

Golimumab (Simponi®) w leczeniu młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów

Analiza wpływu na budżet

Warszawa, 2017

Autorzy

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

Wkład pracy:

[REDACTED]: koncepcja analizy, zbieranie danych wejściowych do analizy, opracowanie kalkulatora, analiza danych, raport końcowy, formułowanie wniosków,

[REDACTED]: koncepcja analizy, zbieranie danych wejściowych do analizy, kontrola dokumentu oraz kalkulatora,

[REDACTED]: koncepcja analizy, kontrola wszystkich etapów,

[REDACTED]: kontrola wszystkich etapów

Konflikt interesów

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez MSD Polska Sp. z o.o.

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K.

ul. Mickiewicza 63

01-625 Warszawa

tel./ fax +48 22 468 05 34

kontakt@healthquest.pl

<http://www.healthquest.pl>

Zamawiający

MSD Polska Sp. z o.o.

ul. Chłodna 51,

00-867 Warszawa

tel. +48 22 549 51 00

fax. +48 22 549 51 01

e-mail: msdpolska@merc.com

Spis treści

Spis treści	2
Wykaz skrótów i akronimów	4
Streszczenie	5
1 Cel analizy	7
2 Metodyka	8
2.1 Populacja	8
2.1.1 Szacowanie liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	8
2.1.2 Szacowanie liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku	10
2.1.2.1 Charakterystyka pacjentów.....	10
2.1.2.1.1 Dane antropometryczne.....	10
2.1.2.1.2 Rozkład wieku pacjentów z NZS leczonych w programie lekowym B.33.....	13
2.1.2.2 Liczebność populacji.....	15
2.1.3 Szacowanie liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana ...	19
2.1.4 Szacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją	21
2.1.5 Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji	21
2.2 Perspektywa analizy	22
2.3 Horyzont czasowy analizy	22
2.4 Analizowane koszty	22
2.4.1 Koszt wnioskowanego leku	23
2.4.1.1 Uzasadnienie kategorii odpłatności i kwalifikacji do grupy limitowej wnioskowanego leku..	23
2.4.1.2 Opis schematu podziału ryzyka (RSS).....	24
2.4.1.3 Koszt golimumabu (Simponi®)	24
2.4.2 Koszt technologii opcjonalnych.....	25
2.4.2.1 Koszt leków	25
2.4.2.2 Dawkowanie.....	27
2.4.2.2.1 Adalimumab.....	27
2.4.2.2.2 Etanercept	27
2.4.2.2.3 Tocilizumab.....	28
2.4.3 Koszt podania leków biologicznych.....	29
2.4.4 Koszty leczenia w programie lekowym	30
2.4.4.1 Koszt kwalifikacji do programu lekowego	30
2.4.4.2 Koszt diagnostyki w programie lekowym.....	30
2.4.5 Koszt metotreksatu.....	31
2.5 Scenariusze analizy	32
2.5.1 Scenariusz istniejący.....	32

2.5.2	Scenariusze nowe.....	32
2.6	Analiza wrażliwości	33
2.6.1	A1 - oszacowanie dawek leków na podstawie rozkładu masy i wzrostu pacjentów z siatek IMiD.....	33
2.6.2	A2 - odsetek podań ambulatoryjnych GOLI, ADA i ETA równy 50% i odsetek podań szpitalnych TOCI równy 50%	35
2.6.3	A3 - etanercept w dawce 0,4 mg/kg m.c. stosowany u 100% pacjentów	35
2.6.4	A4 - ceny komparatorów z Obwieszczenia MZ	35
2.7	Podsumowanie tabelaryczne założeń	37
3	Wyniki.....	39
3.1	Szacowanie aktualnych rocznych wydatków NFZ	39
3.2	Wariant najbardziej prawdopodobny	40
3.3	Wariant minimalny	42
3.4	Wariant maksymalny	44
3.5	Analiza wrażliwości	46
4	Ograniczenia i dyskusja	49
5	Aspekty etyczne, społeczne, prawne, wpływ na organizację udzielania świadczeń	51
6	Wnioski.....	53
7	Aneks	54
7.1	Treść programu lekowego	54
7.2	Rozkład masy ciała, wzrostu i powierzchni ciała w zależności od wieku u dzieci i młodzieży z populacji docelowej na podstawie z siatek centylogowych IMiD	72
7.3	Opis modelu	73
7.4	Zgodność z minimalnymi wymaganiami	74
	Spis rysunków.....	76
	Spis tabel	77
	Bibliografia	80

Wykaz skrótów i akronimów

ADA	adalimumab
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AWA	analiza weryfikacyjna
BIA	analiza wpływu na budżet (ang. <i>budget impact analysis</i>)
BSA	powierzchnia ciała (ang. <i>body surface area</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
ETA	etanercept
EULAR	Europejska Liga do Walki z Reumatyzmem (ang. <i>European League against Rheumatism</i>)
GOLI	golimumab
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
IMiD	Instytut Matki i Dziecka
ŁZS	łuszczycowe zapalenie stawów
MZS	młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów
MTX	metotreksat
MZ	Minister Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OLAF	ogólnopolski projekt „Opracowanie norm ciśnienia tętniczego dla populacji dzieci i młodzieży w Polsce”
PICO	schemat: populacja, interwencja, komparator, miara efektów (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome</i>)
PL	program lekowy
RSS	instrument podziału ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)
RZS	reumatoidalne zapalenie stawów
SpA	spondyloartropatia
TOCI	tocilizumab
WZJG	wrzodziejące zapalenie jelita grubego
ZK	Zespół Koordynacyjny ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych
ZZSK	zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Streszczenie

Cel pracy

Celem analizy była ocena obciążeń budżetowych Narodowego Funduszu Zdrowia związanych z finansowaniem ze środków publicznych preparatu Simponi® w ramach programu lekowego w leczeniu wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów u dzieci o masie ciała powyżej 40 kg, u których stwierdzono niedostateczną odpowiedź na wcześniejsze leczenie metotreksatem. Analizę kosztów terapii lekiem Simponi® przeprowadzono na tle kosztów terapii lekami aktualnie finansowanymi w ramach programu lekowego leczenia MZS (PL B.33) tj. adalimumabem, etanerceptem i tocilizumabem.

Metody

Ze względu na wnioskowaną refundację produktu leczniczego Simponi® w ramach programu lekowego oraz brak dopłat pacjentów do analizowanych technologii medycznych finansowanych w ramach PL B.33, analizę przeprowadzono jedynie z perspektywy płatnika publicznego, tj. NFZ w horyzoncie dwóch kolejnych lat. W analizie wpływu na budżet uwzględniono bezpośrednio koszty medyczne różnicujące porównywane terapie, czyli koszty związane z nabyciem i podaniem leków. W analizie nie uwzględniono kosztów kwalifikacji i diagnostyki w programie lekowym, kosztów zdarzeń niepożądanych oraz kosztów towarzyszącej terapii metotreksatem, gdyż koszty te nie różnicują analizowanych interwencji. Koszty terapii szacowano w oparciu o ceny z Obwieszczenia MZ z dnia 27 czerwca 2017 r. oraz dane z komunikatu DGL z 21 lipca 2017 r. (dane za kwiecień 2017).

Analizowano następujące scenariusze: istniejący, w którym brak jest refundacji preparatu Simponi® oraz scenariusz nowy - po wprowadzeniu preparatu Simponi® do refundacji w ramach wnioskowanego programu lekowego w leczeniu populacji pacjentów z MZS. Rozważano 3 warianty scenariuszy: podstawowy (najbardziej prawdopodobny), minimalny oraz maksymalny.

Obliczenia dotyczące liczebności populacji oparto o dane raportowane w protokołach z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych. Warianty podstawowy, minimalny i maksymalny zbudowano uwzględniając niepewność związaną z oszacowaniem wielkości populacji dotyczącą rozkładu wieku i masy ciała w populacji. W wariantach podstawowym i minimalnym populację docelową oszacowano na [redacted] w I roku [redacted] w II roku refundacji, w wariantach minimalnym i maksymalnym odpowiednio [redacted] pacjentów, natomiast w wariantach maksymalnym [redacted].

W scenariuszu istniejącym przyjęto (na podstawie danych z uchwały Rady NFZ w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2016), iż proporcje pacjentów leczonych adalimumabem, etanerceptem i tocilizumabem w PL B.33 (RZS i MZS) odpowiadają proporcjom pacjentów leczonych wymienionymi lekami we wskazaniu MZS, tj. adalimumabem leczonych jest 34,6%, etanerceptem 37,8%, a tocilizumabem 27,6% chorych z MZS. W scenariuszu nowym przyjęto, iż golimumabem leczonych będzie w pierwszym roku refundacji [redacted] pacjentów z populacji docelowej, natomiast w drugim roku refundacji [redacted] pacjentów. [redacted]

Wyniki

W analizie z uwzględnieniem zaproponowanego przez Zleceniodawcę instrumentu podziału ryzyka dla **scenariusza najbardziej prawdopodobnego**, całkowity koszt leczenia (koszt leków i podań) wyniesie [redacted] odpowiednio w I i II roku refundacji, przy czym koszty leków w PL wyniosą odpowiednio [redacted], w tym koszty preparatu Simponi® [redacted]. Analiza inkrementalna wskazuje na możliwe obniżenie wydatków NFZ o [redacted] w I roku oraz [redacted] w II roku refundacji preparatu Simponi® w MZS. Wydatki NFZ na leki biologiczne wzrosną o [redacted] i

██████████ odpowiednio w I i II roku analizy. Redukcji ulegną natomiast wydatki NFZ związane z podawaniem leków (spadek o ██████████ w I roku i o ██████████ w II roku).

Dla **scenariusza minimalnego**, oszczędności dla budżetu NFZ wynikające z wprowadzenia finansowania preparatu Simponi® w analizowanym wskazaniu wyniosą ██████████ w I roku i ██████████ w II roku refundacji, natomiast dla **scenariusza maksymalnego** odpowiednio ██████████ i ██████████

Wnioski

Niniejsza analiza wpływu na budżet wykazała, iż wprowadzenie refundacji preparatu Simponi® w ramach programu lekowego w leczeniu dzieci o masie ciała powyżej 40 kg z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów, u których stwierdzono niedostateczną odpowiedź na wcześniejsze leczenie metotreksatem, będzie wiązało się z ██████████ NFZ, przy cenie preparatu Simponi® uwzględniającej zaproponowany przez Wnioskodawcę instrument podziału ryzyka, zarówno w wariantcie podstawowym, jak i wariantach minimalnym i maksymalnym analizy.

Pozytywna decyzja refundacyjna zapewni pacjentom z MZS dostęp do alternatywnej opcji terapeutycznej, a przyjęcie zaproponowanego instrumentu podziału ryzyka pozwoli na racjonalne ograniczenie wydatków NFZ.

1 Cel analizy

Celem analizy jest oszacowanie obciążeń budżetowych płatnika publicznego związanych z refundacją preparatu Simponi® (golimumab) w ramach programu lekowego w leczeniu dzieci o masie ciała powyżej 40 kg z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów (MZS), u których stwierdzono niedostateczną odpowiedź na wcześniejsze leczenie metotreksatem (PL B.33). Analizę kosztów terapii golimumabem przeprowadzono na tle kosztów terapii lekami finansowanymi w ramach aktualnego programu lekowego leczenia młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym – adalimumabem, etanerceptem i tocilizumabem.

W Tab. 1 przedstawiono problem decyzyjny analizy wpływu na budżet z uwzględnieniem schematu PICO.

Tab. 1. Problem decyzyjny analizy wpływu na budżet z uwzględnieniem schematu PICO.

Populacja (P)	dzieci o masie ciała powyżej 40 kg z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów (MZS), u których stwierdzono niedostateczną odpowiedź na wcześniejsze leczenie metotreksatem
Interwencja (I)	golimumab (Simponi®) stosowany zgodnie z ChPL
Komparator (C)	<ul style="list-style-type: none"> • adalimumab, • etanercept, • tocilizumab stosowane zgodnie z zapisami programu lekowego „Leczenie RZS i MZS o przebiegu agresywnym”
Efekty (O)	<ul style="list-style-type: none"> • bezpośrednie koszty związane z wprowadzeniem preparatu na listę leków refundowanych w ramach programu lekowego, • wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych, • aspekty etyczne i społeczne
Perspektywa analizy	perspektywa płatnika publicznego
Horyzont czasowy analizy	2 lata
Porównywane scenariusze	scenariusz istniejący: aktualnie realizowany scenariusz nowy: po wprowadzeniu refundacji preparatu Simponi® we wnioskowanym wskazaniu

2 Metodyka

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

- rocznej liczebności populacji;
- rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (zwana dalej ustawą refundacyjną);
- aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje;
- dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, w tym minimalnych i maksymalnych wariantów dla tego oszacowania;
- ilościowej prognozy rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy refundacyjnej;
- ilościowej prognozy rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy refundacyjnej.

W analizie zdefiniowano scenariusz istniejący oraz scenariusze nowe: najbardziej prawdopodobny oraz minimalny i maksymalny (rozdział 2.5).

2.1 Populacja

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

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, produkt leczniczy Simponi® (golimumab) zarejestrowany jest w:

- reumatoidalnym zapaleniu stawów (RZS) – w skojarzeniu z metotreksatem (MTX) w leczeniu dorosłych pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy uzyskali niewystarczającą odpowiedź na leczenie lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby, w tym MTX oraz u dorosłych pacjentów z ciężkim progresywnym reumatoidalnym zapaleniem stawów, którzy nie byli wcześniej leczeni MTX,
- młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów (MIZS) – w skojarzeniu z MTX w leczeniu wielostawowego idiopatycznego zapalenia stawów u dzieci o masie ciała co najmniej 40 kg, u których stwierdzono niedostateczną odpowiedź na wcześniejsze leczenie MTX,
- łuszczycowym zapaleniem stawów (ŁZS) – w monoterapii lub w skojarzeniu z MTX w leczeniu aktywnej i postępującej postaci łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych, kiedy odpowiedź na poprzednie leczenie lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby było niewystarczające,
- spondyloartropatii osiowej (SpA) – w leczeniu ciężkiej, czynnej postaci zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) u dorosłych pacjentów, którzy niewystarczająco zareagowali na konwencjonalne leczenie oraz w leczeniu osób dorosłych z ciężką, czynną postacią osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych z obiektywnymi objawami stanu zapalnego, na co wskazuje podwyższone stężenie białka C-reaktywnego i/lub wyniki badań obrazowych MRI, u których wystąpiła nieadekwatna odpowiedź, albo które nie tolerują niesteroidowych leków przeciwzapalnych,
- wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) – w leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej czynnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dorosłych pacjentów, którzy niedostatecznie reagują na leczenie standardowe, w tym leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną lub azatiopryną, lub którzy źle tolerowali leczenie, lub u których były przeciwwskazania do takiego leczenia (ChPL Simponi®).

Populację chorych na RZS, MIZS, ŁZS i ZZSK, u których wnioskowana technologia może być zastosowana oszacowano w oparciu o najbardziej aktualny protokół z posiedzenia Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych z 24 maja 2017 roku (Protokół nr 100 ZK). W protokole wskazano liczbę pacjentów odnotowanych w poszczególnych programach lekowych leczenia biologicznego. Wskazano, iż łącznie odnotowano 12 742 pacjentów, w tym 6 714 pacjentów w RZS, 1 189 pacjentów w MIZS, 3 262 pacjentów w ZZSK oraz 1 577 pacjentów w ŁZS. Podano także, iż liczba chorych aktywnie leczonych lekami biologicznymi wynosi 7 620. Oszacowanie liczebności populacji chorych, u których golimumab może być zastosowany oparto o liczbę odnotowanych pacjentów.

Populację chorych z czynną postacią osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych z obiektywnymi objawami stanu zapalnego oszacowano na podstawie danych z analizy weryfikacyjnej certolizumabu. W AWA wskazano, iż populacja pacjentów ze spondyloartropatią osiową bez zmian radiologicznych jest dwukrotnie większa niż populacja chorych z ZZSK (AWA certolizumab w SpA 2016), a więc zgodnie z przedstawionymi powyżej danymi dotyczącymi ZZSK wynosi 6 298 osób.

Poza RZS, MIZS, ŁZS i SpA golimumab wskazany jest także w leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Dokładne dane na temat epidemiologii

WZJG w Polsce nie są znane. Zgodnie z opinią ekspertów klinicznych przedstawioną w analizie weryfikacyjnej AOTMiT dla adalimumabu stosowanego w leczeniu WZJG, liczba pacjentów z postacią umiarkowaną do ciężkiej WZJG wynosi 500-600 (AWA adalimumab w WZJG 2015). Na potrzeby oszacowania liczebności populacji chorych z WZJG, u których golimumab może być zastosowany przyjęto średnią z wartości podanych przez ekspertów (550 pacjentów).

