

Golimumab (Simponi®) w leczeniu młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów

Analiza minimalizacji kosztów

Warszawa, 2017

Autorzy

██████████
██████████
██████████
██████████

Wkład pracy

██████████ – koncepcja analizy, gromadzenie i opracowywanie danych wejściowych do analizy, przegląd systematyczny analiz ekonomicznych, poszukiwanie wartości użyteczności, budowa modelu, analiza danych, dyskusja i wnioski

██████████ – gromadzenie i opracowywanie danych wejściowych do analizy, kontrola dokumentu
██████████ – koncepcja analizy, przegląd systematyczny analiz ekonomicznych, kontrola wszystkich etapów

██████████ – kontrola wszystkich etapów

Konflikt interesów

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez firmę MSD Polska Sp. z o.o. Autorzy nie zgłaszają innego rodzaju konfliktu interesów.

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@merck.com

Spis treści

Spis treści	2
Wykaz skrótów i akronimów	4
Streszczenie	5
1 Wstęp	6
1.1 Cel analizy	6
1.2 Dowody wskazujące na równorzędność efektywności klinicznej porównywanych technologii medycznych.....	6
2 Metody	13
2.1 Strategia analizy	13
2.2 Perspektywa analizy	13
2.3 Horyzont analizy	14
2.4 Charakterystyka pacjentów	14
2.4.1 Dane antropometryczne	15
2.4.2 Rozkład wieku pacjentów z MWZ leczonych w programie lekowym B.33	17
2.5 Dawkowanie ocenianych technologii medycznych	18
2.5.1 Golimumab	19
2.5.2 Adalimumab	19
2.5.3 Etanercept	19
2.5.4 Tocilizumab.....	20
2.6 Analizowane koszty	21
2.6.1 Koszty leków.....	22
2.6.1.1 Golimumab.....	22
2.6.1.2 Adalimumab	23
2.6.1.3 Etanercept	23
2.6.1.4 Tocilizumab.....	25
2.6.2 Koszt podania leku.....	25
2.6.2.1 Golimumab.....	26
2.6.2.2 Adalimumab	26
2.6.2.3 Etanercept	27
2.6.2.4 Tocilizumab.....	27
2.7 Dyskontowanie	28
2.8 Założenia modelu analizy ilorazu kosztu i efektu	28
2.8.1 Oszacowanie wyników zdrowotnych u pacjentów z MWZ	29
2.9 Analiza wrażliwości	29
2.9.1 A1 - oszacowanie dawek leków na podstawie rozkładu masy i wzrostu pacjentów z siatek IWiD ..	30
2.9.2 A2 - odsetek podań ambulatoryjnych GOL, ADA i ETA równy 50% i odsetek podań szpitalnych TOC równy 50%	32

2.9.3	A3 - etanercept w dawce 0,4 mg/kg m.c. stosowany u 100% pacjentów.....	32
2.9.4	A4 - ceny komparatorów z obwieszczenia MZ.....	33
2.9.5	Porównanie ze średnim komparatorem	34
2.10	Analiza progowa	35
2.11	Podsumowanie tabelaryczne założeń	35
3	Wyniki.....	38
3.1	Analiza podstawowa	38
3.2	Analiza wrażliwości	40
3.2.1	Wyniki dla ceny Simponi® bez RSS.....	40
3.2.2	Wyniki dla ceny Simponi® z RSS.....	43
3.2.3	Wyniki dla porównania ze średnim kosztem terapii.....	46
4	Ograniczenia.....	49
5	Dyskusja	50
5.1	Metody	50
5.2	Wyniki	50
5.3	Wyniki innych analiz	51
6	Wnioski.....	52
7	Aneks.....	53
7.1	Treść programu lekowego	53
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	71
7.3	Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych	72
7.4	Poszukiwanie wartości użyteczności do modelu	76
7.5	Opis modelu	77
7.6	Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami	78
	Spis rysunków.....	81
	Spis tabel	82
	Bibliografia	85

