choroby);</p> <p>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;</p> <p>3) utrata adekwatnej odpowiedzi na leczenie, tj.: stwierdzenie w trakcie dwóch kolejnych wizyt monitorujących zaostrenia tak, że pacjent</p>		
---	--	--

<p>przestaje spełniać kryteria remisji lub niskiej aktywności choroby, jeżeli uzyskanie remisji nie było możliwe;</p> <p>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;</p> <p>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;</p> <p>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 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> <ol style="list-style-type: none"> 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. 2) Nawrót aktywnej choroby stwierdza się gdy, w stosunku do wartości obliczonej w momencie odstawienia substancji czynnej leku biologicznego, nastąpił wzrost wartości: <ol style="list-style-type: none"> a) DAS 28 o więcej niż 1,2, tak że jego wartość jest większa niż 3,2 albo b) DAS o więcej niż 1,2, tak że jego wartość jest większa niż 2,4 albo c) SDAI o więcej niż 5, tak że jego wartość jest większa niż 11. 3) Pacjent jest włączany do ponownego leczenia substancją czynną, której zastosowanie wywołało co najmniej niską aktywność choroby. 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. 		
---	--	--

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

Tabela 31.

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

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
1.	Oszacowanie rocznej liczebności populacji	n/d
1.1.	obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	TAK, rozdział 2.5.
1.2.	docelowej, wskazanej we wniosku	TAK, rozdział 2.5.1
1.3.	w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	TAK, rozdział 2.5.2
1.4.	w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją podwyższeniu ceny	TAK, rozdział 2.5.4
2.	Oszacowanie rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku	TAK, rozdział 2.7.
2.1.	aktualnych	TAK, rozdział 2.7.1.
2.2.	z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje	TAK, rozdział 2.7.1.
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 2.7.
3.1.	z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii	TAK, rozdział 2.7.
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 2.7.
4.1.	z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii,	TAK, rozdział 2.7.
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 2.7.

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
5.1.	z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii	TAK, rozdział 2.7.
6.	Minimalny i maksymalny wariant oszacowania dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	TAK, rozdział 2.7.
8.	Zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań analizy oraz prognoz	TAK, rozdział 2.6.5.
9.	Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań analizy oraz prognoz	TAK, rozdział 5.
9.1.	wyszczególnienie założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu	TAK, rozdział 5.
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 7.1.

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

7.4. Liczba opakowań technologii wnioskowanej

Tabela 32.

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

[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[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 33.

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

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

7.5. Protokoły z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych

W poniższej tabeli przedstawiono dane z protokołów z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych.

Tabela 34.
Prognoza liczby chorych na RZS nigdy nieleczonych w Programie lekowym

Data	protokół	RZIS					MZIS			
		Kwalifikacja pozytywna do Programu lekowego	Liczba chorych odnotowanych w Programie lekowym	W remisji zgodnie z programem zarejestrowano	Status zawieszono pacjenta	Zakończyło leczenie	Liczba chorych odnotowanych w Programie lekowym	W remisji zgodnie z programem zarejestrowano	Status zawieszono pacjenta	Zakończyło leczenie
kwiecień 2014	64	78	4599	580	340	453	864	0	147	123
maj 2014	65	46	4647	603	345	455	875	0	147	124
czerwiec 2014	66	52	4695	611	362	459	885	0	159	125
lipiec 2014	67	72	4747	648	371	459	893	0	159	125
sierpień 2014	68	44	4815	685	401	464	907	0	157	126
wrzesień 2014	69	56	4869	696	431	466	915	0	167	127
październik 2014	70	66	4940	702	444	469	927	0	166	133
listopad 2014	71	56	4994	718	468	471	1006	0	180	191
grudzień 2014	72	76	5057	752	487	474	942	0	195	139
styczeń 2015	73	50	5115	760	517	477	951	0	185	140
luty 2015	74	51	5185	771	528	481	963	0	184	143
marzec 2015	75	75	5250	771	542	481	968	0	179	144
kwiecień 2015	76	61	5332	758	539	483	976	0	181	142
maj 2015	77	78	5379	763	541	482	982	0	177	141
czerwiec 2015	78	71	5440	766	557	482	986	0	182	141
sierpień 2015	79	75	5540	767	568	482	999	0	217	144
sierpień/wrzesień 2015	80	38	5578	775	602	488	1005	0	307	146