Na podstawie danych przedstawionych powyżej obliczono, iż populacja, w której wnioskowana technologia może być zastosowana wynosi 19 590 chorych (Tab. 2).

Tab. 2. Liczebności populacji obejmujące wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana.

Wskazanie	Liczebność populacji	Źródło
Reumatoidalne zapalenie stawów	6 714	Protokół nr 100 ZK
Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów	1 189	Protokół nr 100 ZK
Łuszczycowe zapalenie stawów	1 577	Protokół nr 100 ZK
ZZSK	3 262	Protokół nr 100 ZK
Spondyloartropatia osiowa bez zmian radiologicznych	6 298	Protokół nr 100 ZK oraz AWA certolizumab w SpA 2016
Wrzodziejące zapalenie jelita grubego	550	opinia eksperta (AWA adalimumab w WZJG 2015)
RAZEM	19 590	

2.1.2 Szacowanie liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku

2.1.2.1 Charakterystyka pacjentów

Analizowaną populację stanowią dzieci o masie ciała co najmniej 40 kg z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów, u których stwierdzono niedostateczną odpowiedź na wcześniejsze leczenie metotreksatem. Zgodnie z zapisami programu lekowego (aneks 7.1) do programu B.33 „Leczenie RZS i MZS o przebiegu agresywnym” kwalifikowane są dzieci od 2 roku życia (do terapii adalimumabem lub tocilizumabem) albo od 4 roku życia (do terapii etanerceptem). Leczenie w programie w przypadku pacjentów, którzy ukończyli 18 rok życia w trakcie trwania terapii, można kontynuować w pediatrycznym ośrodku realizującym program lekowy dotyczący leczenia MZS do czasu jej ukończenia, jednak nie dłużej niż do ukończenia 20 roku życia. Tym samym w przypadku objęcia refundacją golimumabu we wnioskowanym wskazaniu w ramach programu lekowego B.33 lek Simponi® będą mogli stosować pacjenci z masą ciała wynoszącą co najmniej 40 kg nie dłużej niż do ukończenia 20. roku życia.

2.1.2.1.1 Dane antropometryczne

W wyniku przeglądu piśmiennictwa nie odnaleziono dokładnych danych antropometrycznych (wzrost, masa ciała) dzieci/młodzieży z MZS o przebiegu wielostawowym. W celu wyznaczenia masy ciała i wzrostu pacjentów posłużono się siatkami centylowymi.

W postaci siatek centylowych można wyrazić zależność pojedynczej cechy lub wskaźnika od wieku kalendarzowego dziecka. Ze względu na znaczny dymorfizm płciowy większości cech somatometrycznych u człowieka siatki centylowe konstruuje się osobno dla dziewcząt i chłopców (Palczewska i Szilágyi-Pągowska 2003).

Odnaleziono dwa zestawy polskich siatek centylowych:

1. opublikowane przez Instytut Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka, będące wynikiem ogólnopolskiego projektu „Opracowanie norm ciśnienia tętniczego dla populacji dzieci i młodzieży w Polsce” - PLO080 OLAF, przeprowadzonego w grupie 17 573 dzieci w latach 2007-2009 (projekt OLAF),
2. opublikowane przez Instytut Matki i Dziecka (IMiD) będące wynikiem badania przeprowadzonego w populacji dzieci warszawskich w 1999 r. (Palczewska i Niedźwiecka 1999).

Z analizy powyższych siatek centylowych wynika, że masę ciała ok. 40 kg osiąga połowa dziewcząt i chłopców w wieku ok. 11,5 roku. Tym samym przyjęto, że populację docelową golimumabu stanowią dzieci i młodzież w wieku od 11,5 do 20 lat.

Mediany masy ciała i wzrostu dzieci i młodzieży w wieku 11,5-18 lat na podstawie siatek „OLAF” przedstawiono w Tab. 3. Do oszacowania masy ciała i wzrostu osób w wieku 19. i 20. lat przyjęto założenie, że zmiana masy ciała i wzrostu między 18. i 19. r.ż. oraz między 19. a 20. r.ż. jest taka sama jak między 17. a 18. r.ż. Powierzchnię ciała oszacowano na podstawie wzoru DuBois i DuBois (Wzór na p.c.):

$$BSA = (W 0.425 \times H 0.725) \times 0.007184,$$

gdzie: BSA - powierzchnia ciała (ang. *body surface area*) w m², W - waga (ang. *weight*) w kg, H - wzrost (ang. *height*) w cm.

Do oszacowania masy ciała i wzrostu przeciętnych pacjentów w wieku od 11,5 do 20 lat z populacji docelowej posłużono się odsetkiem dziewcząt i chłopców z polskiego rejestru pacjentów z MZS leczonych biologicznie (Żuber 2011). We wspomnianym rejestrze odsetek dziewcząt i chłopców wynosił odpowiednio 67% i 33%. Wyniki oszacowania przedstawiono w Tab. 3.

Rozkład masy ciała oraz wzrostu dzieci i młodzieży z wielostawowym MZS w wieku 11,5-20 lat przyjęty na podstawie siatek IMiD przedstawiono w aneksie 7.2. W wariacie podstawowym niniejszej analizy wykorzystano dane z siatek „OLAF” (nowsze dane, reprezentatywne dla dzieci z populacji polskiej) natomiast dane z drugiego zestawu siatek (siatki IMiD) wykorzystano w analizie wrażliwości.

Jest bardzo prawdopodobne, że rozkłady masy ciała i wzrostu dzieci z wielostawowym MZS przyjęte na podstawie siatek centylowych w sposób wiarygodny oddają rzeczywistość. Jak wynika z badania Umławska 2009, analiza danych dla 82 dzieci z MZS w wieku od 4 do 18 lat (średnio 12,59±3,64 roku) o przebiegu choroby średnio 2,9±2,8 roku wykazała, że dzieci z MZS tylko nieznacznie ustępują wysokością i masą ciała swoim zdrowym rówieśnikom. Istotnie statystycznie różnice zaobserwowano jedynie w budowie klatki piersiowej (węższa i słabiej wysklepiona) oraz w wartościach wskaźnika biodrowo-barkowego (szersze biodra w stosunku do szerokości barków; Umławska 2009).

Tab. 3. Rozkład masy ciała, wzrostu i powierzchni ciała w zależności od wieku u dzieci i młodzieży z populacji docelowej (dane z siatek centylowych „OLAF”) (projekt OLAF).

Wiek (lata)	Masa ciała (kg)	Wzrost (cm)	Powierzchnia ciała (m ²)
Chłopcy (50 centyl)			
11,5	40,0	149,5	1,30
12	42,7	152,9	1,36
13	48,1	160,2	1,48
14	53,8	167,2	1,60
15	59,0	172,5	1,70
16	63,3	175,7	1,78
17	66,9	177,6	1,83
18	69,9	178,7	1,88
19	72,9	179,8	1,92
20	75,9	180,9	1,96
Dziewczęta (50 centyl)			
11,5	40,0	149,0	1,30
12	42,8	153,8	1,37
13	47,7	159,1	1,47
14	51,3	162,2	1,53
15	53,6	163,7	1,57
16	55,0	164,4	1,59
17	55,7	164,7	1,60
18	56,2	165,1	1,61
19	56,7	165,5	1,62
20	57,2	165,9	1,63

Wiek (lata)	Masa ciała (kg)	Wzrost (cm)	Powierzchnia ciała (m ²)
Przeciętny pacjent w programie			
11,5	40,0	149,2	1,30
12	42,8	153,5	1,36
13	47,8	159,5	1,47
14	52,1	163,9	1,55
15	55,4	166,6	1,61
16	57,7	168,1	1,65
17	59,4	169,0	1,68
18	60,7	169,6	1,70
19	62,0	170,2	1,72
20	63,4	170,9	1,74

2.1.2.1.2 Rozkład wieku pacjentów z MZS leczonych w programie lekowym B.33

Udziały poszczególnych grup wiekowych pacjentów z MZS (ICD-10 M08) leczonych w programie lekowym „Leczenie RZS i MZS o przebiegu agresywnym” (Tab. 5) przyjęto na podstawie danych NFZ przedstawionych w Analizie weryfikacyjnej dla adalimumabu z 2014 r. (Tab. 4) (AWA adalimumab w MZS 2014). Zgodnie z zapisami programu lekowego przyjęto, że grupę >18 stanowią pacjenci między 18. a 20. r.ż. Ze względu na małą precyzję danych założono, że w ramach jednej grupy wiekowej poszczególne roczniki mają taki sam udział. Oszacowane udziały poszczególnych roczników przedstawiono w Tab. 6.

W ramach niniejszej analizy uwzględniono udziały poszczególnych roczników za okres 01-07.2014, gdyż są to dane najbardziej aktualne. ██████████

Tab. 4. Liczba pacjentów w poszczególnych grupach wiekowych ze wskazaniem ICD-10 M08 leczonych w programie lekowym „Leczenie RZS i MZS o przebiegu agresywnym” w latach 2012-2014. Dane NFZ (AWA adalimumab w MZS 2014).

Grupa wiekowa (lata)	2012		2013		styczeń-lipiec 2014	
	ADA	ETA	ADA	ETA	ADA	ETA
2<4	0	4	0	4	0	2
4<13	5	159	4	146	4	130
13-17	53	147	68	137	67	125
18<	70	114	84	138	96	120
suma	128	424	156	425	167	377

Tab. 5. Udziały poszczególnych grup wiekowych pacjentów ze wskazaniem M08 leczonych w programie lekowym „Leczenie RZS i MZS o przebiegu agresywnym” w latach 2012-2014. Dane NFZ. (AWA adalimumab w MZS 2014).

Grupa wiekowa (lata)	2012 rok		2013 rok		01-07.2014 roku	
	ADA + ETA	Udział (%)	ADA + ETA	Udział (%)	ADA + ETA	Udział (%)
2<4	4	0,72	4	0,69	2	0,37

Grupa wiekowa (lata)	2012 rok		2013 rok		01-07.2014 roku	
	ADA + ETA	Udział (%)	ADA + ETA	Udział (%)	ADA + ETA	Udział (%)
4<13	164	29,71	150	25,82	134	24,63
13-17	200	36,23	205	35,28	192	35,29
18<	184	33,33	222	38,21	216	39,71
Suma	552	100,00	581	100,00	544	100,00

Tab. 6. Oszacowane udziały poszczególnych roczników pacjentów ze wskazaniem M08 leczonych w programie lekowym „Leczenie RZS i MZS o przebiegu agresywnym” w latach 2012-2014.

Wiek pacjenta (lata)	Udział (%)		
	2012 rok	2013 rok	01-07.2014 roku
0			
1			
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			
18			
19			
20			
21			
22			
23			
24			
25			
26			
27			
28			
29			
30			
31			
32			
33			
34			
35			
36			
37			
38			
39			
40			
41			
42			
43			
44			
45			
46			
47			
48			
49			
50			
51			
52			
53			
54			
55			
56			
57			
58			
59			
60			
61			
62			
63			
64			
65			
66			
67			
68			
69			
70			
71			
72			
73			
74			
75			
76			
77			
78			
79			
80			
81			
82			
83			
84			
85			
86			
87			
88			
89			
90			
91			
92			
93			
94			
95			
96			
97			
98			
99			
100			
Suma			

2.1.2.2 Liczebność populacji

Szacowanie liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku przeprowadzono w oparciu o dane pochodzące z protokołów z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych (Protokoły nr 76-100 ZK). W protokołach sprawozdawana jest liczba pacjentów aktywnie leczonych w programach lekowych leczenia biologicznego w chorobach reumatycznych (RZS, MZS, ŁZS i ZZSK), a także liczba odnotowanych pacjentów łącznie oraz z wyróżnieniem poszczególnych wskazań.

Na podstawie liczby odnotowanych pacjentów z MZS oraz odnotowanych pacjentów we wszystkich programach obliczono odsetek pacjentów z MZS w populacji całkowitej (9,2%-10,0%). W oparciu o obliczony odsetek pacjentów z MZS oraz liczbę pacjentów aktywnie leczonych lekami biologicznymi we wszystkich programach lekowych obliczono liczbę aktywnie leczonych pacjentów z MZS - w maju 2017 r. było to 711 pacjentów (Tab. 7).

Tab. 7. Dane dot. liczebności populacji w programach lekowych leczenia biologicznego chorób reumatycznych (RZS, MZS, ŁZS, ZZSK) z protokołów Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych.

Nr protokołu	Data	Liczba aktywnie leczonych (zakwalifikowani, w toku, nawrót) we wszystkich PL	Liczba odnotowanych pacjentów we wszystkich PL	Liczba odnotowanych pacjentów z MZS	Odsetek pacjentów z MZS w populacji całkowitej	Liczba aktywnie leczonych pacjentów z MZS
76	2015-05-27	5 853	9 798	976	10,0%	583
77	2015-06-17	5 914	9 890	982	9,9%	587
78	2015-07-15	5 985	10 014	986	9,8%	589
79	2015-09-02	6 054	10 198	999	9,8%	593
80	2015-09-30	5 980	10 298	1 005	9,8%	584
81	2015-10-21	6 055	10 390	1 012	9,7%	590
82	2015-11-18	6 095	10 471	1 016	9,7%	591
83	2015-12-16	6 180	10 604	1 029	9,7%	600
84	2016-01-20	6 237	10 708	1 034	9,7%	602
85	2016-02-17	6 350	10 810	1 041	9,6%	612
86	2016-03-23	6 458	10 955	1 046	9,5%	617
87	2016-04-13	6 491	11 043	1 048	9,5%	616
88	2016-05-18	6 555	11 185	1 058	9,5%	620
89	2016-06-22	6 639	11 328	1 071	9,5%	628
90	2016-07-20	6 658	11 441	1 076	9,4%	626
91	2016-09-07	6 804	11 621	1 083	9,3%	634
92	2016-10-05	6 904	11 737	1 091	9,3%	642
93	2016-10-26	6 974	11 830	1 099	9,3%	648

Nr protokołu	Data	Liczba aktywnie leczonych (zakwalifikowani, w toku, nawrót) we wszystkich PL	Liczba odnotowanych pacjentów we wszystkich PL	Liczba odnotowanych pacjentów z MIZS	Osetek pacjentów z MIZS w populacji całkowitej	Liczba aktywnie leczonych pacjentów z MIZS
94	2016-11-23	7 085	11 958	1 111	9,3%	658
95	2016-12-14	7 202	12 074	1 120	9,3%	668
96	2017-01-18	7 358	12 191	1 127	9,2%	680
97	2017-02-22	7 521	12 326	1 143	9,3%	697
98	2017-03-29	7 488	12 497	1 161	9,3%	696
99	2017-04-26	7 478	12 617	1 172	9,3%	695
100	2017-05-24	7 620	12 742	1 189	9,3%	711

Tab. 8. Prognozowana liczba pacjentów z MIZS aktywnie leczonych w kolejnych miesiącach.

Kolejne miesiące analizy	Liczba pacjentów MIZS aktywnie leczonych
maj 2017	■
1	■
2	■
3	■
4	■
5	■
6	■
7	■
8	■
9	■
10	■
11	■
12	■
13	■
14	■
15	■
16	■
17	■
18	■
19	■
20	■
21	■
22	■
23	■
24	■
średnia w I roku	■

Kolejne miesiące analizy	Liczba pacjentów MIZS aktywnie leczonych
średnia w II roku	■

Wskazanie golimumabu obejmuje jedynie pacjentów z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów, natomiast do aktualnego programu lekowego (PL B.33) kwalifikowani są pacjenci z MIZS w postaci wielostawowej, nielicznostawowej, z MIZS z dominującym zapaleniem błony naczyniowej oka, MIZS o początku uogólnionym z dominującymi objawami układowymi, o początku uogólnionym z zajęciem co najmniej 5 stawów lub co najmniej 2 stawów i towarzyszącą gorączką.

Na podstawie publikacji dotyczącej polskiego rejestru pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów leczonych lekami biologicznymi (etanercepsem i adalimumabem) przyjęto, iż wielostawowa postać MIZS dotyczy 48,2% pacjentów z MIZS leczonych w programie lekowym (Żuber 2011). Przy takim założeniu w I roku analizy populacja aktywnie leczonych pacjentów z wielostawowym MIZS w programie lekowym wyniesie ■ pacjentów, a w II roku ■ pacjentów.

Zgodnie z kryteriami włączenia do aktualnego PL B.33 MIZS, do programu kwalifikowane są dzieci w wieku powyżej 2 lat do terapii adalimumabem lub tocilizumabem oraz powyżej 4 lat do terapii etanercepsem. Natomiast dla golimumabu kryterium umożliwiającym rozpoczęcie terapii nie jest wiek, a masa ciała powyżej 40 kg. Brak jest szczegółowych danych dotyczących rozkładu wieku lub masy ciała pacjentów z MIZS aktualnie leczonych w ramach programu lekowego.