Wykaz skrótów i akronimów

ACR	Amerykańskie Kolegium Reumatologiczne (ang. <i>American College of Rheumatology</i>)
ADA	adalimumab
AE	Analiza ekonomiczna
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AWA	Analiza weryfikacyjna
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CMA	analiza minimalizacji kosztów (ang. <i>cost-minimization analysis</i>)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (ang. <i>cost-utility ratio</i>)
DGL	Departament Gospodarki Lekami
ETA	etanercept
EULAR	Europejska Liga do Walki z Reumatyzmem (ang. <i>European League against Rheumatism</i>)
GOL	golimumab
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
IMiD	Instytut Matki i Dziecka
JIA ACR	Wskaźnik poprawy w młodzieńczym idiopatycznym zapaleniu stawów; dawniej nazywany ACR Pedi (ang. <i>Juvenile Idiopathic Arthritis American College of Rheumatology</i>)
MZS	młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów
MZ	Minister Zdrowia
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
QALY	liczba lat życia skorygowana jego jakością (ang. <i>quality-adjusted life year</i>)
RCT	randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RSS	instrument podziału ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)
RZS	reumatoidalne zapalenie stawów
SE	błąd standardowy (ang. <i>standard error</i>)
TOC	tocilizumab

Streszczenie

Cel i zakres analizy

Celem analizy była ocena ekonomiczna stosowania golimumabu (Simponi®) w leczeniu wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów u dzieci o masie ciała co najmniej 40 kg, w ramach programu lekowego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06, M08)”. Analizę kosztów terapii preparatem Simponi® przeprowadzono na tle kosztów terapii aktualnie refundowanych leków w powyższym programie lekowym, stosowanych u dzieci z MZS: adalimumabu, tocilizumabu i etanerceptu.

Metodyka

Bazując na wynikach analizy klinicznej wskazującej na równoważność golimumabu, adalimumabu, tocilizumabu i etanerceptu w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa w populacji dzieci z wielostawowym MZS, u których stwierdzono niedostateczną odpowiedź na wcześniejsze leczenie metotreksatem, przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów. Ponadto uwzględniając minimalne wymagania dotyczące przeprowadzania analiz ekonomicznych, zawarte w Rozporządzeniu MZ, wykonano również analizę ilorazu kosztu i efektu.

Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ w 12-miesięcznym horyzoncie czasowym. Analizowano wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne różnicujące oceniane technologie medyczne, czyli koszty leków oraz koszty podania leków. Ceny komparatorów oszacowano na podstawie komunikatu DGL za kwiecień 2017. Wycenę świadczeń związanych z podaniem leków w ramach programu przyjęto na podstawie zarządzenia Nr 41/2017/DGL Prezesa NFZ.

Wyniki analizy przedstawiono w dwóch wariantach: z oraz bez uwzględnienia zaproponowanego przez zleceńodawcę RSS. Ponadto przeprowadzono jednoczynnikową analizę wrażliwości.

Wyniki

Analiza uwzględniająca zaproponowany RSS wykazała, iż koszty całkowite rocznej terapii golimumabem wyniosą [REDACTED]

[REDACTED] W powyższym wariantcie współczynnik CUR dla golimumabu wyniósł [REDACTED] od współczynników CUR dla adalimumabu i etanerceptu o odpowiednio [REDACTED] oraz [REDACTED] od współczynnika CUR dla tocilizumabu o [REDACTED]. Analiza progowa wykazała, że całkowite koszty terapii golimumabem [REDACTED]

Analiza wrażliwości wskazuje, iż w przypadku uwzględnienia RSS [REDACTED]

[REDACTED] Ponadto analiza wrażliwości wykazała [REDACTED]

Wnioski

W niniejszej analizie wykazano, iż w przypadku przyjęcia proponowanego mechanizmu RSS [REDACTED]

1 Wstęp

1.1 Cel analizy

Celem analizy jest ocena ekonomiczna stosowania golimumabu (Simponi®) w leczeniu wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MZS) u dzieci o masie ciała co najmniej 40 kg, w ramach programu lekowego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06, M08)”. Analizę kosztów terapii preparatem Simponi® przeprowadzono na tle kosztów terapii aktualnie refundowanych leków w powyższym programie lekowym MZS, stosowanych u dzieci od 2. roku życia (adalimumabu i tocilizumabu) oraz od 4. roku życia (etanerceptu).

Tab. 1. Cel analizy z wyszczególnieniem PICO.