Data	protokół	RZIS					MZIS			
		Kwalifikacja pozytywna do Programu lekowego	Liczba chorych odnotowanych w Programie lekowym	W remisji zgodnie z programem zarejestrowano	Status zawieszono pacjenta	Zakończyło leczenie	Liczba chorych odnotowanych w Programie lekowym	W remisji zgodnie z programem zarejestrowano	Status zawieszono pacjenta	Zakończyło leczenie
wrzesień 2015	81	50	5627	750	612	484	1012	0	317	151
październik 2015	82	64	5667	742	628	484	1016	0	327	151
listopad 2015	83	43	5726	751	621	487	1029	0	323	158
grudzień 2015	84	70	5777	757	632	487	1034	0	316	161
styczeń 2016	85	45	5827	739	639	489	1041	0	311	165
luty 2016	86	50	5897	746	631	489	1046	0	302	168
marzec 2016	87	63	5941	758	635	787	1048	0	304	172
kwiecień 2016	88	51	6010	774	643	488	1058	0	300	172
maj 2016	89	71	6079	775	659	489	1071	0	299	173
czerwiec 2016	90	68	6133	800	670	491	1076	0	306	174
sierpień 16	91	51	6213	811	677	494	1083	0	314	175
wrzesień 2016	92	61	6270	813	691	494	1091	0	307	176
wrzesień 2016	93	61	6313	808	693	494	1099	0	306	178
październik 2016	94	61	6380	806	697	495	1111	0	307	178
listopad 2016	95	71	6437	802	693	495	1120	0	310	180
grudzień 2016	96	77	6487	799	670	492	1127	0	307	185
styczeń 2017	97	36	6538	779	657	492	1143	0	306	201
luty 2017	98	41	6615	762	639	491	1161	0	309	205
marzec 2017	99	75	6665	767	628	492	1172	0	306	209
kwiecień 2017	100	46	6714	757	622	495	1189	0	310	209

Data	protokół	RZIS					MZIS			
		Kwalifikacja pozytywna do Programu lekowego	Liczba chorych odnotowanych w Programie lekowym	W remisji zgodnie z programem zarejestrowano	Status zawieszono pacjenta	Zakończyło leczenie	Liczba chorych odnotowanych w Programie lekowym	W remisji zgodnie z programem zarejestrowano	Status zawieszono pacjenta	Zakończyło leczenie
maj 17	101	65	6769	756	621	493	1206	0	311	213
lipiec 17	102	63	6862	756	621	491	1247	0	309	216
sierpień 2017	103	50	6930	756	620	492	1260	0	307	217

8. Spis tabel

Tabela 1. Oczekiwane zmiany w populacji chorych na RZS spowodowane wydaniem decyzji o refundacji leku Humira® w analizowanym wskazaniu	14
Tabela 2. Liczba chorych stanowiąca populację u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana	16
Tabela 3. Podział populacji docelowej ze względu na moment rozpoczęcia leczenia	19
Tabela 4. Prognoza liczby chorych na RZS na poszczególnych etapach szacowania populacji docelowej	22
Tabela 5. Oszacowanie populacji docelowej w wariancie prawdopodobnym, minimalnym i maksymalnym.	23
Tabela 6. Oszacowanie liczebności populacji docelowej w wariancie prawdopodobnym, minimalnym i maksymalnym na pierwszy dzień refundacji	23
Tabela 7. Oszacowana liczba nowych chorych na RZS na rok w wariancie prawdopodobnym, minimalnym i maksymalnym.....	24
Tabela 8. Oszacowana liczba nowych chorych na RZS w cyklu w wariancie prawdopodobnym, minimalnym i maksymalnym.....	24
Tabela 9. Udział chorych leczonych w programie B.33. w stosunku do wszystkich chorych z ciężką postacią choroby	25
Tabela 10. Prognoza przejścia rynku w przypadku wydania decyzji o refundację.....	26
Tabela 11. Liczba chorych, którzy będą stosować lek Humira® w przypadku wydania pozytywnej decyzji o refundację.	27
Tabela 12. Liczba pacjentów kwalifikujących się do <i>Programu lekowego</i> na kwartał	29
Tabela 13. Liczba pacjentów kwalifikujących się do <i>Programu lekowego</i> z wysoką aktywnością z powodu progresji choroby w scenariuszu istniejącym i scenariuszu nowym.....	30
Tabela 14. Charakterystyka cenowa preparatu Humira® (PLN)	31
Tabela 15. Charakterystyka kosztowa preparatu Humira® (PLN) w wersji z RSS	31
Tabela 16. Koszt leczenia chorych „kontynuujących” na kwartał	32
Tabela 17. Koszty w grupie „nowych” chorych na RZS z umiarkowaną aktywnością choroby	33