W scenariuszu podstawowym w celu wyznaczenia rozkładu masy ciała i wzrostu pacjentów z wielostawowym MIZS posłużono się siatkami centylowymi (rozdział 2.1.2.1.1). Z analizy siatek centylowych wynika, że masę ciała ok. 40 kg osiąga połowa dziewcząt i chłopców w wieku ok. 11,5 roku. Tym samym przyjęto, że populację docelową golimumabu stanowią dzieci i młodzież w wieku od 11,5 do 20 lat. Udział poszczególnych grup wiekowych pacjentów z MIZS w programie lekowym przyjęto na podstawie danych NFZ przedstawionych w analizie weryfikacyjnej adalimumabu z 2014 roku (AWA adalimumab w MIZS 2014) i oszacowano, iż pacjenci w wieku 11,5-20 lat stanowią ■ populacji w programie lekowym (rozdział 2.1.2.1.2).

Uwzględniając powyższe założenia dotyczące masy ciała oraz wieku pacjentów przyjęto, iż w scenariuszu podstawowym liczba pacjentów aktywnie leczonych w I roku analizy wyniesie ■ pacjentów, a w II roku analizy ■ pacjentów.

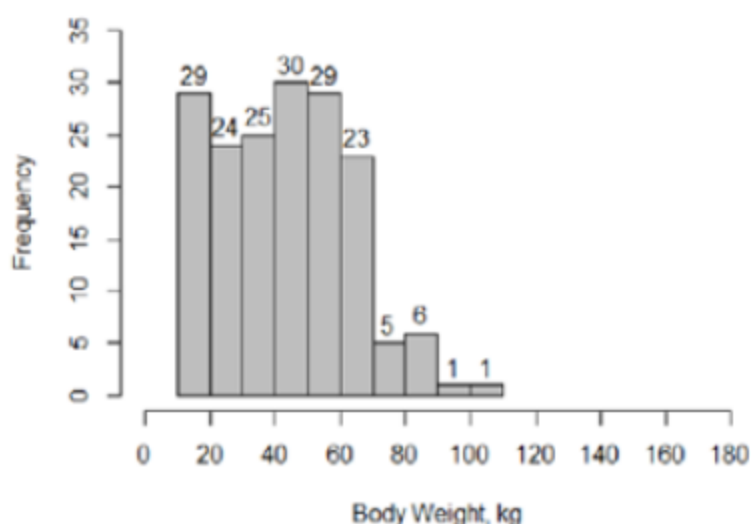
W scenariuszu minimalnym założono, iż rozkład masy ciała u pacjentów w programie lekowym jest zgodny z rozkładem masy ciała w populacji z badania klinicznego golimumabu GO-KIDS (Ryc. 1) (EMA 2016). Zgodnie z przedstawionym rozkładem 54,9% populacji stanowią pacjenci o masie ciała powyżej 40 kg (Tab. 9). Przy takim założeniu populacja docelowa wynosić będzie ■ pacjentów w I roku analizy oraz ■ pacjentów w II roku analizy.

W scenariuszu maksymalnym przyjęto natomiast konserwatywne podejście, iż wszyscy pacjenci leczeni w ramach programu lekowego MIZS mają masę ciała większą niż 40 kg, w związku z czym populacja docelowa wynosić będzie ■ pacjentów w I roku analizy, a w II roku ■ pacjentów.

Tab. 9. Odsetek pacjentów z masą ciała >40 kg na podstawie danych z badania GO-KIDS (EMA 2016).

Masa ciała (kg)	Liczba pacjentów
0-10	0
10-20	29
20-30	24
30-40	25
40-50	30
50-60	29
60-70	23
70-80	5
80-90	6
90-100	1
100-110	1
Pacjenci z masą ciała >40 kg	95/173 (54,9%)

Ryc. 1. Rozkład masy ciała w populacji z badania GO-KIDS (EMA 2016).



Tab. 10. Liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku.

Scenariusz	Liczebność populacji		Źródło
	I rok	II rok	
Najbardziej prawdopodobny (podstawowy)	■	■	Protokoły ZK, siatki centylowe, rozkład wieku w PL z AWA adalimumab w MZS 2014
Minimalny	■	■	Protokoły ZK, rozkład masy ciała z badania GO-KIDS (EMA 2016)
Maksymalny	■	■	Protokoły ZK, 100% pacjentów w PL z masą ciała >40kg

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

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 27 czerwca 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych produkt leczniczy Simponi® jest aktualnie refundowany w ramach trzech programów lekowych:

- leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (we wskazaniu RZS) (PL B.33),
- leczenia łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (PL B.35),
- leczenia inhibitorami TNF alfa chorych z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (PL B.36).

Liczebność populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana oszacowano na podstawie danych NFZ dotyczących refundacji za okres maj 2016-kwiecień 2017 przedstawionych w Tab. 11 (Komunikat DGL).

We wszystkich wymienionych programach lekowych golimumab podawany jest w dawce zgodnej z ChPL Simponi®, tzn. 50 mg raz w miesiącu. W przypadku pacjentów, których masa ciała jest większa niż 100 kg możliwe jest zwiększenie dawki leku do 100 mg raz w miesiącu. Na potrzeby oszacowania liczby pacjentów, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana, założono, iż wszyscy chorzy otrzymują golimumab w dawce 50 mg raz w miesiącu.

Na podstawie średniej miesięcznej liczby zrefundowanych opakowań produktu Simponi® z okresu 12 miesięcy obliczono, iż w ramach trzech wymienionych programów lekowych leczonych jest 570 pacjentów.

Tab. 11. Liczba zrefundowanych opakowań produktu leczniczego Simponi® w okresie maj 2016- kwiecień 2017 (Komunikat DGL).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	maj-16	cze-16	lip-16	sie-16	wrz-16	paź-16	lis-16	gru-16	sty-17	lut-17	mar-17	kw-17
Golimumabum	Simponi®, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg	1 wstrzykiwacz	5909990717187	508	575	596	513	567	504	603	700	532	554	605	581

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

Szacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją przeprowadzono w oparciu o założenie, [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] (prognoza uzyskana od Zleceniodawcy). [REDAKTOWANE]

(rozdział 2.5.2).

Zgodnie z powyższym założeniem w scenariuszu podstawowym (najbardziej prawdopodobnym) populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy pozytywnej decyzji refundacyjnej wyniesie [REDAKTOWANE] pacjentów w I roku analizy oraz [REDAKTOWANE] pacjentów w II roku analizy. W scenariuszach minimalnym i maksymalnym liczba pacjentów leczonych golimumabem w ramach programu lekowego wyniesie odpowiednio [REDAKTOWANE] i [REDAKTOWANE] w I roku analizy oraz [REDAKTOWANE] i [REDAKTOWANE] w II roku analizy (Tab. 12).

Tab. 12. Liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją.

Wariant analizy	Liczebność populacji	
	I rok	II rok
Najbardziej prawdopodobny	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Minimalny	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Maksymalny	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

2.1.5 Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji

Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji przedstawionych w rozdziałach 2.1.2- 2.1.4 zestawiono w tabeli poniżej.

Tab. 13. Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji.

Populacja	Liczebność populacji		Odnosnik do rozdziału
	I rok	II rok	
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	Rozdział 2.1.2
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	Rozdział 2.1.3

Populacja	Liczebność populacji		Odnosnik do rozdziału
	I rok	II rok	
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym wariant najbardziej prawdopodobny	██████████	██████████	Rozdział 2.1.4
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym wariant minimalny	██████████	██████████	Rozdział 2.1.4
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym wariant maksymalny	██████████	██████████	Rozdział 2.1.4

2.2 Perspektywa analizy

Ze względu na wnioskowaną refundację produktu leczniczego Simponi® w ramach programu lekowego oraz brak dopłat pacjentów do analizowanych technologii medycznej, analizę przeprowadzono jedynie z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ).

2.3 Horyzont czasowy analizy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont obserwacji. Przyjęty horyzont analizy wynika z czasu obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej. Mając na uwadze termin przygotowania analizy i czas konieczny na przeprowadzenie postępowania administracyjnego dotyczącego wniosku o refundację, horyzont czasowy obejmuje lata 2018-2019.

2.4 Analizowane koszty

W ramach niniejszej analizy rozważano uwzględnienie następujących kosztów bezpośrednich medycznych:

- kosztów leków biologicznych,
- kosztów podania leków,
- kosztów kwalifikacji pacjenta do leczenia biologicznego w programie,
- kosztów monitorowania i oceny skuteczności leczenia w programie,
- kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych,
- kosztów metotreksatu oraz jego podania.

Po przeanalizowaniu wyników analizy klinicznej oraz treści programu lekowego w ramach niniejszej analizy uwzględniono wyłącznie koszty różnicujące oceniane technologie medyczne to jest:

- koszt wnioskowanego leku,
- koszt technologii opcjonalnych,
- koszt podania leków.

Koszty nieróżnicujące wraz z podsumowaniem powodu nieuwzględnienia ich w analizie wpływu na budżet przedstawiono w tabeli poniżej. Koszty nieróżnicujące uwzględniono jedynie w oszacowaniu aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku (rozdział 3.1).

Tab. 14. Koszty nieróżnicujące, nieuwzględnione w ramach niniejszej analizy.

Typ kosztu	Uzasadnienie
Koszt kwalifikacji do leczenia biologicznego w analizowanym programie	Koszt kwalifikacji każdego pacjenta do leczenia biologicznego w analizowanym programie jest jednakowy.
Koszt porad i diagnostyki w programie	Koszt monitorowania leczenia każdego pacjenta w programie jest jednakowy.
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	W odniesieniu do bezpieczeństwa stosowania golimumabu i komparatorów w Analizie klinicznej nie wykazano różnic pomiędzy technologiami medycznymi.
Koszt metotreksatu oraz podania metotreksatu	Założono że wszyscy pacjenci z analizowanej populacji leżeni w programie przyjmują dodatkowo metotreksat. MTX jest terapią preferowaną do stosowania w połączeniu z lekami refundowanymi w ramach programu B.33 u pacjentów z MZS.

2.4.1 Koszt wnioskowanego leku

2.4.1.1 Uzasadnienie kategorii odpłatności i kwalifikacji do grupy limitowej wnioskowanego leku

Wnioskodawca wnioskuje o refundację produktu leczniczego Simponi® w ramach programu lekowego leczenia młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym.

Zgodnie z art. 14 Ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Ustawa refundacyjna 2011) Minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji do następujących odpłatności:

- 1) bezpłatnie - leku, wyrobu medycznego mającego udowodnioną skuteczność w leczeniu nowotworu złośliwego, zaburzenia psychiatrycznego, upośledzenia umysłowego lub zaburzenia rozwojowego albo choroby zakaźnej o szczególnym zagrożeniu epidemicznym dla populacji, albo leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego;
- 2) ryczałtowej - leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego:
 - a. wymagającego, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania dłużej niż 30 dni oraz którego miesięczny koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy

odpłatności 30% limitu finansowania przekraczałby 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę, ogłaszanego w obwieszczeniu Prezesa Rady Ministrów wydanym na podstawie art. 2 ust. 4 ustawy z dnia 10 października 2002 r. o minimalnym wynagrodzeniu za pracę, albo,

- b. zakwalifikowanego na podstawie art. 72 lub jego odpowiednika, albo
 - c. wymagającego, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania nie dłużej niż 30 dni oraz którego koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 50% limitu finansowania przekraczałby 30% minimalnego wynagrodzenia za pracę, ogłaszanego w obwieszczeniu Prezesa Rady Ministrów wydanym na podstawie art. 2 ust. 4 ustawy z dnia 10 października 2002 r. o minimalnym wynagrodzeniu za pracę;
- 3) 50% - leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, który wymaga, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania nie dłużej niż 30 dni;
 - 4) 30% - leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, który nie został zakwalifikowany do poziomów odpłatności określonych w pkt 1-3.

W związku z powyższym wnioskodawca wnioskuje o refundację produktu leczniczego Simponi® w ramach kategorii odpłatności „bezpłatnie”.

Obecnie produkt leczniczy Simponi® znajduje się w wykazie leków refundowanych (grupa limitowa 1050.4 blokery TNF – golimumab) (Obwieszczenie MZ 27 czerwca 2017). Wnioskowane warunki refundacji obejmują pozostanie produktu leczniczego Simponi® w obecnej grupie limitowej.

2.4.1.2 Opis schematu podziału ryzyka (RSS)

Zleceniodawca zaproponował instrument dzielenia ryzyka (RSS) [REDACTED]

2.4.1.3 Koszt golimumabu (Simponi®)

Koszt opakowania golimumabu (cena bez RSS) przyjęto w oparciu o Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 27 czerwca 2017 w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. W Tab. 15 i Tab. 16 przedstawiono koszt golimumabu bez uwzględnienia oraz z uwzględnieniem instrumentu podziału ryzyka.

Zgodnie z ChPL Simponi® golimumab podawany jest w dawce 50 mg raz w miesiącu, a więc miesięcznie zużywane jest jedno opakowanie leku.

Tab. 15. Koszt golimumabu (Simponi®) bez RSS.

Opakowanie	Cena zbytu netto (zł)	Urzędowa cena zbytu (zł)	Cena hurtowa brutto (zł)	Wysokość limitu finansowania (zł)	Koszt 1 mg dla NFZ (zł)
Simponi®, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg; 1 wstrzykiwacz	3 423,00	3 696,84	3 881,68	3 881,68	77,63

Tab. 16. Koszt golimumabu (Simponi®) z uwzględnieniem RSS.

Opakowanie	Cena hurtowa brutto (zł)	Koszt 1 mg dla NFZ (zł)
Simponi®, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg; 1 wstrzykiwacz	██████████	██████████

2.4.2 Koszt technologii opcjonalnych

2.4.2.1 Koszt leków

Koszt technologii opcjonalnych obliczono na podstawie danych z komunikatu DGL o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków za kwiecień 2017 (Komunikat DGL). W Tab. 17 podano koszt za mg adalimumabu, etanerceptu oraz tocilizumabu ważony liczbą zrefundowanych opakowań.

W ramach analizy wrażliwości testowano wpływ na wyniki niniejszej analizy oszacowania kosztu technologii opcjonalnych na podstawie cen z Obwieszczenia MZ z dnia 27 czerwca 2017 r.

Tab. 17. Koszt technologii opcjonalnych na podstawie danych NFZ dotyczący refundacji za kwiecień 2017 (Komunikat DGL).

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Liczba zrefundowanych opakowań - kwiecień 2017	Wartość refundacji - kwiecień 2017 (zł)	Cena za opakowanie (zł)	Liczba mg w opakowaniu	Koszt za mg z p. NFZ ważony liczbą zref. opakowań (zł)
Ada limumab							
Humira, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg	2 fiol.+ 2 strz.	5909990005031	9,44	39 165,55	4 149,99	80	41,5721
Humira, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg	2 amp.-strz. + 2 gaziki nasączone alkoholem	5909990005055	2 611,43	8 677 224,95	3 322,79	80	
Etanercept							
Benepali, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg	4 amp.-wstrz.po 1 ml	5713219479288	27,75	73 032,42	2 631,80	200	14,6565
Benepali, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 50 mg	4 wstrz.po 1 ml	5713219479295	225,75	590 711,32	2 616,66	200	
Enbrel, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg	4 amp.-strz.po 1 ml + 4 gaziki z alkoholem	5909990618255	679,50	1 982 740,85	2 917,94	200	
Enbrel, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu 50 mg	4 wstrz.po 1 ml + 4 gaziki z alkoholem	5909990712755	572,94	1 699 211,26	2 965,79	200	
Enbrel, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 25 mg/ml	4 fiol. + 4 amp.-strz. + 4 igły + 4 nasadki na fiol. + 8 gazików	5909990777938	184,13	289 693,02	1 573,27	100	
Enbrel, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań do stosowania u dzieci, 10 mg/ml	4 fiol. + 4 amp.-strz. + 4 igły + 4 nasadki na fiol. + 8 gazików	5909990880881	135,23	85 085,48	629,19	40	
Tocilizumab							
RoActemra, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	5909990678259	464,09	488 263,14	1 052,09	200	5,2609
RoActemra, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	5909990678266	541,08	1 138 628,99	2 104,35	400	
RoActemra, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 4 ml	5909990678273	1 234,36	519 524,83	420,89	80	

2.4.2.2 Dawkowanie

Zgodnie z zapisem programu lekowego B.33 „Leczenie RZS i MZS o przebiegu agresywnym” w populacji pacjentów z MZS adalimumab, etanercept i tocilizumab należy podawać zgodnie z dawkowaniem określonym w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) z uwzględnieniem rekomendacji EULAR/ACR. Poniżej przedstawiono oszacowanie średnich dawek powyższych leków w leczeniu wielostawowego MZS zgodnie z dawkowaniem zalecanym w ChPL.