Populacja	Dzieci o masie ciała co najmniej 40 kg z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów, u których stwierdzono niedostateczną odpowiedź na wcześniejsze leczenie metotreksatem
Interwencja	Golimumab (Simponi®) stosowany zgodnie z ChPL
Komparator	<ul style="list-style-type: none"> • Adalimumab • Tocilizumab • Etanercept stosowane zgodnie z zapisami programu lekowego „Leczenie RZS i MZS o przebiegu agresywnym”
Wyniki	<ul style="list-style-type: none"> • Bezpośrednie koszty medyczne • Iloraz kosztu i efektu

1.2 Dowody wskazujące na równorzędność efektywności klinicznej porównywanych technologii medycznych

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa golimumabu w porównaniu z adalimumabem, tocilizumabem i enteraceptem przeprowadzono w ramach oddzielnej analizy (Simponi® Analiza kliniczna). Poniżej przedstawiono główne argumenty wskazujące na równoważność golimumabu w porównaniu z komparatorami w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa, w analizowanej populacji pochodzącej z powyższej analizy.

Ocena skuteczności

Faza wstępna

W fazie wstępnej badań klinicznych badane leki, o ile były stosowane w leczeniu skojarzonym z MTX, charakteryzowały się podobnym odsetkiem odpowiedzi według kryterium JIA ACR30, który był na poziomie ok. 90% (dokładnie 89 - 94%). Jeżeli były stosowane w monoterapii (czyli bez MTX), poziom odpowiedzi JIA ACR30 był niższy i wynosił ok. 75%. Ponadto w fazach wstępnych badań analizowanych leków odsetek pacjentów osiągających odpowiedź JIA ACR50 przy leczeniu skojarzonym z MTX był wysoki i wynosił 79-91%. Przy monoterapii, odsetek ten był znacznie niższy i wynosił ok. 64%. Co najmniej 70%-

ową poprawę w zakresie co najmniej trzech spośród sześciu domen ocenianych kryteriami ACR uzyskało ok. 65% (dokładnie od 62% do 71%) pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone, bez względu na to, który z omawianych leków stosowano. Jednocześnie, 70%-towa poprawa była obserwowana u znacznie niższego odsetka pacjentów przyjmujących monoterapie (36-46%). Odpowiedzi według najsurowszego kryterium - JIAACR90 uzyskało ok. 26-28% pacjentów leczonych monoterapią ADA lub leczeniem skojarzonym ADA lub TOC (różnice między monoterapiami, a leczeniem skojarzonym nie były tak widoczne, jak w przypadku punktów końcowych JIAACR30, JIAACR50 oraz JIAACR70). Od grupy tej odstawał GOL, gdzie odpowiedź JIAACR90 uzyskało ponad 36% pacjentów.

Zestawienie skuteczności analizowanych technologii medycznych pod względem odpowiedzi wg kryteriów JIAACR podczas fazy wstępnej przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 2. Odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie wg kryterium JIAACR30/50/70/90 w fazie wstępnej leczenia aktywnego (dane z Analizy klinicznej) (Simponi® Analiza kliniczna).

Badanie	Interwencja	Czas leczenia	N	ACR 30 (%)	ACR 50 (%)	ACR 70 (%)	ACR 90 (%)
GO-KIDS	GOL+MTX	16 tyg.	173	89,0	79,2	65,9	36,4
Lovell 2008a	ADA+MTX	16 tyg.	85	94,1	90,6	70,6	28,2
	ADA	16 tyg.	86	74,4	64,0	46,5	25,6
Lovell 2000	ETA	12 tyg.	69	73,9	63,8	36,2	bd
CHERISH	TOC+MTX	16 tyg.	188	89,4	83,0	62,2	26,1

Faza randomizowanego odstawienia leczenia aktywnego

Podczas faz randomizowanych badań włączonych do Analizy klinicznej część pacjentów kontynuowała przyjmowanie ocenianej interwencji a część przerwała terapię i przyjmowała placebo.

W badaniu golimumabu w trakcie fazy randomizowanej 43,4% pacjentów z grupy placebo doznało zaostrzenia choroby i zaczęło przyjmować golimumab przed ukończeniem fazy randomizowanej. Jednocześnie wyniki tych pacjentów były dalej przypisywane do grupy placebo. Tym samym wyniki z ramienia placebo + MTX uwzględniają dane pacjentów leczonych do końca fazy randomizowanej placebo, jak również i tych którzy w trakcie fazy randomizowanej wrócili do stosowania golimumabu. Taki sposób przeprowadzenia badania skutkowało niezwykle wysoką skutecznością leczenia uzyskaną w ramieniu placebo i jednocześnie decyduje o małej przydatności porównań statystycznych wyników fazy II z tegoż badania.