Tabela 18. Koszty w grupie „kontynuujących” chorych na RZS z umiarkowaną aktywnością choroby	34
Tabela 19. koszty leczenia jednego pacjenta w cyklu	35
Tabela 20. Dane wejściowe uwzględniane w analizie wpływu na budżet.....	36
Tabela 21. Aktualne wydatki budżetowe.....	37
Tabela 22. Aktualny koszt adalimumabu	37
Tabela 23. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS – koszt całkowity (PLN).....	38
Tabela 24. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS – koszt adalimumabu (PLN).....	39
Tabela 25. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego bez uwzględnienia RSS – koszt całkowity (PLN)	40
Tabela 26. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego bez uwzględnienia RSS – koszt adalimumabu (PLN).....	41
Tabela 27. Parametry użyte w analizie wrażliwości wraz z zakresem zmienności i źródłem danych	44
Tabela 28. Wyniki analizy wrażliwości w wariancie prawdopodobnym z perspektywy płatnika publicznego w wersji z RSS	49
Tabela 29. Wyniki analizy wrażliwości w wariancie prawdopodobnym z perspektywy płatnika publicznego w wersji bez RSS	51
Tabela 30. Aspekty społeczne i etyczne.....	54
Tabela 31. Check-lista zgodności analizy wpływu na system ochrony zdrowia z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	69
Tabela 32. Określenie miesięcznej wielkości dostaw technologii wnioskowanej w przypadku objęcia refundacją, wyrażonej w liczbie opakowań leku	71
Tabela 33. Określenie rocznej wielkości dostaw technologii wnioskowanej w przypadku objęcia refundacją, wyrażonej w liczbie opakowań leku	71
Tabela 34. Prognoza liczby chorych na RZS nigdy nieleczonych w Programie lekowym.....	73

9. Spis rysunków

Rysunek 1. Możliwe scenariusze brane pod uwagę w analizie wpływu na budżet	15
Rysunek 2. Oszacowanie populacji docelowej	19
Rysunek 3. Prognoza liczby chorych na RZS	20
Rysunek 4. Prognoza udziałów Programu lekowego B.33. w populacji chorych na RZS z DAS28>5,1.....	26
Rysunek 5. Wyniki analizy wpływu na budżet (całkowite różniące koszty inkrementalne) z perspektywy płatnika publicznego, w wersji bez RSS (PLN).....	42
Rysunek 6. Wyniki analizy wpływu na budżet (całkowite różniące koszty inkrementalne) z perspektywy płatnika publicznego, w wersji z RSS (PLN)	43

10. Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych I Taryfikacji, *Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego RoActemra (tocilizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)”*, Analiza weryfikacyjna, nr: OT.4351.12.2017
 2. Aletaha D., Ward M.M., Machold P.K., i in., *Remission and Active Disease in Rheumatoid Arthritis*, American College of Rheumatology 2005, DOI 10.1002/art.21235.
 3. 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)
 4. 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)
 5. Analiza Weryfikacyjna Agencji dla leku Otezla
http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/167/AWA/167_168_AWA_OT_4350_15_OTEZLA_%C5%81ZS_2016.10.14.pdf (Data dostępu 21.12.2017)
 6. 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)
 7. 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)
 8. Barisani--Asenbauer T. i in., *Uveitis - a rare disease often associated with systemic diseases and infections- a systematic review of 2619 patients*, Orphanet Journal of Rare Diseases 2012, <https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/1750-1172-7-57> (data dostępu: 27.07.2016r.)
 9. Bednarek A., *Ocena efektów leczenia leflunomidem chorych na reumatoidalne zapalenie stawów*, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego, Poznań 2011
-

10. ██████████ *Humira® (adalimumab) w leczeniu dorosłych chorych na reumatoidalne zapalenie stawów o umiarkowanej aktywności, u których nastąpiło niepowodzenie terapii co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi (w tym po niepowodzeniu terapii metotreksatem w postaci doustnej lub podskórnej) – analiza ekonomiczna.*
11. Chatzidionysiou K., Vollenhoven RF., *Rituximab versus anti-TNF in patients who previously failed one TNF inhibitor in an observational cohort*, Scand J Rheumatol 2013;42:190–195.
12. Dai C., Liu W-X, Jiang M., Sun M-J; *Mucosal Healing Did Not Predict Sustained Clinical Remission in Patients with IBD after Discontinuation of One-Year Infliximab Therapy*; PLoS ONE 2014, 9 (10): e110797
13. Dane od Zamawiającego
14. 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)
15. Finckh A., Ciurea A., Brulhart L., i in., *B Cell Depletion May Be More Effective Than Switching to an Alternative Anti-Tumor Necrosis Factor Agent in Rheumatoid Arthritis Patients With Inadequate Response to Anti-Tumor Necrosis Factor Agents*, American College of Rheumatology 2007 DOI 10.1002/art.22520.
16. Gomez-Reino J.J., Maneiro R.J., Ruiz J., i in., *Comparative effectiveness of switching to alternative tumour necrosis factor (TNF) antagonists versus switching to rituximab in patients with rheumatoid arthritis who failed previous TNF antagonists: the MIRAR Study*, Ann Rheum Dis 2012;71:1861–1864.
17. Isozaki T., Nishimi S., Nishimi A., i in., *A disintegrin and metalloproteinase (ADAM)-10 as a predictive factor for tocilizumab effectiveness in rheumatoid arthritis*, Modern Rheumatology, DOI: 10.1080/14397595.2016.1256025.
18. Jeffery L., Fisk L.H., Cadler C.P., i in., *Plasma Levels of Eicosapentaenoic Acid Are Associated with Anti-TNF Responsiveness in Rheumatoid Arthritis and Inhibit the Etanercept-driven Rise in Th17 Cell Differentiation in Vitro*, The Journal of Rheumatology 2017; 44:5.