2.4.2.2.1 Adalimumab

Zgodnie z ChPL dla leku Humira zalecana dawka adalimumabu dla pacjentów z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów, w wieku od 2 do 12 lat, wynosi 24 mg/m² pc.:

- do maksymalnej pojedynczej dawki 20 mg ADA (dla pacjentów w wieku od 2 do < 4 lat) oraz
- do maksymalnej pojedynczej dawki 40 mg ADA (dla pacjentów w wieku od 4 do 12 lat)

podawanego co drugi tydzień we wstrzyknięciu podskórnym.

U pacjentów w wieku od 13 lat stosuje się dawkę 40 mg podawaną co drugi tydzień niezależnie od powierzchni ciała (ChPL Humira).

Oszacowanie średniej dawki ADA stosowanej w analizowanej populacji przedstawiono w tabeli poniżej. [REDACTED]

Tab. 18. Średnia ważona dawka adalimumabu stosowana w analizowanej populacji.

Wiek (lata)	Powierzchnia ciała (m ²)	Dawka (mg)	Udział w populacji docelowej (%)
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

2.4.2.2.2 Etanercept

Zgodnie z ChPL dla leku Benepali oraz Enbrel w leczeniu młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów zalecana dawka etanerceptu to:

- 0,4 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 25 mg) podawana we wstrzyknięciu podskórnym dwa razy w tygodniu z przerwami co 3 - 4 dni lub
- 0,8 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 50 mg) podawana raz w tygodniu (ChPL Benepali, ChPL Enbrel).

Oszacowanie średnich dawek etanerceptu stosowanych w analizowanej populacji przedstawiono w tabeli poniżej. [REDACTED]

Etanercept	dwa razy w tygodniu (dawka 0,4 mg/kg mc)	104
	raz w tygodniu (dawka 0,8 mg/kg mc)	52
	przy założeniu, że odsetek pacjentów przyjmujących dawkę 0,8 mg/kg wynosi 19,18% (Prince 2009)	94
Tocilizumab	raz na 4 tygodnie	13

Tab. 23. Koszty jednostkowe związane z podaniem leków.

Kod	Nazwa	Wycena punktowa	Koszt (zł)
5.08.07.0000004	przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	2	104,00
5.08.07.0000002	hospitalizacja związana z wykonaniem programu u dzieci	10	520,00

2.4.4 Koszty leczenia w programie lekowym

2.4.4.1 Koszt kwalifikacji do programu lekowego

Koszt kwalifikacji do programu lekowego i weryfikacji leczenia biologicznego określono na podstawie procedury kwalifikacji i weryfikacji leczenia biologicznego w chorobach reumatycznych (kod 5.08.07.0000006) na 6,25 pkt (Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 28/2017). Koszt jednego punktu określono na 52 zł na podstawie Informatora o umowach NFZ. Koszt kwalifikacji do programu lekowego MZS i weryfikacji leczenia równy jest zatem 325,00 zł (Tab. 24).

W związku z tym, iż koszt kwalifikacji do programu lekowego nie jest kosztem różnicującym dla analizowanych terapii, nie został on uwzględniony w analizie BIA. Koszt ten uwzględniono jedynie w oszacowaniu aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku (rozdział 3.1).

Tab. 24. Koszty kwalifikacji do programu lekowego MZS.

Kod	Nazwa	Wycena punktowa	Koszt (zł)
5.08.07.0000006	kwalifikacja i weryfikacja leczenia biologicznego w chorobach reumatycznych	6,25	325,00

2.4.4.2 Koszt diagnostyki w programie lekowym

Koszt diagnostyki w programie lekowym określono na podstawie procedury diagnostyki w programie leczenia RZS i MZS o przebiegu agresywnym (kod 5.08.08.0000042) na 14,4 pkt (Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 28/2017). Koszt jednego punktu określono na 52 zł na podstawie Informatora o umowach NFZ. Koszt diagnostyki w programie lekowym równy jest zatem 748,80 zł (Tab. 25).

Ponieważ koszty diagnostyki w programie lekowym nie są kosztem różnicującym dla analizowanych terapii, nie zostały one uwzględnione w analizie BIA. Koszt ten uwzględniono jedynie w oszacowaniu aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania

świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku (rozdział 3.1).

Tab. 25. Koszt diagnostyki w programie leczenia RZS i MZS.

Kod	Nazwa	Wycena punktowa	Koszt (zł)
5.08.08.0000042	Diagnostyka w programie leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym	14,4	748,80

2.4.5 Koszt metotreksatu

Zgodnie z zapisami programu lekowego (PL B.33) wszystkie leki biologiczne należy podawać z metotreksatem w skutecznej klinicznie i tolerowanej przez chorego dawce, chyba, że występują przeciwwskazania do stosowania metotreksatu. Zalecana dawka MTX wynosi 10-20 mg/m²/tydzień (maksymalnie 30 mg/tydzień). W przypadku wystąpienia przeciwwskazań do stosowania metotreksatu, należy rozważyć podawanie leków biologicznych z innym, wymienionym w programie lekiem modyfikującym przebieg choroby/immunosupresyjnym w obowiązującej dawce.

W związku z tym, iż nie odnaleziono wiarygodnych danych dotyczących odsetka pacjentów w programie lekowym stosujących MTX lub inne leki modyfikujące przebieg choroby oraz ze względu na fakt, iż terapia metotreksatem jest terapią preferowaną, założono, iż wszyscy pacjenci w programie lekowym stosują metotreksat. Ponieważ koszt MTX nie jest kosztem różnicującym analizowane technologie medyczne, nie został on uwzględniony w analizie BIA. Koszt ten uwzględniono jedynie w oszacowaniu aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku (rozdział 3.1). Założono dawkowanie metotreksatu na poziomie średniej z przedziału wskazanego w PL B.33 tzn. 15 mg/m²/tydzień. Średnią powierzchnię ciała dzieci z populacji docelowej oszacowano w oparciu o siatki OLAF na 1,64 m².

Na podstawie danych z Obwieszczenia MZ z 27 czerwca 2017 r. oraz danych dotyczących liczby zrefundowanych opakowań leków w okresie maj 2016 - kwiecień 2017 (Komunikat DGL) oszacowano średnią cenę mg metotreksatu na 2,96 zł (szczegółowe dane wraz z obliczeniami przedstawiono w modelu BIA dołączonym do wniosku na zakładce „Aktualne wydatki NFZ_dane”).

Na potrzeby oszacowania kosztu terapii MTX przyjęto, iż lek przyjmowany jest samodzielnie przez pacjentów, w związku z czym nie uwzględniono kosztów podania leku.

Tab. 26. Dane uwzględnione przy obliczeniu kosztu terapii metotreksatem.

Parametr	Wartość
Dawkowanie metotreksatu	15 mg/m ² /tydzień
Średnia powierzchnia ciała	1,64 m ²
Cena za mg MTX ważona ilością zrefundowanych opakowań	2,96 zł

2.5 Scenariusze analizy

2.5.1 Scenariusz istniejący

Scenariusz istniejący odpowiada ilościowej prognozie rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy lub decyzji o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy.

Aktualnie program lekowy MZS obejmuje 3 leki: adalimumab, etanercept i tocilizumab. Odsetek pacjentów leczonych poszczególnymi lekami oszacowano na podstawie danych z uchwały Rady NFZ w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2016. W uchwale raportowane są liczby pacjentów leczonych poszczególnymi lekami w programie lekowym B.33 (RZS i MZS). W Tab. 27 przedstawiono dane dotyczące adalimumabu, etanerceptu i tocilizumabu. Założono, iż proporcje pacjentów leczonych ADA, ETA i TOCI w PL B.33 (RZS i MZS) odpowiadają proporcjom pacjentów leczonych wymienionymi lekami jedynie we wskazaniu MZS, a zatem adalimumabem leczonych jest 34,6%, etanerceptem 37,8%, a tocilizumabem 27,6% chorych z MZS.

Tab. 27. Liczba pacjentów leczonych adalimumabem, etanerceptem i tocilizumabem w PL B.33 w 2016 roku (Uchwała Rady NFZ Nr 4/2017/III).

Leczenie szpitalne	Produkt rozliczeniowy		Liczba rozliczonych jednostek rozliczeniowych	Liczba osób objętych programem	Odsetek pacjentów z MZS
	Kod	Nazwa			
Leki w programie lekowym - leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym	5.08.09.0000001	ADALIMUMABUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	788 544,76	1301	34,6%
	5.08.09.0000018	ETANERCEPTUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	2 220 609,58	1423	37,8%
	5.08.09.0000072	TOCILIZUMABUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	4 407 868,38	1038	27,6%

2.5.2 Scenariusze nowe

Warianty scenariusza nowego odpowiadają ilościowej prognozie rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, o której

mowa w art. 11 ust. 1 ustawy lub decyzję o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy.

W scenariuszu nowym prognozowany udział poszczególnych leków w programie leczenia MZS oszacowano na podstawie danych z uchwały Rady NFZ w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2016 (rozdział 2.5.1) oraz założenia, [REDAKTED]

[REDAKTED] (prognoza uzyskana od Zleceniodawcy). Ze względu na porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo golimumabu, adalimumabu, etanerceptu i tocilizumabu, wykazane w analizie klinicznej dołączonej do wniosku, założenie o przejęciu [REDAKTED] rynku wydaje się być prawdopodobne. [REDAKTED]

[REDAKTED] Wyniki oszacowania przedstawiono w Tab. 28.

Tab. 28. Prognozowany udział poszczególnych leków w programie lekowym MZS w I i II roku refundacji golimumabu.

Lek	Aktualnie	I rok BIA	II rok BIA
Golimumab	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
Adalimumab	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
Tocilizumab	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
Etanercept	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]

2.6 Analiza wrażliwości

Poniżej opisano warianty założeń testowane w ramach analizy wrażliwości.

2.6.1 A1 - oszacowanie dawek leków na podstawie rozkładu masy i wzrostu pacjentów z siatek IMiD

Rozkład masy ciała, wzrostu i powierzchni ciała w zależności od wieku u dzieci i młodzieży z populacji docelowej na podstawie z siatek centylogowych IMiD przedstawiono w aneksie 7.2.

Średnie dawki komparatorów oszacowane z uwzględnieniem siatek IMiD przedstawiono w tabelach poniżej.

1. Adalimumab

Tab. 29. Średnia ważona dawka adalimumabu stosowana w analizowanej populacji oszacowana z uwzględnieniem danych antropometrycznych z siatek IMiD.

Wiek (lata)	Powierzchnia ciała (m ²)	Dawka (mg)	Udział w populacji docelowej (%)
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]

2. Etanercept

Wiek (lata)	Masa ciała (kg)	Dawka (mg)	Udział w populacji docelowej (%)
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■		■	■

■ A2 - odsetek podań ambulatoryjnych GOLI, ADA i ETA równy ■ i odsetek podań szpitalnych TOCI równy ■

Poniżej przedstawiono oszacowaną średnią liczbę podań GOLI, ADA i ETA w roku z uwzględnieniem założenia, że ■ następuje w warunkach ambulatoryjnych a ■ w warunkach domowych. Ponadto w tabeli poniżej przedstawiono średni koszt podania TOCI z uwzględnieniem założenia, że ■ podań następuje w warunkach szpitalnych a ■ w warunkach ambulatoryjnych.

Tab. 33. Średnia liczba świadczeń związanych z podaniem leku w miesiącu.

Parametr	GOLI	ADA	ETA	TOCI
Odsetek podań ambulatoryjnych (szpitalnych w przypadku tocilizumabu) (%)	■	■	■	■
Liczba świadczeń związanych z podaniem leku w roku	■	■	■	■
Koszty podania (zł)	■	■	■	■

2.6.3 A3 - etanercept w dawce 0,4 mg/kg m.c. stosowany u ■ pacjentów

Ze względu na niepewność co do częstości stosowania etanerceptu w dawce 0,8 mg/kg m.c. podawanego raz w tygodniu w ramach analizy wrażliwości testowano założenie, że ■ pacjentów leczonych etanerceptem przyjmuje dawkę 0,4 mg/kg m.c. podawaną dwa razy w tygodniu. Oszacowana średnia dawka etanerceptu w jednym podaniu wyniosła 22,99 mg, a średnia liczba podań w roku wyniosła 104.

2.6.4 A4 - ceny komparatorów z Obwieszczenia MZ

W poniższych tabelach przedstawiono koszt dla NFZ 1 mg adalimumabu, etanerceptu i tocilizumabu oszacowany na podstawie cen leków zaczerpniętych z Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 27 czerwca 2017 r.

Tab. 34. Koszt adalimumabu (Humira) na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 27 czerwca 2017 r.

Opakowanie	Urzędowa cena zbytu (zł)	Cena hurtowa brutto (zł)	Wysokość limitu finansowania (zł)	Koszt 1 mg dla NFZ (zł)
Humira, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg; 2 fiol. + 2 strz.	4 155,84	4 363,63	4 363,63	54,55
Humira, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg; 2 amp.-strz. + 2 gaziki nasączone alkoholem	4 155,84	4 363,63	4 363,63	54,55

Tab. 35. Koszt etanerceptu (Benepali, Enbrel) na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 27 czerwca 2017 r.

Opakowanie	Urzędowa cena zbytu (zł)	Cena hurtowa brutto (zł)	Wysokość limitu finansowania (zł)	Koszt 1 mg dla NFZ (zł)
Benepali, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg; 4 amp.-wstrz.po 1 ml	2 997,00	3 146,85	3 146,85	15,73
Benepali, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 50 mg; 4 wstrz.po 1 ml	2 997,00	3 146,85	3 146,85	15,73
Enbrel, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg; 4 amp.-strz.po 1 ml + 4 gaziki z alkoholem	3 996,00	4 195,80	3 146,85	15,73
Enbrel, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 50 mg; 4 wstrz.po 1 ml + 4 gaziki z alkoholem	3 996,00	4 195,80	3 146,85	15,73
Enbrel, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 25 mg/ml; 4 fiol. + 4 amp.-strz. + 4 igły + 4 nasadki na fiol. + 8 gazików	1 998,00	2 097,90	1 573,43	15,73
Enbrel, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań do stosowania u dzieci, 10 mg/ml; 4 fiol. + 4 amp.-strz. + 4 igły + 4 nasadki na fiol. + 8 gazików	799,20	839,16	629,37	15,73

Tab. 36. Koszt tocilizumabu (RoActemra) na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 27 czerwca 2017 r.

Opakowanie	Urzędowa cena zbytu (zł)	Cena hurtowa brutto (zł)	Wysokość limitu finansowania (zł)	Koszt 1 mg dla NFZ (zł)
RoActemra, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml; 1 fiol.po 10 ml	1 404,00	1 474,20	1 474,20	7,37
RoActemra, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml; 1 fiol.po 20 ml	2 808,00	2 948,40	2 948,40	7,37
RoActemra, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml; 1 fiol.po 4 ml	561,60	589,68	589,68	7,37

2.7 Podsumowanie tabelaryczne założeń

Poniżej zestawiono w formie tabelarycznej podsumowanie założeń analizy wpływu na budżet.

Tab. 37. Podsumowanie tabelaryczne założeń analizy wpływu na budżet.

Parametr	Wartość			Rozdział
Ogólne				
Perspektywa analizy	NFZ			2.2
Horyzont czasowy	2 lata			2.3
Liczebność populacji docelowej				
Scenariusz	I rok BIA	II rok BIA		2.1.2.2
Sc. podstawowy	■	■		
Sc. minimalny	■	■		
Sc. maksymalny	■	■		
Udział w rynku				
Lek	Sc. istniejący	I rok BIA	II rok BIA	2.1.4, 2.5.2
Golimumab	■	■	■	
Adalimumab	■	■	■	
Etanercept	■	■	■	
Tocilizumab	■	■	■	
Średnia dawka leku w jednym podaniu				
Golimumab	■			2.4.2.2
Adalimumab	■			
Etanercept	■			
Tocilizumab	■			
Średnia liczba podań w roku				
Golimumab	12			2.4.3
Adalimumab	26			
Etanercept	94			

Parametr	Wartość	Rozdział
Tocilizumab	13	
Koszty leków (za mg)		
Golimumab		2.4.1.3, 2.4.2.1
Adalimumab	41,57 zł	
Etanercept	14,66 zł	
Tocilizumab	5,26 zł	
Koszty podań		
Golimumab	104 zł	2.4.3
Adalimumab	104 zł	
Etanercept	104 zł	
Tocilizumab	520 zł	

3 Wyniki

3.1 Szacowanie aktualnych rocznych wydatków NFZ

Aktualne roczne wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku obliczono z uwzględnieniem:

- kosztu wnioskowanego leku,
- kosztów technologii opcjonalnych,
- kosztów podania leków,
- kosztów programu lekowego (koszt kwalifikacji i weryfikacji, koszt diagnostyki).
- kosztu metotreksatu (rozdział 2.4).

Na potrzeby oszacowania aktualnych rocznych wydatków NFZ założono udział poszczególnych leków biologicznych w programie lekowym zgodny z udziałem opisanym dla scenariusza istniejącego (rozdział 2.5.1).

Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków NFZ przedstawiono w Tab. 38. Obliczono, iż aktualny całkowity koszt leczenia w programie lekowym pacjentów z MZS z masą ciała powyżej 40 kg wynosi ██████████, przy czym koszt golimumabu wynosi ██████████

Tab. 38. Aktualne roczne wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku.

	Liczba pacjentów
Liczba pacjentów aktywnie leczonych w PL	██████████
Liczba pacjentów leczonych golimumabem	██████████
Liczba pacjentów leczonych adalimumabem	██████████
Liczba pacjentów leczonych etanerceptem	██████████
Liczba pacjentów leczonych tocilizumabem	██████████
Aktualne roczne wydatki NFZ (zł)	
Koszt kwalifikacji i weryfikacji w PL	██████████
Koszt diagnostyki w PL	██████████
Koszty leków w PL	██████████
Koszt golimumabu	██████████
Koszt adalimumabu	██████████
Koszt etanerceptu	██████████
Koszt tocilizumabu	██████████
Koszt podania leków w PL	██████████
Koszt podania golimumabu	██████████
Koszt podania adalimumabu	██████████
Koszt podania etanerceptu	██████████
Koszt podania tocilizumabu	██████████

Koszt meto treksatu	
Całkowity koszt leczenia w PL	

3.2 Wariant najbardziej prawdopodobny

W scenariuszu istniejącym łączne obciążenia budżetowe związane z leczeniem pacjentów ze wskazaniem określonym we wniosku wyniosą [redacted] w I roku oraz [redacted] w II roku analizy, przy czym koszty leków w PL wyniosą odpowiednio [redacted] (Tab. 39).

Analiza z uwzględnieniem RSS

W scenariuszu nowym całkowity koszt leczenia w PL wyniesie [redacted] odpowiednio w I i II roku refundacji golimumabu, przy czym koszty leków w PL wyniosą odpowiednio [redacted] w tym koszty golimumabu 1 [redacted] (Tab. 40).

Analiza inkrementalna wskazuje na [redacted] wydatków NFZ o [redacted] w I roku oraz [redacted] w II roku refundacji golimumabu w MZS (Tab. 41). Wydatki NFZ na leki biologiczne [redacted] i [redacted] odpowiednio w I i II roku analizy, natomiast [redacted] ulegną wydatki NFZ związane z podawaniem leków ([redacted] w I roku i o [redacted] w II roku).

Analiza bez uwzględnienia RSS

W scenariuszu nowym całkowity koszt leczenia w PL wyniesie [redacted] i [redacted] odpowiednio w I i II roku refundacji golimumabu, przy czym koszty leków w PL wyniosą odpowiednio [redacted] i [redacted], w tym koszty golimumabu [redacted] i [redacted] (Tab. 40).

Analiza inkrementalna wskazuje na [redacted] wydatków NFZ o [redacted] w I roku oraz [redacted] w II roku refundacji golimumabu w MZS (Tab. 41). Wydatki NFZ na leki biologiczne [redacted] o [redacted] i [redacted] odpowiednio w I i II roku analizy. [redacted] ulegną natomiast wydatki NFZ związane z podawaniem leków ([redacted] w I roku i o [redacted] w II roku).

Tab. 39. Zestawienie wyników analizy dla wariantu najbardziej prawdopodobnego – scenariusz istniejący.

Kategoria kosztów (zł)	Perspektywa NFZ	
	I rok	II rok
L. pacjentów z MZS w PL	[redacted]	[redacted]
L. pacjentów leczonych GOLI	[redacted]	[redacted]
L. pacjentów leczonych ADA	[redacted]	[redacted]
L. pacjentów leczonych ETA	[redacted]	[redacted]
L. pacjentów leczonych TOCI	[redacted]	[redacted]
Koszty leków w PL	[redacted]	[redacted]
Koszt GOLI	[redacted]	[redacted]
Koszt ADA	[redacted]	[redacted]
Koszt ETA	[redacted]	[redacted]
Koszt TOCI	[redacted]	[redacted]

Kategoria kosztów (zł)	Perspektywa NFZ	
	I rok	II rok
Koszt podania leków w PL	██████████	██████████
Koszt podania GOLI	██████████	██████████
Koszt podania ADA	██████████	██████████
Koszt podania ETA	██████████	██████████
Koszt podania TOCI	██████████	██████████
Całkowity koszt leczenia w PL	██████████	██████████

Tab. 40. Zestawienie wyników analizy dla wariantu najbardziej prawdopodobnego – scenariusz nowy.

Kategoria kosztów (zł)	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
L. pacjentów z MZS w PL	██████████	██████████	██████████	██████████
L. pacjentów leczonych GOLI	██████████	██████████	██████████	██████████
L. pacjentów leczonych ADA	██████████	██████████	██████████	██████████
L. pacjentów leczonych ETA	██████████	██████████	██████████	██████████
L. pacjentów leczonych TOCI	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszty leków w PL	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszt GOLI	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszt ADA	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszt ETA	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszt TOCI	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszt podania leków w PL	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszt podania GOLI	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszt podania ADA	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszt podania ETA	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszt podania TOCI	██████████	██████████	██████████	██████████
Całkowity koszt leczenia w PL	██████████	██████████	██████████	██████████

Tab. 41. Zestawienie wyników analizy dla wariantu najbardziej prawdopodobnego – analiza inkrementalna.

Kategoria kosztów (zł)	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
L. pacjentów z MZS w PL	██████████	██████████	██████████	██████████
L. pacjentów leczonych GOLI	██████████	██████████	██████████	██████████
L. pacjentów leczonych ADA	██████████	██████████	██████████	██████████
L. pacjentów leczonych ETA	██████████	██████████	██████████	██████████
L. pacjentów leczonych TOCI	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszty leków w PL	██████████	██████████	██████████	██████████

Kategoria kosztów (zł)	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszt GOLI	████████	████████	████████	████████
Koszt ADA	████████	████████	████████	████████
Koszt ETA	████████	████████	████████	████████
Koszt TOCI	████████	████████	████████	████████
Koszt podania leków w PL	████████	████████	████████	████████
Koszt podania GOLI	████████	████████	████████	████████
Koszt podania ADA	████████	████████	████████	████████
Koszt podania ETA	████████	████████	████████	████████
Koszt podania TOCI	████████	████████	████████	████████
Całkowity koszt leczenia w PL	████████	████████	████████	████████

3.3 Wariant minimalny

W scenariuszu istniejącym łączne obciążenia budżetowe związane z leczeniem pacjentów ze wskazaniem określonym we wniosku wyniosą ██████████ w I roku oraz ██████████ w II roku analizy, przy czym koszty leków w PL wyniosą odpowiednio ██████████ i ██████████ (Tab. 42).

Analiza z uwzględnieniem RSS

W scenariuszu nowym całkowity koszt leczenia w PL wyniesie ██████████ i ██████████ odpowiednio w I i II roku refundacji golimumabu, przy czym koszty leków w PL wyniosą odpowiednio ██████████ i ██████████, w tym koszty golimumabu ██████████ i ██████████ (Tab. 43).

Analiza inkrementalna wskazuje na ██████████ wydatków NFZ ██████████ w I roku oraz ██████████ w II roku refundacji golimumabu w MZS (Tab. 44). Wydatki NFZ na leki biologiczne ██████████ odpowiednio w I i II roku analizy. ██████████ ulegną natomiast wydatki NFZ związane z podawaniem leków (██████████ w I roku i ██████████ w II roku).

Analiza bez uwzględnienia RSS

W scenariuszu nowym całkowity koszt leczenia w PL wyniesie ██████████ i ██████████ odpowiednio w I i II roku refundacji golimumabu, przy czym koszty leków w PL wyniosą odpowiednio ██████████ i ██████████, w tym koszty golimumabu ██████████ i ██████████ (Tab. 43).

Analiza inkrementalna wskazuje na ██████████ wydatków NFZ o ██████████ w I roku oraz ██████████ w II roku refundacji golimumabu w MZS (Tab. 44). Wydatki NFZ na leki biologiczne wzrosną o ██████████ i ██████████ odpowiednio w I i II roku analizy. ██████████ ulegną natomiast wydatki NFZ związane z podawaniem leków (██████████ w I roku i o ██████████ w II roku).

Tab. 42. Zestawienie wyników analizy dla wariantu minimalnego – scenariusz istniejący.

Kategoria kosztów (zł)	Perspektywa NFZ	
	I rok	II rok

L. pacjentów z MZS w PL		
L. pacjentów leczonych GOLI		
L. pacjentów leczonych ADA		
L. pacjentów leczonych ETA		
L. pacjentów leczonych TOCI		
Koszty leków w PL		
Koszt GOLI		
Koszt ADA		
Koszt ETA		
Koszt TOCI		
Koszt podania leków w PL		
Koszt podania GOLI		
Koszt podania ADA		
Koszt podania ETA		
Koszt podania TOCI		
Całkowity koszt leczenia w PL		

Tab. 43. Zestawienie wyników analizy dla wariantu minimalnego – scenariusz nowy.

Kategoria kosztów (zł)	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
L. pacjentów z MZS w PL				
L. pacjentów leczonych GOLI				
L. pacjentów leczonych ADA				
L. pacjentów leczonych ETA				
L. pacjentów leczonych TOCI				
Koszty leków w PL				
Koszt GOLI				
Koszt ADA				
Koszt ETA				
Koszt TOCI				
Koszt podania leków w PL				
Koszt podania GOLI				
Koszt podania ADA				
Koszt podania ETA				
Koszt podania TOCI				
Całkowity koszt leczenia w PL				

Tab. 44. Zestawienie wyników analizy dla wariantu minimalnego – analiza inkrementalna.

Kategoria kosztów (zł)	Perspektywa NFZ (bez RSS)	Perspektywa NFZ (z RSS)
------------------------	---------------------------	-------------------------

	I rok	II rok	I rok	II rok
L. pacjentów z MZS w PL	■	■	■	■
L. pacjentów leczonych GOLI	■	■	■	■
L. pacjentów leczonych ADA	■	■	■	■
L. pacjentów leczonych ETA	■	■	■	■
L. pacjentów leczonych TOCI	■	■	■	■
Koszty leków w PL	■	■	■	■
Koszt GOLI	■	■	■	■
Koszt ADA	■	■	■	■
Koszt ETA	■	■	■	■
Koszt TOCI	■	■	■	■
Koszt podania leków w PL	■	■	■	■
Koszt podania GOLI	■	■	■	■
Koszt podania ADA	■	■	■	■
Koszt podania ETA	■	■	■	■
Koszt podania TOCI	■	■	■	■
Całkowity koszt leczenia w PL	■	■	■	■

3.4 Wariant maksymalny

W scenariuszu istniejącym łączne obciążenia budżetowe związane z leczeniem pacjentów ze wskazaniem określonym we wniosku wyniosą ■ w I roku oraz ■ w II roku analizy, przy czym koszty leków w PL wyniosą odpowiednio ■ i ■ (Tab. 45).

Analiza z uwzględnieniem RSS

W scenariuszu nowym całkowity koszt leczenia w PL wyniesie ■ i ■ odpowiednio w I i II roku refundacji golimumabu, przy czym koszty leków w PL wyniosą odpowiednio ■ i ■ w tym koszty golimumabu ■ i ■ (Tab. 46).

Analiza inkrementalna wskazuje na ■ wydatków NFZ ■ w I roku oraz ■ w II roku refundacji golimumabu w MZS (Tab. 47). Wydatki NFZ na leki biologiczne ■ odpowiednio w I i II roku analizy. ■ ulegną natomiast wydatki NFZ związane z podawaniem leków (■ w I roku i o ■ w II roku).

Analiza bez uwzględnienia RSS

W scenariuszu nowym całkowity koszt leczenia w PL wyniesie ■ i ■ odpowiednio w I i II roku refundacji golimumabu, przy czym koszty leków w PL wyniosą odpowiednio ■ i ■, w tym koszty golimumabu ■ i ■ (Tab. 46).

Analiza inkrementalna wskazuje na ■ wydatków NFZ o ■ w I roku oraz ■ w II roku refundacji golimumabu w MZS (Tab. 47). Wydatki NFZ na leki biologiczne wzrosną o ■ i ■ odpowiednio w I i II roku analizy. ■ się natomiast wydatki NFZ związane z podawaniem leków (■ w I roku i o ■ w II roku).

Tab. 45. Zestawienie wyników analizy dla wariantu maksymalnego – scenariusz istniejący.

Kategoria kosztów (zł)	Perspektywa NFZ	
	I rok	II rok
L. pacjentów z MZS w PL	■	■
L. pacjentów leczonych GOLI	■	■
L. pacjentów leczonych ADA	■	■
L. pacjentów leczonych ETA	■	■
L. pacjentów leczonych TOCI	■	■
Koszty leków w PL	■	■
Koszt GOLI	■	■
Koszt ADA	■	■
Koszt ETA	■	■
Koszt TOCI	■	■
Koszt podania leków w PL	■	■
Koszt podania GOLI	■	■
Koszt podania ADA	■	■
Koszt podania ETA	■	■
Koszt podania TOCI	■	■
Całkowity koszt leczenia w PL	■	■

Tab. 46. Zestawienie wyników analizy dla wariantu maksymalnego – scenariusz nowy.

Kategoria kosztów (zł)	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
L. pacjentów z MZS w PL	■	■	■	■
L. pacjentów leczonych GOLI	■	■	■	■
L. pacjentów leczonych ADA	■	■	■	■
L. pacjentów leczonych ETA	■	■	■	■
L. pacjentów leczonych TOCI	■	■	■	■
Koszty leków w PL	■	■	■	■
Koszt GOLI	■	■	■	■
Koszt ADA	■	■	■	■
Koszt ETA	■	■	■	■
Koszt TOCI	■	■	■	■
Koszt podania leków w PL	■	■	■	■
Koszt podania GOLI	■	■	■	■
Koszt podania ADA	■	■	■	■
Koszt podania ETA	■	■	■	■
Koszt podania TOCI	■	■	■	■
Całkowity koszt leczenia w PL	■	■	■	■

Tab. 47. Zestawienie wyników analizy dla wariantu maksymalnego – analiza inkrementalna.

Kategoria kosztów (zł)	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
L. pacjentów z MZS w PL	■	■	■	■
L. pacjentów leczonych GOLI	■	■	■	■
L. pacjentów leczonych ADA	■	■	■	■
L. pacjentów leczonych ETA	■	■	■	■
L. pacjentów leczonych TOCI	■	■	■	■
Koszty leków w PL	■	■	■	■
Koszt GOLI	■	■	■	■
Koszt ADA	■	■	■	■
Koszt ETA	■	■	■	■
Koszt TOCI	■	■	■	■
Koszt podania leków w PL	■	■	■	■
Koszt podania GOLI	■	■	■	■
Koszt podania ADA	■	■	■	■
Koszt podania ETA	■	■	■	■
Koszt podania TOCI	■	■	■	■
Całkowity koszt leczenia w PL	■	■	■	■

3.5 Analiza wrażliwości

Założenia analizy wrażliwości przedstawiono w rozdziale 2.6. Testowano 4 warianty analizy:

- A1 – oszacowanie dawek leków na podstawie rozkładu masy ciała i wzrostu pacjentów z siatek IMiD,
- A2 – odsetek podań ambulatoryjnych GOLI, ADA i ETA równy ■ i odsetek podań szpitalnych TOCI równy ■,
- A3 – etanercept w dawce 0,4 mg/kg m.c. stosowany u ■ pacjentów,
- A4 – ceny komparatorów z Obwieszczenia MZ.

Wyniki analizy przedstawiono w tabeli poniżej.

Analiza z uwzględnieniem RSS

Trzy z czterech testowanych wariantów analizy wrażliwości wykazały, iż wprowadzenie finansowania preparatu Simponi® we wnioskowanym wskazaniu związane jest z ■ nakładów budżetowych (■ do ■ w II roku refundacji), przy czym zakres zmian w stosunku do scenariusza podstawowego wynosi od ■ do ■. Największy wpływ na wyniki analizy miało przyjęcie cen komparatorów z Obwieszczenia MZ.

W wariacie analizy, w którym testowano odmienne niż w scenariuszu podstawowym odsetki podań ambulatoryjnych i szpitalnych, wprowadzenie refundacji preparatu Simponi® może być związane z ■ nakładów budżetowych (■ w II roku refundacji, zmiana w stosunku do scenariusza podstawowego o ■).

Analiza bez uwzględnienia RSS

W trzech pierwszych wariantach analizy wrażliwości wprowadzenie finansowania preparatu Simponi® w populacji docelowej związane jest z [REDAKTOWANO] nakładów budżetowych (od [REDAKTOWANO] w II roku refundacji), przy czym zakres zmian w stosunku do scenariusz podstawowego wynosi od [REDAKTOWANO] do [REDAKTOWANO].