Inny sposób analizy danych pacjentów z grupy placebo, którzy doświadczyli zaostrzenia choroby, w badaniach zakwalifikowanych do Analizy klinicznej, wskazuje na brak zasadności porównania pośredniego wyników z faz randomizowanych tychże badań (w badaniach ETA oraz TOC, w przypadku zaostrzenia u pacjenta z grupy placebo, pacjent taki kończył udział w fazie randomizowanej i przechodził do fazy III; w badaniu ADA, w przypadku zaostrzenia u pacjenta z grupy placebo, pacjent taki kontynuował przyjmowanie placebo do końca fazy II).

Inne przyczyny heterogeniczności badań zakwalifikowanych do Analizy klinicznej, które wskazują na brak możliwości przeprowadzenia wiarygodnego ilościowego porównania pośredniego skuteczności analizowanych technologii medycznych opisano w Analizie klinicznej w rozdziale Heterogeniczność badań (Simponi® Analiza kliniczna). Należą do nich m.in.: różna długość faz randomizowanych, inna wyjściowa intensywność stanu zapalnego w badanych populacjach, brak terapii skojarzonej metotreksatem wśród leczonych etanerceptem.

Zestawienie skuteczności analizowanych technologii medycznych pod względem odpowiedzi wg kryteriów JIA ACR oraz częstości występowania zaostrzenia choroby podczas fazy randomizowanej odstawienia leczenia aktywnego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 3. Odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie wg kryterium JIA ACR30/50/70/90 oraz częstości występowania zaostrzenia choroby w fazie randomizowanej odstawienia leczenia aktywnego (dane z Analizy klinicznej) (Simponi® Analiza kliniczna).

Badanie	Interwencja	Czas leczenia	N	ACR (%)	Zaostrzenie choroby (%)
			Inte rwencja/ Place bo	Inte rwencja/ Place bo	Inte rwencja/ Place bo
GO-KIDS	GOL+MTX	32 tygodnie	78/76	ACR30: 52,6/55,3 ACR50: 51,3/53,9 ACR70: 47,4/47,4 ACR90: 38,5/31,6	41,0/47,4
Lovell 2008a	ADA+MTX	32 tygodnie	38/37	ACR30: 63,2/37,8 ACR50: 63,2/37,8 ACR70: 63,2/27,0 ACR90: 42,1/27,0	36,8/64,9
	ADA		30/28	ACR30: 56,7/32,1 ACR50: 53,3/32,1 ACR70: 46,7/28,6 ACR90: 30,0/17,9	43,3/71,4
Lovell 2000	ETA	16 tygodni	25/26	ACR30: 80,0/34,6 ACR50: 72,0/23,1 ACR70: 44,0/19,2	28,0/80,8
CHERISH	TOC+MTX	24 tygodnie	82/81	ACR30: 74,4/54,3 ACR50: 73,2/51,9 ACR70: 67,2/46,9 ACR90: 45,1/23,5	25,6/48,1

Faza przedłużona

Długotrwałe leczenie aktywne lekami biologicznymi prowadziło do uzyskania odpowiedzi JIA ACR30 oraz JIAACR50 u ok. 60-90% pacjentów, JIA ACR70 u ok. 50-75% pacjentów, JIAACR90 u ok. 50-55% leczonych. Różnice obserwowane między poszczególnymi lekami mogą wynikać z różnej długości terapii oraz różnej wyjściowej charakterystyki pacjentów.

Zestawienie skuteczności analizowanych technologii medycznych pod względem odpowiedzi wg kryteriów JIAACR podczas fazy przedłużonej przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 4. Odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie wg kryterium JIA ACR30/50/70/90 w fazie przedłużonej (dane z Analizy klinicznej) (Simponi® Analiza kliniczna).

Badanie	Interwencja w fazie I	Interwencja w fazie II	N	ACR 30 (%)	ACR 50 (%)	ACR 70 (%)	ACR 90 (%)
GO-KIDS	GOL+MTX	GOL+MTX	68	69,1	69,1	64,7	48,5
	GOL+MTX	PLA+MTX	61	73,8	73,8	68,9	52,5
Lovell 2008a	ADA lub ADA+MTX	ADA lub ADA+MTX lub PLA lub PLA+MTX	128	89,1	88,3	76,6	56,3
Lovell 2000	ETA	ETA	29	58,6	58,6	51,7	bd
	ETA	PLA	22	81,8	77,3	63,6	bd

Ocena bezpieczeństwa

Faza wstępna

Analiza bezpieczeństwa z faz wstępnych zakwalifikowanych badań wskazuje na podobny profil bezpieczeństwa golimumabu i tocilizumabu. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych podczas fazy wstępnej w badaniu golimumabu i badaniu tocilizumabu była zbliżona, z wyjątkiem zapalenia nosogardła, które wystąpiło u znacznie mniejszego odsetka pacjentów leczonych golimumabem (9,2%) niż tocilizumabem (17,1%).