19. Jura-Półtorak A., Olczyk K., *Diagnostyka i ocena aktywności reumatoidalnego zapalenia stawów*, Journal of Laboratory Diagnostics 2011, 47(4), 431-438.
20. Kekow J., Muller-Ladner U., Schulze-Koops H., *Rituximab is more effective than second anti-TNF therapy in rheumatoid arthritis patients and previous TNF α blocker failure*, Biologics: Targets and Therapy 2012;6 191–199.
21. Kennedy W.P., Simon A.J., Offutt C., i in., *Efficacy and safety of pateclizumab (anti-lymphotoxin- α) compared to adalimumab in rheumatoid arthritis: a head-to-head phase 2 randomized controlled study (The ALTARA Study)*, Arthritis Research & Therapy 2014, 16:467.
22. Kleinert S., Tony H.P., Krause A., i in., *Impact of patient and disease characteristics on therapeutic success during adalimumab treatment of patients with rheumatoid arthritis: data from a German noninterventional observational study*, Rheumatol Int 2012 32:2759–2767.
23. NFZ, Komunikat DGL - Wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii (styczeń – wrzesień 2017), <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7086.html>
24. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z 21 grudnia 2017 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 02.01.2018).
25. Ogata A., Tanaka Y., Ishii T., i in., *A randomized, double-blind, parallel-group, phase III study of shortening the dosing interval of subcutaneous tocilizumab monotherapy in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to subcutaneous tocilizumab every other week: Results of the 12-week doubleblind period*, Modern Rheumatology, 2017. <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14397595.2017.1332507>.
26. Pope E. J., Haraoui B., Rampakakis E., i in., *Treating to a Target in Established Active Rheumatoid Arthritis Patients Receiving a Tumor Necrosis Factor Inhibitor: Results From a Real-World Cluster-Randomized Adalimumab Trial*, American College of Rheumatology 2013, DOI 10.1002/acr.22010.
27. Provan A.S., Berg J.I., Hammer B.H., i in., *The Impact of Newer Biological Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs on Cardiovascular Risk Factors: A 12-Month*

-
- Longitudinal Study in Rheumatoid Arthritis Patients Treated with Rituximab, Abatacept and Tocilizumab*, PLoS ONE 10(6): e0130709. doi:10.1371/journal.pone.0130709.
28. 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)
29. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu, http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/rozp_urzcen_03042012.pdf
30. Schiff H., Kempis. J., Goldblum R., i in., *Rheumatoid arthritis secondary non-responders to TNF can attain an efficacious and safe response by switching to certolizumab pegol: a phase IV, randomised, multicentre, double-blind, 12-weekstudy, followed by a 12-week open-label phase*, Ann Rheum Dis 2014;73:2174–2177.
31. Sokka T., Kautiainen H., Pincus T., i in., *Disparities in rheumatoid arthritis disease activity according to gross domestic product in 25 countries in the QUEST–RA database*, Ann Rheum Dis 2009;68:1666–1672.
32. Strona internetowa:
http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?showdescription=yes&code=L04AB04 (data dostępu: 21.07.2016r.)
33. Torrente-Segarra V., Pereira A., Morla R., i in., *VARIAR Study: Assessment of Short-term Efficacy and Safety of Rituximab Compared to an Tumor Necrosis Factor Alpha Antagonists as Second-line Drug Therapy in Patients With Rheumatoid Arthritis Refractory to a First Tumor Necrosis Factor Alpha Antagonist*, Reumatol Clin. 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2015.11.019>
34. Uchwała nr 18/2017/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 14 września 2017 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2017 r. <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-182017iii,6424.html>
-

-
35. 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.)
 36. Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. Nr. 210, poz. 2135, z poz. zm.)
-