W wariacie analizy dla cen komparatorów z Obwieszczenia MZ wprowadzenie refundacji preparatu Simponi® związane jest z [REDAKTOWANO] w II roku refundacji (zmiana w stosunku do scenariusza podstawowego o [REDAKTOWANO]).

Największy wpływ na wyniki analizy miało założenie uwzględniające ceny komparatorów z Obwieszczenia MZ.

Tab. 48. Prognozowane dodatkowe obciążenia budżetowe w horyzoncie 2 lat - analiza wrażliwości.

Wariant	I rok (zł)	Zmiana vs sc. podstawowy (bezwzględna, zł)	Zmiana vs sc. podstawowy (procentowa)	II rok (zł)	Zmiana vs sc. podstawowy (bezwzględna, zł)	Zmiana vs sc. podstawowy (procentowa)
Analiza bez RSS						
Sc. podstawowy	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
A1	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
A2	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
A3	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
A4	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Analiza z RSS						
Sc. podstawowy	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
A1	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
A2	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
A3	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
A4	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

4 Ograniczenia i dyskusja

Celem analizy była ocena obciążeń budżetowych Narodowego Funduszu Zdrowia związanych z finansowaniem ze środków publicznych preparatu Simponi® w ramach programu lekowego w leczeniu wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów u dzieci o masie ciała powyżej 40 kg, u których stwierdzono niedostateczną odpowiedź na wcześniejsze leczenie metotreksatem. Analizę kosztów terapii lekiem Simponi® przeprowadzono na tle kosztów terapii lekami aktualnie finansowanymi w ramach programu lekowego leczenia MZS (PL B.33) tj. adalimumabem, etanerceptem i tocilizumabem.

Ze względu na wnioskowaną refundację produktu leczniczego Simponi® w ramach programu lekowego oraz brak dopłat pacjentów do analizowanych technologii medycznych, analizę przeprowadzono jedynie z perspektywy płatnika publicznego, tj. NFZ w horyzoncie dwóch kolejnych lat. W analizie wpływu na budżet uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne różnicujące porównywane interwencje, czyli koszty związane z nabyciem i podaniem leków. W analizie nie uwzględniono kosztów kwalifikacji i diagnostyki w programie lekowym, kosztów zdarzeń niepożądanych oraz kosztów towarzyszącej terapii metotreksatem, gdyż koszty te nie różnicują analizowanych terapii. Koszty terapii szacowano w oparciu o Obwieszczenie MZ z dnia 27 czerwca 2017 oraz dane DGL z 21 lipca 2017 (dane za kwiecień 2017).

Analizowano następujące scenariusze: istniejący, w którym brak jest refundacji preparatu Simponi® w MZS oraz scenariusz nowy - po wprowadzeniu preparatu Simponi® do refundacji w ramach wnioskowanego programu lekowego. Rozważano 3 warianty scenariuszy: podstawowy (najbardziej prawdopodobny), minimalny oraz maksymalny.

Obliczenia dotyczące liczebności populacji docelowej oparto o dane raportowane w protokołach z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych. Warianty podstawowy, minimalny i maksymalny różniły się liczebnością populacji docelowej, ze względu na testowanie różnych sposobów szacowania odsetka pacjentów z masą ciała powyżej 40 kg w programie lekowym MZS. W wariantcie podstawowym do oszacowania wielkości populacji wykorzystano rozkład masy ciała dzieci z siatek centylogowych oraz rozkład wieku wśród pacjentów z MZS leczonych w ramach PL B.33 z danych NFZ (AWA adalimumab w MZS 2014), a populację docelową oszacowano na ■■■■ pacjentów w I roku i ■■■■ pacjentów w II roku refundacji. W wariantcie minimalnym, rozkład masy ciała w populacji zaczerpnięto z badania golimumabu GO-KIDS (EMA 2016), a populację oszacowano na ■■■■ i ■■■■ pacjentów odpowiednio w I i II roku refundacji. W wariantcie maksymalnym założono konserwatywnie, iż wszyscy pacjenci z wielostawowym MZS leczeni w PL charakteryzują się masą ciała powyżej 40 kg – liczba pacjentów w I roku wynosi ■■■■, a w II roku refundacji ■■■■ pacjentów.

W scenariuszu istniejącym przyjęto (na podstawie danych z uchwały Rady NFZ w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2016), iż proporcje pacjentów leczonych ADA, ETA i TOCI w PL B.33 (RZS i MZS) odpowiadają proporcjom pacjentów leczonych wymienionymi lekami we wskazaniu MZS, tj. adalimumabem leczonych jest 34,6%, etanerceptem 37,8%, a tocilizumabem 27,6% chorych z MZS. W scenariuszu nowym przyjęto, iż golimumabem leczonych będzie w pierwszym roku refundacji ■■■■ pacjentów z populacji docelowej, natomiast w drugim roku refundacji ■■■■

pacjentów (prognoza uzyskana od Zleceniodawcy).

W analizie z uwzględnieniem zaproponowanego przez Zleceniodawcę instrumentu podziału ryzyka dla scenariusza **najbardziej prawdopodobnego**, dla budżetu NFZ wynikające z wprowadzenia finansowania preparatu Simponi® w analizowanym wskazaniu wyniosą ok. i odpowiednio w I i II roku refundacji.

Dla scenariusza **minimalnego**, dla budżetu NFZ wynikające z wprowadzenia finansowania preparatu Simponi® w analizowanym wskazaniu wyniosą ok. i w I i II roku refundacji, natomiast w scenariuszu **maksymalnym** odpowiednio i

Do ograniczeń analizy wpływu na budżet należy brak szczegółowych danych na temat wielkości populacji pacjentów, którzy będą kwalifikowali się do leczenia produktem Simponi®. Dane dotyczące liczebności populacji z MZS oparto o informacje raportowane w protokołach z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, a więc dane odzwierciedlające rzeczywistą sytuację w Polsce. Ostatnie dostępne dane z protokołów pochodziły z maja 2017. Na podstawie tych danych oraz trendu zmiany liczebności populacji z ostatnich 2 lat prognozowano liczbę pacjentów z MZS w kolejnych dwóch latach. Na niepewność oszacowań liczebności populacji wpływa brak szczegółowych danych dotyczących rozkładu masy ciała (lub wieku) w populacji pacjentów z MZS leczonych w aktualnym programie lekowym. Problem ten zaadresowano jednak w analizie scenariuszowej uwzględniając różne odsetki pacjentów w programie lekowym z masą ciała powyżej 40 kg (na podstawie siatek centylowych i danych NFZ, na podstawie rozkładu masy ciała z badania GO-KDS oraz zakładając, iż 100% pacjentów w PL charakteryzuje się masą ciała powyżej 40 kg).

Nie odnaleziono także szczegółowych danych dotyczących udziału poszczególnych leków w aktualnym programie leczenia MZS. Odnaleziono jedynie dane dotyczące całego programu lekowego B.33 (RZS i MZS). W analizie założono, iż proporcje pacjentów leczonych adalimumabem, etanerceptem i tocilizumabem w PL B.33 (RZS i MZS) odpowiadają proporcjom pacjentów leczonych wymienionymi lekami we wskazaniu MZS.

Ograniczeniem analizy jest również sposób szacowania średnich dawek ADA, ETA i TOCI. Dawkowanie powyższych leków zależy od powierzchni/masy ciała pacjenta. W MZS długotrwały proces chorobowy może prowadzić do zaburzeń rozwojowych i zahamowania wzrostu. Ze względu na brak danych antropometrycznych dla pacjentów z wielostawowym MZS rozkład masy ciała i wzrostu pacjentów z populacji docelowej przyjęto na podstawie danych z siatek centylowych, co może zawyżyć oszacowane dawki. Jednakże analiza przeprowadzona przez Umławską i wsp. wykazała, że dzieci z MZS tylko nieznacznie ustępują wysokością i masą ciała swoim zdrowym rówieśnikom (Umławska 2008).

Dodatkowym ograniczeniem przy szacowaniu średniej dawki ADA, ETA i TOCI jest przyjęcie rozkładu wieku pacjentów z MZS na podstawie danych NFZ, z których można obliczyć łącznie udziały poszczególnych grup wiekowych w programie, a nie udziały poszczególnych roczników. Ze względu na powyższe założono, że w ramach jednej grupy wiekowej poszczególne roczniki mają taki sam udział.

5 Aspekty etyczne, społeczne, prawne, wpływ na organizację udzielania świadczeń

Nie zidentyfikowano żadnego istotnego wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej dla omawianej technologii na aspekty etyczne, społeczne, prawne a także organizację udzielania świadczeń.

Zgodnie z wnioskiem refundacja preparatu Simponi® ma się odbywać w ramach istniejącego programu lekowego leczenia MZS (PL B.33). W związku z tym pozytywna decyzja o finansowaniu preparatu Simponi® we wnioskowanym wskazaniu nie spowoduje znaczących zmian organizacji udzielania świadczeń zdrowotnych, gdyż terapia będzie realizowana w tych samych ośrodkach co terapia w ramach istniejącego programu lekowego.

Poniżej przedstawiono komentarze do obszarów etycznych i społecznych wskazanych w Wytycznych oceny technologii medycznych AOTMiT 2016.

CZY POZYTYWNE ROZPACZTRZENIE WNIOSKU WPŁYNIE NA OSOBY INNE NIŻ STOSUJĄCE TĘ TECHNOLOGIĘ (WPŁYWY ZEWNĘTRZNE)?

Czy i które grupy pacjentów mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie?

Nie zidentyfikowano grup chorych, które mogą być faworyzowane.

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?

Spodziewana jest duża korzyść dla wąskiej grupy pacjentów.

Czy technologia jest odpowiedzią na niezaspokojone dotychczas potrzeby grup społecznie upośledzonych?

Technologia ta nie dotyczy grup społecznie upośledzonych.

Czy technologia stanowi odpowiedź dla osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia albo dostęp do leczenia jest ograniczony?

Nie. We wnioskowanym wskazaniu w ramach PL B.33 dostępne są 3 leki biologiczne.

CZY POZYTYWNA DECYZJA MOŻE POWODOWAĆ PROBLEMY SPOŁECZNE?

Czy może wpływać na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej?

Spodziewane jest zwiększenie poziomu satysfakcji pacjentów.

Czy może grozić niezaakceptowaniem postępowania przez poszczególnych chorych?

Jak każde leczenie, terapia preparatem Simponi® może być niezaakceptowana przez poszczególnych pacjentów.

Czy może powodować lub zmieniać stygmatyzację?

Mało prawdopodobne.

Czy może wywoływać lęk?

Mało prawdopodobne.

Czy może powodować dylematy moralne?

Mało prawdopodobne.

Czy może stwarzać problemy dotyczące płci lub rodzinne?

Mało prawdopodobne.

CZY DECYZJA DOTYCZĄCA TECHNOLOGII NIE KOLIDUJE Z PRAWEM?

Czy nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi?

Nie zidentyfikowano sprzeczności z regulacjami prawnymi.

Czy stwarza konieczność dokonania zmian w prawie/ przepisach?

Nie zidentyfikowano regulacji prawnych wymagających zmian.

Czy oddziałuje na prawa człowieka lub pacjenta?

Technologia nie oddziałuje na prawa człowieka i pacjenta.

CZY STOSOWANIE TECHNOLOGII NAKŁADA SZCZEGÓLNE WYMOGI?

Czy jest konieczność szczególnego informowania pacjenta lub uzyskiwania jego zgody?

Tak. Podobnie jak w przypadku wszystkich innych technologii medycznych.

Czy istnieje potrzeba zapewnienia pacjentowi poufności postępowania?

Tak. Podobnie jak w przypadku wszystkich innych technologii medycznych.

Czy istnieje potrzeba uwzględniania indywidualnych preferencji, potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze metody postępowania?

Tak. Podobnie jak w przypadku wszystkich innych technologii medycznych.

6 Wnioski

Niniejsza analiza wpływu na budżet wykazała, iż wprowadzenie refundacji preparatu Simponi® w ramach programu lekowego w leczeniu dzieci o masie ciała powyżej 40 kg z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów, u których stwierdzono niedostateczną odpowiedź na wcześniejsze leczenie metotreksatem, będzie wiązało się z [REDAKTOWANO] po stronie NFZ, przy cenie preparatu Simponi® uwzględniającej zaproponowany przez Wnioskodawcę instrument podziału ryzyka.

W analizie podstawowej uwzględniającej RSS, a także wariantach minimalnym i maksymalnym, wykazano [REDAKTOWANO]

Pozytywna decyzja refundacyjna zapewni pacjentom z MZS dostęp do alternatywnej opcji terapeutycznej, a przyjęcie zaproponowanego instrumentu podziału ryzyka pozwoli na racjonalne ograniczenie wydatków NFZ.

7 Aneks

7.1 Treść programu lekowego

Załącznik B.33.

LECZENIE REUMATOIDALNEGO ZAPALENIA STAWÓW I MŁODZIEŃCZEGO IDIOPATYCZNEGO ZAPALENIA STAWÓW O PRZEBIEGU AGRESYWNYM (ICD-10 M 05, M 06, M 08)

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>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> <p>1) czynnik reumatoidalny w surowicy lub aCCP – kiedykolwiek w przeszłości;</p> <p>2) próba tuberkulinowa lub test Quantiferon;</p> <p>3) obecność antygenu HBs;</p> <p>4) przeciwciała anti-HCV, a w przypadku pozytywnego wyniku – oznaczenie PCR HCV metodą ilościową;</p> <p>5) antygen wirusa HIV (HIV Ag/Ab Combo);</p> <p>6) RTG klatki piersiowej z opisem (maksymalnie do 6 miesięcy przed kwalifikacją);</p> <p>7) EKG z opisem.</p> <p>2. Badania przy pierwszej, albo kolejnych kwalifikacjach do programu, jeżeli badanie</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/leki immunosupresyjnymi, takimi jak metotreksat, leflunomid, sulfasalazyna oraz leki antymalaryczne, zgodnie z obowiązującymi zaleceniami EULAR, z których każdy zastosowany był przez co najmniej 4 miesiące w monoterapii lub terapii łączonej (w tym po niepowodzeniu terapii metotreksatem w postaci doustnej lub podskórnej):</p> <p>a) z dużą aktywnością choroby, udokumentowaną w trakcie dwóch badań lekarskich w odstępie 1-3 miesięcy. Dużą aktywność choroby stwierdza się, gdy jest spełnione jedno z poniższych kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> - wartość DAS 28 – większa niż 5,1 albo - wartość DAS – większa niż 3,7 albo - wartość SDAI – większa niż 26 lub <p>b) z innymi postaciami RZS, niezależnie od wartości DAS 28, DAS, SDAI, tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> - z postacią uogólnioną (Zespół 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) 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>		<p>było wykonane wcześniej niż 1 miesiąc (± 14 dni) przed kwalifikacją:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) morfologia krwi, a w przypadku pacjentów kwalifikowanych do leczenia tocilizumabem - morfologia krwi z rozmazem oraz oznaczeniem bezwzględnej liczby granulocytów obojętnochłonnych; 2) płytki krwi (PLT); 3) odczyn Biernackiego (OB); 4) stężenie białka C-reaktywnego (CRP); 5) stężenie kreatyniny w surowicy; 6) aminotransferaza asparaginianowa (AspAT); 7) aminotransferaza alaninowa (AlAT); 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 obojętnochłonnych; b) płytki krwi (PLT); c) odczyn Biernackiego (OB);
---	--	---

<ul style="list-style-type: none"> - wystąpiła ciężka reakcja uczuleniowa na substancję czynną lub pom ocniczą 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 pom ocniczą lub - wystąpiły ciężkie działania niepożądane uniemożliwiające kontynuowanie terapii, które nie ustępują mimo dostosowywania dawki leku zgodnie z ChPL lub - stwierdzono brak albo utratę odpowiedzi na zastosowane leczenie (zgodnie z definicją zawartą w kryteriach wyłączenia z programu w programach lekowych dotyczących leczenia RZS). <p>Kwalifikacja do terapii inhibitorem TNF alfa po wcześniejszym leczeniu rytuksymabem jest możliwa</p>		<ul style="list-style-type: none"> d) stężenie białka C-reaktywnego (CRP); e) stężenie kreatyniny w surowicy, f) AspAT i AlAT; g) stężenie cholesterolu całkowitego, LDL, HDL, trójglicerydów - u pacjentów leczonych tocilizum abem <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 (± 28 dni).</p> <p>2) Monitorowanie terapii rytuksymabem - po 180 dniach (± 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 AlAT; 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 (± 28 dni) od ponownego podania leku</p> <p>4. Monitorowanie programu:</p>
---	--	---