W porównaniu z etanerceptem i adalimumabem, w fazie wstępnej badania golimumabu odnotowano mniejszą częstość występowania zdarzeń niepożądanych. W fazie wstępnej badania etanerceptu odnotowano ponad 3-krotnie większą częstość występowania: infekcji górnych dróg oddechowych, wymiotów, ból brzucha, bólu głowy oraz reakcji w miejscu iniekcji w porównaniu z badaniem golimumabu. Jednakże częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz przerywania terapii z powodu zdarzeń niepożądanych nie różniły się istotnie między badaniem golimumabu i etanerceptu. Natomiast w fazie wstępnej badania adalimumabu, w grupie stosujących metotreksat, odnotowano prawie 3-krotnie wyższą częstość występowania zdarzeń niepożądanych w przeliczeniu na 100 pacjentolat oraz zbliżoną częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych w przeliczeniu na 100 pacjentolat, w porównaniu z badaniem golimumabu.

Analiza bezpieczeństwa z faz wstępnych nie wykazała istotnych różnic między ocenianymi technologiami medycznymi pod względem zdarzeń niepożądanych generujących najwyższe koszty leczenia, czyli ciężkich zdarzeń niepożądanych.

W tabelach poniżej zestawiono dane dotyczące bezpieczeństwa z faz wstępnych badań zakwalifikowanych do Analizy klinicznej.

Tab. 5. Zestawienie odsetków pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane podczas fazy wstępnej badań zakwalifikowanych do Analizy klinicznej (Simponi® Analiza kliniczna).

	GOL+MTX; badanie GO-KIDS; (N=173)	ETA; badanie Love ll 2000; (N=69)	TOC+MTX; badanie CHERISH; (N=188)
Zdarzenia niepożądane	%	%	%
Przerwanie terapii z powodu zdarzeń niepożądanych	2,3	1,4	1,6
Co najmniej jedno zdarzenie niepożądane	68,2	-	66,0
Zapalenie nosogardła	9,2	-	17,1
Infekcje górnych dróg oddechowych	6,9	34,8	6,9
Wymioty	4,0	14,5	2,1
Nudności	5,8	11,6	6,4
Ból brzucha	4,6	15,9	2,7
Biegunka	3,5	-	3,7
Ból głowy	5,8	20,3	-
Co najmniej jedno ciężkie zdarzenie niepożądane	4,6	2,9	3,7
Zapalenie płuc	0	-	0,5
Zaparcia	0	-	0,5
Co najmniej jedną reakcją w miejscu iniekcji	5,8	39,1	-

Tab. 6. Zestawienie częstości występowania zdarzeń niepożądanych w fazie wstępnej w poszczególnych badaniach zakwalifikowanych do Analizy klinicznej (Simponi® Analiza kliniczna).

Zdarzenia	GOL+MTX (GO-KIDS)	ADA+MTX (Love ll 2008a)	TOC+MTX (CHERISH)
Częstość zdarzeń niepożądanych na 100 pacjentolat	564,7	1550,0	609,2
Częstość ciężkich zdarzeń niepożądanych na 100 pacjentolat	16,8	10,0	13,4
Częstość zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania badania na 100 pacjentolat	bd	20,0	bd

Faza randomizowanego odstawienia leczenia aktywnego

Analiza danych dotyczących bezpieczeństwa z badania golimumabu (GO-KIDS) wskazała na statystycznie istotnie mniejszą szansę wystąpienia zaburzeń żołądkowo-jelitowych (OR=0,45; 95%CI: 0,20; 0,98; p=0,0453; RD=-13,56; 95%CI: -26,53; -0,60; p=0,0403) oraz zaburzeń ogólnych (OR=0,37; 95%CI: 0,14; 0,96; p=0,0406; RD=-12,08; 95%CI: -23,22; -0,93; p=0,0337) w grupie kontynuujących leczenie golimumabem. Analiza poszczególnych zdarzeń niepożądanych wskazała większą częstość występowania bólu brzucha w grupie placebo niż

w grupie golimumabu (9,2% vs 1,3%; $p=0,033$). Dla pozostałych zdarzeń niepożądanych nie wykazano znamiennej różnicy między grupami.

Analiza bezpieczeństwa z badania adalimumabu (Lovell 2008a), dla podgrupy pacjentów stosujących metotreksat, nie wykazała zmienności różnic pod względem częstości występowania zdarzeń niepożądanych między grupą stosującą adalimumab i grupą stosującą placebo.

Autorzy badania etanerceptu (Lovel 2000) podali, iż w fazie randomizowanej badania etanerceptu nie odnotowano znamiennej różnicy w częstości występowania zdarzeń niepożądanych między grupą eksperymentalną a grupą kontrolną (brak wyników bezpieczeństwa z fazy randomizowanej w publikacji).

Analiza bezpieczeństwa z fazy randomizowanej badania tocilizumabu (CHERISH) nie wykazała statystycznie istotnych różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych między grupą eksperymentalną a grupą kontrolną.

Porównanie pośrednie bezpieczeństwa terapii golimumabem oraz terapii adalimumabem (dla podgrupy leczonych metotreksatem) nie wskazało na statystycznie istotne różnice między technologiami medycznymi. Podobnie w przypadku porównania pośredniego bezpieczeństwa golimumabu oraz tocilizumabu nie wykazano znamiennej różnicy między lekami.

Ze względu na bardzo ograniczoną ilość danych dotyczących bezpieczeństwa z fazy randomizowanej badania etanerceptu nie było możliwe przeprowadzenie porównania pośredniego z golimumabem.

W tabelach poniżej przedstawiono wyniki porównania pośredniego bezpieczeństwa golimumabu z adalimumabem oraz tocilizumabem.

Tab. 7. Porównanie pośrednie bezpieczeństwa golimumabu oraz adalimumabu (Simponi® Analiza kliniczna).

Zdarzenie niepożądane	Porównanie bezpośrednie OR (95% CI)		Porównanie pośrednie OR (95% CI)
	GOL+MTX vs PLA+MTX	ADA+MTX vs PLA+MTX	GOL+MTX vs ADA+MTX
Co najmniej jedno zdarzenie niepożądane	0,74 (0,33; 1,65)	2,33 (0,90; 6,03)	0,32 (0,09; 1,1)
Zapalenie nosogardła	0,62 (0,21; 1,84)	1,25 (0,31; 5,07)	0,5 (0,08; 2,92)
Infekcje górnych dróg oddechowych	0,52 (0,24; 1,14)	1,25 (0,31; 5,07)	0,42 (0,08; 2,07)
Wymioty	0,18 (0,02; 1,62)	1,50 (0,24; 9,54)	0,12 (0,01; 2,12)
Gorączka	0,32 (0,10; 1,05)	5,14 (0,24; 110,71)	0,06 (0; 1,67)
Ból głowy	0,97 (0,30; 3,16)	0,63 (0,10; 4,00)	1,54 (0,17; 13,8)
Co najmniej jedno ciężkie zdarzenie niepożądane	0,75 (0,28; 2,03)	1,50 (0,24; 9,54)	0,5 (0,06; 4,09)
Pacjenci z co najmniej jedną reakcją w miejscu iniekcji	0,64 (0,10; 3,94)	8,13 (0,95; 69,76)	0,08 (0; 1,31)

*Zdarzenie niepożądane, które nie wystąpiło w grupie eksperymentalnej oraz w grupie placebo.

Tab. 8. Porównanie pośrednie bezpieczeństwa golimumabu oraz tocilizumabu (Simponi® Analiza kliniczna).