<p>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 2 a) 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 pom ocniczą 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 pom ocniczą lub - wystąpiły ciężkie działania niepożądane uniemożliwiające kontynuowanie terapii, które nie ustępują mimo dostosowywania dawki leku zgodnie z ChPL lub - stwierdzono brak albo utratę odpowiedzi na zastosowane leczenie (zgodnie z definicją zawartą w kryteriach wyłączenia z programu w programach lekowych dotyczących leczenia RZS). <p>Kwalifikacja do terapii tocilizumabem po wcześniejszym leczeniu rytuksymabem jest możliwa dopiero po</p>		<ol style="list-style-type: none"> 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 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; 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>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 2 a) 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 - wystąpiły ciężkie działania niepożądane uniemożliwiające kontynuowanie terapii, które nie ustępują mimo dostosowywania dawki leku zgodnie z ChPL lub - stwierdzono brak albo utratę odpowiedzi na zastosowane leczenie (zgodnie z definicją zawartą w kryteriach wyłączenia z programu w programach lekowych dotyczących leczenia RZS). <p>6) W ramach programów lekowych dotyczących leczenia RZS nie jest możliwe zastosowanie więcej niż pięciu leków biologicznych, w tym nie więcej niż dwóch inhibitorów TNF alfa w przypadku ich nieskuteczności oraz więcej niż trzech inhibitorów TNF alfa, jeśli przyczyną odstawienia przynajmniej jednego z nich była nietolerancja lub działania niepożądane.</p> <p>7) W ramach programu nie dopuszcza się możliwości ponownej kwalifikacji do terapii substancją czynną, którą pacjent był leczony w przeszłości nieskutecznie.</p>		
---	--	--

<p>8) Kwalifikacja pacjenta do drugiego leku i kolejnych w ramach programu lekowego nie wymaga zgody Zespołu Koordynacyjnego, jeśli jest zgodna z opisem programu.</p> <p>9) W przypadkach, w których pacjentowi grozi kalectwo lub zagrożone jest jego życie, decyzją Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, pacjent może być zakwalifikowany do leczenia biologicznego w 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 Lecznichych 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.</p>		
--	--	--

<p>nego nie może być dłuższy niż 18 miesięcy, 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 (± 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 ≤ 26;</p> <p>2) nie stwierdzenie po 6 miesiącach (± 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 ≤ 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 zaostrezenia tak, że pacjent przestaje</p>		
---	--	--

<p>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</p>		
---	--	--

<p>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. 		
---	--	--

MŁODZIEŃCZE IDIOPATYCZNE 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, powołowany 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.</p> <p>Ponadto, gdy jest to zaznaczone w opisie programu, udział pacjenta może wymagać uzyskania indywidualnej zgody Zespołu, o którym mowa powyżej.</p> <p>2) Do programu kwalifikuje się pacjentów od 2 roku życia (do terapii adalimumabem lub tocilizumabem) albo od 4 roku życia (do terapii etanerceptem), spełniających kryteria rozpoznania:</p> <p>a) wielostawowej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) z co najmniej 5 obrzękniętymi stawami i co najmniej 3 stawami o ograniczonej ruchomości oraz bolesnością, przyspieszonym powyżej normy OB, lub CRP i oceną przez lekarza aktywności choroby na co najmniej 4 w 10-punktowej skali, mimo leczenia dwoma, wymienionymi w programie lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi w obowiązujących dawkach (w tym metotreksatem) przez minimum 3 miesiące każdym albo</p>	<p>1. Dawkowanie:</p> <p>1. Adalimumab, etanercept i tocilizumab należy podawać zgodnie z dawkowaniem określonym w aktualnej Charakterystyce Produktu Lekicznego z uwzględnieniem rekomendacji EULAR/ACR.</p> <p>2. Powyższe leki należy podawać z metotreksatem w skutecznej klinicznie i tolerowanej przez chorego dawce, chyba, że występują przeciwwskazania do stosowania metotreksatu.</p> <p>W przypadku wystąpienia przeciwwskazań do stosowania metotreksatu, należy rozważyć podawanie adalimumabu, etanerceptu oraz tocilizumabu z innym, wymierzonym w programie lekiem modyfikującym przebieg choroby/immunosupresyjnym w obowiązującej dawce.</p>	<p>1. Badania przy pierwszej kwalifikacji do programu:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) próba tuberkulinowa lub test Quantiferon; 2) obecność antygenu HBs; 3) przeciwciała anti-HCV; 4) antygen wirusa HIV (HIV Ag/Ab Combo); 5) RTG klatki piersiowej z opisem (maksymalnie do 6 miesięcy przed kwalifikacją); 6) EKG z opisem. <p>2. Badania przy pierwszej, albo kolejnych kwalifikacjach do programu, jeżeli ostatnie oznaczenie w wykonano wcześniej niż 1 miesiąc (± 14 dni) przed podaniem pierwszej dawki substancji czynnej leku biologicznego:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) morfologia krwi, a w przypadku kwalifikowania do terapii tocilizumabem - morfologia krwi z rozmazem oraz oznaczeniem bezwzględnej liczby granulocytów obojętnochłonnych; 2) płytki krwi (PLT); 3) odczyn Biernackiego (OB); 4) stężenie białka C-reaktywnego (CRP); 5) stężenie kreatyniny w surowicy; 6) aminotransferaza asparaginianowa (AspAT); 7) aminotransferaza alaninowa (AlAT); 8) badanie ogólne moczu (do decyzji lekarza); 9) stężenie cholesterolu całkowitego, LDL, HDL, trójglicerydów - u pacjentów kwalifikowanych do leczenia tocilizumabem. <p>3. Monitorowanie leczenia:</p>
---	--	---

<p>b) nielicznostawowej postaci MIZS, rozszerzającej się i przetrwałej ponad 6 miesięcy, przy występujących czynnikach złej prognozy (wg ACR) i z obecnością co najmniej 2 stawów obrzękniętych lub z ograniczoną ruchomością i bolesnością i oceną przez lekarza aktywności choroby na co najmniej 5 w 10-punktowej skali z towarzyszącym bólem, tkliwością lub objem a tymi cechami, mimo leczenia dwoma, wymienionymi w programie lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi w obowiązujących dawkach (w tym metotreksatem) przez minimum 3 miesiące każdym albo</p> <p>c) MIZS z dominującym zapaleniem błony naczyniowej oka nieoddającym się leczeniu dwoma, wymienionymi w programie lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi w obowiązujących dawkach (w tym metotreksatem) przez minimum 3 miesiące każdym, niezależnie od ilości zajętych stawów.</p> <p>3) Ponadto do terapii tocilizumabem kwalifikują się pacjenci od 2 roku życia, z rozpoznaniem:</p> <p>a) MIZS o początku uogólnionym (rozpoznanie na podstawie kryteriów ILAR z 1997 r.) z dominującymi objawami układowymi, u których mimo stosowania przez co najmniej 2 tygodnie pełnych dawek glikokortykosteroidów (GKS) (doustrnie 1-2 mg/kg m.c./dobę, maksymalnie 60 mg/dobę lub metyloprednizolonu 10-30 mg/kg m.c./wlew przez 3 dni i ewentualnie powtarzane przez kolejne tygodnie) utrzymuje się lub wystąpiła ponownie gorączka i utrzymują się układowe objawy wysokiej aktywności choroby, rozumianej jako wartość 5 lub więcej w 10-punktowej skali, wg oceny lekarza albo</p>		<p>1) W ciągu pierwszych sześciu miesięcy terapii daną substancją czynną, wymienione niżej badania należy wykonać nie rzadziej niż co 90 dni (± 14 dni):</p> <p>a) morfologia krwi, a w przypadku pacjentów leczonych tocilizumabem - morfologia krwi z rozmazem oraz oznaczeniem bezwzględnej liczby granulocytów obojętnochłonnych;</p> <p>b) odczyn Biernackiego (OB);</p> <p>c) stężenie białka C-reaktywnego (CRP);</p> <p>d) stężenie kreatyniny w surowicy;</p> <p>e) AspAT i AlAT;</p> <p>f) stężenie cholesterolu całkowitego, LDL, HDL, trójglicerydów - u pacjentów leczonych tocilizumabem</p> <p>oraz dokonać oceny skuteczności zastosowanej terapii.</p> <p>Jeżeli terapia jest kontynuowana powyższe powtarzać po każdym kolejnych 180 dniach (± 28 dni).</p> <p>4. Monitorowanie programu:</p> <p>1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;</p> <p>2) uzupełnianie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;</p>
--	--	--

<p>b) MIZS o początku uogólnionym (rozpoznanie na podstawie kryteriów ILAR z 1997 r.) z zajęciem co najmniej 5 stawów lub z zajęciem co najmniej 2 stawów i towarzyszącą gorączką powyżej 38°C, u których aktywna choroba utrzymuje się przez co najmniej 3 miesiące i niewystarczająco odpowiada na leczenie GKS w dawce nie niższej niż 0,5 mg/kg m. c./dobę oraz metotreksatem w obowiązującej dawce (ewentualnie w postaci podskórnej), podawanym przez co najmniej 3 miesiące albo, w przypadku nietolerancji metotreksatu, innym lekiem modyfikującym przebieg choroby/lekiem immunosupresyjnym, podawanym w obowiązującej dawce przez co najmniej 3 miesiące.</p> <p>4) Do programu kwalifikują się także pacjenci poddani leczeniu MIZS inhibitorem TNF alfa lub tocilizumabem w ramach programu lekowego, u których:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) wystąpiła ciężka reakcja uczuleniowa na substancję czynną lub pomocniczą leku lub b) wystąpiły ciężkie działania niepożądane uniemożliwiające kontynuowanie terapii, które nie ustępują mimo dostosowywania dawki leku zgodnie z ChPL lub c) stwierdzono brak albo utratę odpowiedzi na zastosowane leczenie (zgodnie z definicją zawartą w kryteriach wyłączenia z programu w części dotyczącej MIZS niniejszego programu lekowego). <p>5) Do programu kwalifikowani są również pacjenci, uprzednio leczeni tocilizumabem w ramach hospitalizacji według jednorodnych grup pacjentów (JGP) pod warunkiem, że przed rozpoczęciem terapii speł-</p>		<p>3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazują się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.</p>
---	--	---

<p>niali kryteria włączenia do programu oraz nie spełnili kryteriów zakończenia udziału w programie – po uzyskaniu akceptacji Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych.</p> <p>6) Pacjent z rozpoznaniem MIZS, który ukończył 18 rok życia może być leczony, w zależności od obrazu klinicznego choroby, na zasadach określonych w programach lekowych dotyczących terapii RZS albo ŁZS, albo ZZSK. Jeśli obraz choroby nie odpowiada jednej z tych postaci, leczenie prowadzone jest w programie dotyczącym MIZS.</p> <p>7) W ramach programu nie dopuszcza się możliwości ponownej kwalifikacji do terapii substancją czynną, którą pacjent był leczony w przeszłości nieskutecznie.</p> <p>8) Kwalifikacja pacjenta do drugiego leku i kolejnych w ramach programu lekowego nie wymaga zgody Zespołu Koordynacyjnego, jeśli jest zgodna z opisem programu.</p> <p>9) Obowiązujące dawki leków modyfikujących przebieg choroby/leków immunosupresyjnych wynoszą dla: metotreksatu – 10-20 mg/m²/tydzień (maksymalnie 30 mg/tydzień), sulfasalazyny – 20-50 mg/kg m.c./dobę, cyklosporyny A – 3-5 mg/kg m.c./dobę, chlorochiny (ewentualnie hydroksychlorochiny) – 4-6 mg/kg m.c./dobę, azatiopryny – 1,0-2,5 mg/kg m.c./dobę, jeżeli leczenie jest dobrze tolerowane.</p> <p>10) W przypadkach, w których pacjentowi grozi kalectwo lub zagrożone jest jego życie, decyzją Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, pacjent może</p>		
--	--	--

<p>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>1) W przypadku miesięczkujących dziewcząt wymagana jest zgoda na świadomą kontrolę urodzeń, zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, którym odbywa się leczenie biologiczne.</p> <p>2. Kryteria stanowiące przeciwwskazania do kwalifikacji do programu:</p> <p>Przeciwwskazania do udziału w programie wynikają z przeciwwskazań do stosowania określonych w Charakterystykach Produktów Leczniczych poszczególnych substancji czynnych ujętych w programie lekowym, z uwzględnieniem rekomendacji EULAR/ACR.</p> <p>3. Czas leczenia w programie:</p> <p>1) Kryteria kwalifikacji i wyłączenia z programu określają czas leczenia w programie.</p> <p>2) Czas leczenia daną substancją czynną w ramach programu przy pierwszym podawaniu leku biologicznego nie może być dłuższy niż 24 miesiące, z zastrzeżeniem pkt 5 ppkt 1 w części dotyczącej MIZS niniejszego programu.</p> <p>3) W przypadku czasowej przerwy w leczeniu daną substancją czynną dłuższej niż miesiąc z przyczyn uzasadnionych klinicznie, czas leczenia i schemat monitorowania ulega wydłużeniu o okres przerwy w podawaniu leku.</p>		
---	--	--

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

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

<p>nawrotu aktywnej choroby w okresie poniżej 12 tygodni, wtedy decyzja o długości leczenia, dawkowaniu i częstości podawania leku biologicznego po nawrocie i ponownym spełnieniu kryteriów poprawy ACR Pediatric 50, należy do lekarza prowadzącego;</p> <p>9) lekarz prowadzący może zwrócić się do Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych o wyrażenie zgody na kontynuację leczenia daną substancją czynną w uzasadnionych sytuacjach klinicznych w przypadku niespełnienia przez chorego kryteriów poprawy ACR Pediatric 50 zgodnie z pkt 4 ppkt 3, szczególnie u pacjentów z wyjściową bardzo dużą aktywnością choroby i/lub występowaniem czynników złej prognozy. Bez zgody Zespołu Koordynacyjnego dalsze leczenie daną substancją czynną w przypadku niespełnienia kryteriów ACR Pediatric 50 po 12 miesiącach terapii nie jest możliwe.</p> <p>5. Kryteria ponownego włączenia do programu:</p> <p>1) Pacjent, u którego zaprzestano, zgodnie z pkt 4 ppkt 5, podawania substancji czynnej leku biologicznego zastosowanej zgodnie z zapisami programu i u którego w trakcie badania kontrolnego stwierdzono nawrót aktywnej choroby, definiowanej jako brak utrzymywania się kryteriów poprawy ACR Pediatric 50, jest włączany do leczenia w ramach programu bez kwalifikacji.</p> <p>2) Pacjent jest włączany do ponownego leczenia substancją czynną, której zastosowanie</p>		
---	--	--

<p>spowodowało spełnienie kryteriów poprawy ACR Pediatric 50.</p> <p>3) Do programu może być ponownie włączony pacjent, u którego zaprzestano podawania substancji czynnej wymienionej w programie i zastosowanej zgodnie z jego treścią z powodu wystąpienia działań niepożądanych, które ustąpiły po odstawieniu leku bądź zastosowanym leczeniu i w opinii lekarza prowadzącego powrót do terapii tą samą substancją czynną nie stanowi ryzyka dla pacjenta.</p>		
---	--	--

7.2 Rozkład masy ciała, wzrostu i powierzchni ciała w zależności od wieku u dzieci i młodzieży z populacji docelowej na podstawie z siatek centylowych IMiD

Wiek (lata)	Masa ciała (kg)	Wzrost (cm)	Powierzchnia ciała (m ²)
Chłopcy (50 centyl)			
11,5	40,0	149,0	1,30
12	42,7	152,4	1,36
13	48,1	159,4	1,47
14	53,1	166,4	1,58
15	58,0	171,9	1,68
16	63,9	176,3	1,79
17	67,2	178,9	1,85
18	68,1	179,2	1,86
19	69,0	179,5	1,87
20	69,9	179,8	1,88
Dziewczęta (50 centyl)			
11,5	40,0	150,0	1,30
12	42,0	152,9	1,35
13	46,6	159,1	1,45
14	50,6	161,7	1,52
15	53,9	163,2	1,57
16	55,6	164,3	1,60
17	56,5	165,0	1,62
18	56,8	165,4	1,62
19	57,1	165,8	1,63
20	57,4	166,2	1,64
Przeciętny pacjent w programie			
11,5	40,0	149,7	1,30
12	42,2	152,7	1,35
13	47,1	159,2	1,46
14	51,4	163,3	1,54
15	55,3	166,1	1,61
16	58,3	168,3	1,66
17	60,0	169,6	1,69
18	60,5	170,0	1,70
19	61,0	170,3	1,71
20	61,5	170,7	1,72

7.3 Opis modelu

Do wniosku dołączono model analizy wpływu na budżet umożliwiający prześledzenie i powtórzenie kalkulacji opisanych w dokumencie. Poniżej w tabeli przedstawiono budowę modelu BIA.

Model umożliwia wybór wariantu analizy (scenariusz podstawowy, minimalny, maksymalny oraz analiza z/ bez uwzględnienia RSS) na głównych arkuszach modelu (opcja niedostępna na arkuszach pomocniczych) poprzez wybór wariantu z listy rozwijanej. Dodatkowo na arkuszu „Analiza wrażliwości_wyniki” możliwy jest wybór z listy rozwijanej jednego z 4 wariantów analizy wrażliwości.