Zdarzenie niepożądane	Porównanie bezpośrednie OR (95% CI)		Porównanie pośrednie OR (95% CI)
	GOL+MTX vs PLA+MTX	TOC+MTX vs PLA+MTX	GOL+MTX vs TOC+MTX
Co najmniej jedno zdarzenie niepożądane	0,74 (0,33; 1,65)	0,85 (0,43; 1,68)	0,87 (0,3; 2,49)
Zapalenie nosogardła	0,62 (0,21; 1,84)	1,65 (0,67; 4,05)	0,38 (0,09; 1,54)
Infekcje górnych dróg oddechowych	0,52 (0,24; 1,14)	2,03 (0,36; 11,38)	0,26 (0,04; 1,7)
Wymioty	0,18 (0,02; 1,62)	3,04 (0,31; 29,83)	0,06 (0; 1,41)
Nudności	0,72 (0,16; 3,33)	0,99 (0,14; 7,18)	0,73 (0,06; 8,9)
Ból brzucha	0,13 (0,02; 1,07)	0,99 (0,14; 7,18)	0,13 (0,01; 2,37)
Biegunka	0,18 (0,02; 1,62)	0,65 (0,11; 4,00)	0,28 (0,02; 4,79)
Ból głowy	0,97 (0,30; 3,16)	7,18 (0,36; 141,18)	0,14 (0,01; 3,33)
Co najmniej jedno ciężkie zdarzenie niepożądane	0,75 (0,28; 2,03)	0,99 (0,19; 5,04)	0,76 (0,11; 5,11)
Zapalenie płuc	0,32 (0,01; 7,99)	3,00 (0,12; 74,74)	0,11 (0; 10,08)
Przerwanie terapii z powodu działań niepożądanych	0,32 (0,03; 3,11)	0,49 (0,04; 5,49)	0,65 (0,02; 18,03)

2 Metody

2.1 Strategia analizy

Ze względu na istnienie dowodów pochodzących z analizy klinicznej, wskazujących na równoważność golimumabu w porównaniu z adalimumabem, tocilizumabem i etanerceptem w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa, w populacji dzieci z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów, u których stwierdzono niedostateczną odpowiedź na wcześniejsze leczenie metotreksatem, wykonano analizę minimalizacji kosztów.

Zgodnie z §5 ust. 3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia (MZ) z dnia 2 kwietnia 2012 roku 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: *W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej, zamiast oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 2 i 3* (Rozporządzenie MZ 2012). W związku z powyższym w niniejszej analizie nie przeprowadzono analiz:

- oszacowania kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (§5 ust. 2 pkt 2 Rozporządzenia MZ);
- oszacowania kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (§5 ust. 2 pkt 3 Rozporządzenia MZ).

Ponieważ nie przeprowadzono wyżej wymienionych analiz, w niniejszym opracowaniu nie ma również oszacowania, które wynika z tych analiz, tj.:

- oszacowania ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2 (§5 ust. 2 pkt 2 Rozporządzenia MZ), a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu - koszt, o którym mowa w pkt 3 (§5 ust. 2 pkt 3 Rozporządzenia MZ), jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 Ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Ustawa refundacyjna 2011).

Zamiennie, zgodnie z §5 ust. 4 Rozporządzenia MZ z dnia 2 kwietnia 2012 roku, oszacowano cenę zbytu netto technologii wnioskowanej, przy której różnica, o której mowa w §5 ust. 3 Rozporządzenia MZ, jest równa zero (tzw. analiza progowa).

2.2 Perspektywa analizy

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) z 2016 r. analizę należy wykonać z perspektywy podmiotu

zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz z łącznej perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorców przy uwzględnieniu współpłacenia za technologie medyczne. Jeżeli nie dochodzi do współpłacenia ze strony świadczeniobiorców lub jest ono znikome w zestawieniu z kosztem ponoszonym przez płatnika publicznego, można uwzględnić jedynie perspektywę płatnika publicznego (Wytyczne AOTMiT 2016).

Zleceniodawca ubiega się o refundację preparatu Simponi® w leczeniu wielostawowego MZS w ramach istniejącego programu lekowego „Leczenie RZS i MZS o przebiegu agresywnym”, co nie będzie wiązało się z wydatkami pacjentów. Ze względu na powyższe, analizę przeprowadzono jedynie z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ).

2.3 Horyzont analizy

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT z 2016 r. „w przypadku gdy analiza ma charakter minimalizacji kosztów i koszty związane ze stosowaniem porównawczych technologii medycznych są stałe w czasie, można przyjąć jednostkową długość horyzontu czasowego, np. 1 rok”. Ze względu na charakter niniejszej analizy (analiza minimalizacji kosztów) oraz stałość kosztów terapii lekami biologicznymi pacjentów z MZS w ramach analizowanego programu lekowego, w niniejszej analizie przyjęto 12-miesięczny horyzont czasowy.