Na głównych arkuszach modelu dostępne są przyciski odsyłające do poszczególnych części analizy tzn. populacja, koszty, rynek, sc. istniejący, sc. nowy, analiza inkrementalna i analiza wrażliwości.

Tab. 49 Budowa modelu analizy wpływu na budżet.

Rodzaj	Arkusz	Opis arkusza
Podstawowe informacje	Wprowadzenie	Podstawowe informacje o analizie
Dane wejściowe	Populacja	Oszacowanie liczebności populacji docelowej
	Koszty	Koszty leków oraz koszty podań
	Rynek	Zakładany udział poszczególnych leków w PL
Wyniki analizy	Sc. istniejący	Wyniki scenariusza istniejącego
	Sc. nowy	Wyniki scenariusza nowego
	Analiza inkrementalna	Wyniki analizy inkrementalnej
Analiza wrażliwości	Analiza wrażliwości_warianty	Opis wariantów analizy wrażliwości wraz z danymi wejściowymi
	Analiza wrażliwości_wyniki	Wyniki analizy wrażliwości
Aktualne wydatki NFZ	Aktualne wydatki NFZ	Oszacowanie aktualnych, rocznych wydatków NFZ
Arkusze pomocnicze	Simponi®_Cena	Cena Simponi® bez RSS (na podstawie Obwieszczenia MZ) oraz z uwzględnieniem RSS
	Komparatory_Cena	Cena komparatorów (na podstawie danych DGL oraz Obwieszczenia MZ)
	Koszt podań	Oszacowanie częstości podań w roku oraz kosztu podań leków
	Rozkład wieku w programie	Oszacowanie rozkładu wieku w PL B.33 na podstawie danych NFZ
	Siatki OLAF	Dane antropometryczne z siatek centylowych OLAF
	Dawkowanie OLAF	Oszacowanie dawkowania komparatorów na podstawie danych z siatek OLAF
	Siatki IMiD	Dane antropometryczne z siatek centylowych IMiD
	Dawkowanie IMiD	Oszacowanie dawkowania komparatorów na podstawie danych z siatek IMiD

Rodzaj	Arkusz	Opis arkusza
	Aktualne wydatki NFZ_dane	Dane wejściowe do oszacowania aktualnych, rocznych wydatków NFZ

7.4 Zgodność z minimalnymi wymaganiami

Tab. 50. Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy wpływu na budżet (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r.).

Wymaganie	Rozdział/Tabela
§ 2. Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Dane o cenach z Obwieszczenia MZ z dnia 27 czerwca 2017 r., dane DGL z 21 lipca 2017 (dane za kwiecień 2017)
§ 6.1 Analiza wpływu na budżet zawiera:	
<ul style="list-style-type: none"> • oszacowanie rocznej liczebności populacji: <ul style="list-style-type: none"> o obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana; o docelowej, wskazanej we wniosku; o w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana; 	Rozdział 2. 1. 1
	Rozdział 2. 1. 2
	Rozdział 2. 1. 3
<ul style="list-style-type: none"> • oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (...); 	Rozdział 2. 1. 4
<ul style="list-style-type: none"> • oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...) ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje; 	Rozdział 3. 1
<ul style="list-style-type: none"> • ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją (...); 	Rozdział 3. 2
<ul style="list-style-type: none"> • ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (...); 	Rozdział 3. 2
<ul style="list-style-type: none"> • oszacowanie dodatkowych wydatków (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami (...); 	Rozdział 3. 2
<ul style="list-style-type: none"> • minimalny i maksymalny wariant oszacowania (...); 	Wariant minimalny rozdział 3.3 Wariant maksymalny rozdział 3.4
<ul style="list-style-type: none"> • zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...); 	Rozdział 2. 7
<ul style="list-style-type: none"> • wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...), w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu; 	Rozdział 2
<ul style="list-style-type: none"> • dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania (...) oraz prognozy (...). 	Dokument załączono
§ 6.2 Oszacowania (...) oraz prognozy (...) dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet.	Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym; Rozdział 2.3

Wymaganie	Rozdział/Tabela
§ 6.3 Oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, dokonuje się w szczególności na podstawie oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2. (...). Jeżeli nie jest możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2, analiza wpływu na budżet może zawierać dodatkowy wariant, w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane.	Oszacowania, o których mowa w ust. 1 pkt 3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, przeprowadzono na podstawie oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2.
§ 6.4 Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...), oszacowania (...) oraz prognozy (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	
<ul style="list-style-type: none"> • z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka; 	Wykonano
<ul style="list-style-type: none"> • bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka 	
§ 6.5 Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy.	Rozdział 2.4.1.1
§ 6.6 Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikację do wspólnej, istniejącej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 2 i wymagania, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy.	Rozdział 2.4.1.1
§ 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:	
<ul style="list-style-type: none"> • dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji; 	Bibliografia
<ul style="list-style-type: none"> • wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii. 	

Spis rysunków

Ryc. 1. Rozkład masy ciała w populacji z badania GO-KIDS (EMA 2016)	18
---	----

Spis tabel

Tab. 1. Problem decyzyjny analizy wpływu na budżet z uwzględnieniem schematu PICO.	7
Tab. 2. Liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana.....	10
Tab. 3. Rozkład masy ciała, wzrostu i powierzchni ciała w zależności od wieku u dzieci i młodzieży z populacji docelowej (dane z siatek centylowych „OLAF”) (projekt OLAF).	12
Tab. 4. Liczba pacjentów w poszczególnych grupach wiekowych ze wskazaniem ICD-10 M08 leczonych w programie lekowym „Leczenie RZS i MZS o przebiegu agresywnym” w latach 2012-2014. Dane NFZ (AWA adalimumab w MZS 2014).	13
Tab. 5. Udziały poszczególnych grup wiekowych pacjentów ze wskazaniem M08 leczonych w programie lekowym „Leczenie RZS i MZS o przebiegu agresywnym” w latach 2012-2014. Dane NFZ. (AWA adalimumab w MZS 2014).	13
Tab. 6. Oszacowane udziały poszczególnych roczników pacjentów ze wskazaniem M08 leczonych w programie lekowym „Leczenie RZS i MZS o przebiegu agresywnym” w latach 2012-2014.....	14
Tab. 7. Dane dot. liczebności populacji w programach lekowych leczenia biologicznego chorób reumatycznych (RZS, MZS, ŁZS, ZZSK) z protokołów Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych.	15
Tab. 8. Prognozowana liczba pacjentów z MZS aktywnie leczonych w kolejnych miesiącach.	16
Tab. 9. Odsetek pacjentów z masą ciała >40 kg na podstawie danych z badania GO-KIDS (EMA 2016).....	18
Tab. 10. Liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku.....	18
Tab. 11. Liczba zrefundowanych opakowań produktu leczniczego Simponi® w okresie maj 2016- kwiecień 2017 (Komunikat DGL).....	20
Tab. 12. Liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją.	21
Tab. 13. Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji.....	21
Tab. 14. Koszty nieróżnicujące, nieuwzględnione w ramach niniejszej analizy.....	23
Tab. 15. Koszt golimumabu (Simponi®) bez RSS.....	25
Tab. 16. Koszt golimumabu (Simponi®) z uwzględnieniem RSS.	25
Tab. 17. Koszt technologii opcjonalnych na podstawie danych NFZ dotyczący refundacji za kwiecień 2017 (Komunikat DGL).	26
Tab. 18. Średnia ważona dawka adalimumabu stosowana w analizowanej populacji.....	27
Tab. 19. Średnie ważone dawki etanerceptu stosowane w analizowanej populacji.....	28
Tab. 20. Oszacowanie średniej liczby podań w miesiącu i średniej dawki etanerceptu przypadającej na jedno podanie przy uwzględnieniu częstości stosowania dawki 0,8 mg/kg m.c. w populacji z MZS.....	28
Tab. 21. Średnia ważona dawka tocilizumabu stosowana w analizowanej populacji.	29

Tab. 22. Oszacowanie liczby podań poszczególnych leków biologicznych w roku.....	29
Tab. 23. Koszty jednostkowe związane z podaniem leków.....	30
Tab. 24. Koszty kwalifikacji do programu lekowego MZS.....	30
Tab. 25. Koszt diagnostyki w programie leczenia RZS i MZS.	31
Tab. 26. Dane uwzględnione przy obliczeniu kosztu terapii metotreksatem.....	31
Tab. 27. Liczba pacjentów leczonych adalimumabem, etanerceptem i tocilizumabem w PL B.33 w 2016 roku (Uchwała Rady NFZ Nr 4/2017/III).	32
Tab. 28. Prognozowany udział poszczególnych leków w programie lekowym MZS w I i II roku refundacji golimumabu.	33
Tab. 29. Średnia ważona dawka adalimumabu stosowana w analizowanej populacji oszacowana z uwzględnieniem danych antropometrycznych z siatek IMiD.....	33
Tab. 30. Średnie ważone dawki etanerceptu stosowane w analizowanej populacji oszacowane z uwzględnieniem danych antropometrycznych z siatek IMiD.....	34
Tab. 31. Oszacowanie średniej dawki etanerceptu przypadającej na jedno podanie przy uwzględnieniu częstości stosowania dawki 0,8 mg/kg m.c. w populacji z MZS.....	34
Tab. 32. Średnia ważona dawka tocilizumabu stosowana w analizowanej populacji oszacowana z uwzględnieniem danych antropometrycznych z siatek IMiD.....	34
Tab. 33. Średnia liczba świadczeń związanych z podaniem leku w miesiącu.	35
Tab. 34. Koszt adalimumabu (Humira) na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 27 czerwca 2017 r.	36
Tab. 35. Koszt etanerceptu (Benepali, Enbrel) na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 27 czerwca 2017 r.....	36
Tab. 36. Koszt tocilizumabu (RoActemra) na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 27 czerwca 2017 r.	36
Tab. 37. Podsumowanie tabelaryczne założeń analizy wpływu na budżet.	37
Tab. 38. Aktualne roczne wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku.	39
Tab. 39. Zestawienie wyników analizy dla wariantu najbardziej prawdopodobnego – scenariusz istniejący.	40
Tab. 40. Zestawienie wyników analizy dla wariantu najbardziej prawdopodobnego – scenariusz nowy.	41
Tab. 41. Zestawienie wyników analizy dla wariantu najbardziej prawdopodobnego – analiza inkrementalna.....	41
Tab. 42. Zestawienie wyników analizy dla wariantu minimalnego – scenariusz istniejący.	42
Tab. 43. Zestawienie wyników analizy dla wariantu minimalnego – scenariusz nowy.....	43
Tab. 44. Zestawienie wyników analizy dla wariantu minimalnego – analiza inkrementalna.	43
Tab. 45. Zestawienie wyników analizy dla wariantu maksymalnego – scenariusz istniejący.	45
Tab. 46. Zestawienie wyników analizy dla wariantu maksymalnego – scenariusz nowy. ...	45

Tab. 47. Zestawienie wyników analizy dla wariantu maksymalnego – analiza inkrementalna.....	46
Tab. 48. Prognozowane dodatkowe obciążenia budżetowe w horyzoncie 2 lat - analiza wrażliwości.....	48
Tab. 49 Budowa modelu analizy wpływu na budżet.	73
Tab. 50. Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy wpływu na budżet (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r.).	74

Bibliografia

- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, Warszawa, sierpień 2016
- AWA adalimumab w MIZS 2014** Agencja Oceny Technologii Medycznych. Analiza weryfikacyjna nr AOTM-OT-4351-26/2014. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Humira (adalimumab) w ramach programu lekowego „Leczenie adalimumabem młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) o przebiegu agresywnym (ICD-10 M08)”. 6 listopada 2014
- AWA adalimumab w WZJG 2015** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Analiza weryfikacyjna nr AOTMIT-OT-4351-32/2015, Wniosek o objęcie refundacją leku HUMIRA (adalimumab) we wskazaniu: stosowany w ramach programu lekowego „Leczenie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (ICD-10 K.51)”, wrzesień 2015
- AWA certolizumab w SpA 2015** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Analiza weryfikacyjna nr OT.4351.13.2016, Wniosek o objęcie refundacją leku Cimzia (certolizumab) w ramach programu lekowego: Leczenie certolizumabem pegol pacjentów z ciężką, aktywną postacią spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10 M46.8), 11 sierpnia 2016 r.
- ChPL Benepali** Charakterystyka Produktu Leczniczego Benepali.
http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004007/WC500200378.pdf, dostęp 18.05.2017
- ChPL Enbrel** Charakterystyka Produktu Leczniczego Enbrel.
http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000262/WC500027361.pdf, dostęp 18.05.2017
- ChPL Humira** Charakterystyka Produktu Leczniczego Humira (adalimumab)
http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000481/WC500050870.pdf, dostęp 18.05.2017
- ChPL RoActemra** Charakterystyka Produktu Leczniczego RoActemra (tocilizumab)
http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000955/WC500054890.pdf, dostęp 18.05.2017
- ChPL Simponi®** Charakterystyka Produktu Leczniczego Simponi® http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000992/WC500052368.pdf, dostęp: 24.05.2017
- EMA 2016** Committee of Medicinal Products for Human Use. Simponi®. Assessment report. EMA/CHMP/404217/2016, 26 May 2016
- GO-KIDS** Brunner HI, Ruperto N, Tzasribachev N, et al. Subcutaneous golimumab for children with active polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: results of a multicentre, double-blind, randomised-withdrawal trial. Ann Rheum Dis. 2017 May 15
- Komunikat DGL** Komunikat Departamentu Gospodarki Lekami o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN w okresie maj 2016-kwiecień 2017.
- Obwieszczenie MZ** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 27 czerwca 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (DZ. URZ. Min. Zdr. 2017.71)
- Pałczewska i Niedźwiecka 1999** Instytut Matki i Dziecka. Siatki centylowe do oceny rozwoju somatycznego dzieci i młodzieży. Opracowanie: Pałczewska i Niedźwiecka. Warszawa 1999

	http://i.wp.pl/a/i/szkola2/pdf/siatki_centylowe.pdf , dostęp 18.05.2017
Palczewska i Szilágyi-Pągowska 2003	Palczewska I, Szilágyi-Pągowska I. Ocena rozwoju somatycznego dzieci i młodzieży. http://www.mp.pl/pediatric/praktyka-kliniczna/procedury/13848,ocena-rozwoju-somatycznego-dzieci-i-mlodziezy , dostęp 18.05.2017
PL B.33	Program lekowy leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10: M05, M06, M08)
PL B.35	Program lekowy leczenia tłuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (LZS) (ICD-10: L40.5, M07.1, M07.2, M07.3)
PL B.36	Program lekowy leczenia leczenia inhibitorami TNF alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ICD-10 M45)
Prince 2009	Prince FHM, Twilt M, ten Cate R, et al. Long-term follow-up on effectiveness and safety of etanercept in juvenile idiopathic arthritis: the Dutch national register. <i>Ann Rheum Dis</i> 2009;68:635-641.
projekt OLAF	Instytut-Pomnik Zdrowia Dziecka. Dane z ogólnopolskiego projektu OLAF. http://olaf.czd.pl/index.php?option=com_content&view=article&id=97:wyniki-projektu-siatki-centylowe&catid=21:wyniki&Itemid=22 , dostęp 18.05.2017
Protokoły nr 76-100 ZK	Protokoły nr 76-100 z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych z okresu maj 2015 - maj 2017 http://www.nfz.gov.pl/dla-swiaadczeniodawcy/zespoły-koordynujace/reumatologia-protokoły-z-posiedzen,9.html , dostęp: 16.08.2017
Protokół nr 100 ZK	Protokół nr 100 z posiedzenia Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych z 24 maja 2017 roku
Rozporządzenie MZ 2012	Rozporządzenie 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
Uchwała Rady NFZ Nr 4/2017/III	Uchwały Rady NFZ Nr 4/2017/III w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2016 r. http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwały-rady-nfz/uchwała-nr-42017iii,6410.html , dostęp: 06.06.2017
Umlawska 2008	Umlawska W, Michałowska J, Podwysocka-Harasimowicz M. Ocena poziomu rozwoju fizycznego dzieci i młodzieży z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów. <i>Endokrynologia, Diabetologia i Choroby Przemiany Materii Wiekii Rozwojowego</i> 2008, 14, 3, 161-164
Ustawa refundacyjna 2011	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)
Wzór na p.c.	Wzór na powierzchnię ciała. http://www-users.med.cornell.edu/~spon/picu/calc/bsacalc.htm dostęp 18.05.2017
Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 28/2017	Zarządzenie nr 28/2017/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 21 kwietnia 2017 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe).
Żuber 2011	Żuber Z., Długoterminowa ocena bezpieczeństwa i skuteczności leczenia biologicznego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów - prezentacja polskiego rejestru elektronicznego, <i>Reumatologia</i> 2011; 49, 1: 10-15