Zgodnie z zapisami programu lekowego 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 MZS analizowanego programu). Ponadto zgodnie z zapisami programu pacjenci są wyłączeni z programu z powodu m.in.:

- braku adekwatnej odpowiedzi na leczenie, stwierdzonej po 3 pierwszych miesiącach (± 14 dni) terapii daną substancją czynną,
- utraty adekwatnej odpowiedzi na leczenie stwierdzonej po kolejnych 3 miesiącach (± 14 dni),
- niespełnienia kryteriów poprawy ACR Pediatric 50 po pierwszych 12 miesiącach (± 28 dni) leczenia;
- utratę kryteriów poprawy ACR Pediatric 50 w trakcie kolejnych wizyt monitorujących po każdym kolejnych 180 dniach (± 28 dni),
- utrzymywania się przez okres 12 miesięcy kryteriów poprawy ACR Pediatric 50.

Ze względu na liczne kryteria wykluczenia pacjentów z programu oraz możliwość ponownego włączenia pacjentów do programu średni czas terapii lekami biologicznymi pacjentów z MZS jest trudny do ustalenia. Ze względu na powyższe w ramach niniejszej analizy przyjęto jednostkową długość horyzontu czasowego (1 rok).

2.4 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 r.ż.

2.4.1 Dane antropometryczne

W wyniku przeglądu piśmiennictwa nie odnaleziono dokładnych danych antropometrycznych (wzrost, masa ciała) dzieci/młodzieży z MZS o przebiegu wielostawowym. Ze względu na powyższe 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 & Szilágyi-Pagowska).

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” - PL0080 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 & 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. 9. 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 leczonych biologicznie z MZS (Żuber 2011). We wspomnianym rejestrze odsetek dziewcząt i chłopców wynosił odpowiednio 67% i 33%. Wyniki oszacowania przedstawiono w Tab. 9.

Masę ciała oraz wzrostu dzieci i młodzieży z wielostawowym MIZS w wieku 11,5-20 lat na podstawie siatek IMiD przedstawiono w aneksie 7.2. W wariancie 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 MIZS przyjęte na podstawie siatek centylowych w sposób wiarygodny oddają rzeczywistość. Jak wynika z badania Umlawska 2009, analiza danych dla 82 dzieci z MIZS w wieku od 4 do 18 lat (średnio $12,59 \pm 3,64$ roku) o przebiegu choroby średnio $2,9 \pm 2,8$ roku wykazała, że dzieci z MIZS tylko nieznacznie ustępują wzrostem i masą ciała swoim zdrowym rówieśnikom. Istotne 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; Umlawska 2009).

Tab. 9. 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

2.4.2 Rozkład wieku pacjentów z MIZS leczonych w programie lekowym B.33

Udziały poszczególnych grup wiekowych pacjentów z MIZS (ICD-10 M08) leczonych w programie lekowym „Leczenie RZS i MIZS o przebiegu agresywnym” (Tab. 11) przyjęto na podstawie danych NFZ przedstawionych w Analizie weryfikacyjnej dla leku Humira z 2014 r. (Tab. 10) (AWA Humira). Zgodnie z zapisami programu lekowego przyjęto, że grupę 18< stanowią pacjenci między 18. a 20. r.ż. Ze względu na małą szczegółowość danych założono, że w ramach jednej grupy wiekowej poszczególne roczniki mają taki sam udział. Oszacowane udziały poszczególnych roczników przedstawiono w Tab. 12.

W ramach niniejszej analizy uwzględniono udziały poszczególnych roczników za okres 01-07.2014, ze względu na fakt, iż są to dane najbardziej aktualne.

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

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

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

Wiek pacjenta (lata)	Udział (%)		
	2012 rok	2013 rok	01-07.2014 roku
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			

2.5 Dawkowanie ocenianych technologii medycznych

Zgodnie z zapisem programu lekowego B.33 „Leczenie RZS i MIZS o przebiegu agresywnym” w populacji pacjentów z MIZS 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 MIZS zgodnie z dawkowaniem zalecanym w ChPL.

2.5.1 Golimumab

Zgodnie z ChPL dla leku Simponi® w leczeniu wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów dzieciom o masie ciała co najmniej 40 kg golimumab należy podawać w dawce 50 mg raz w miesiącu (ChPL Simponi®).

2.5.2 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 adalimumabu (dla pacjentów w wieku od 2 do < 4 lat) oraz
- do maksymalnej pojedynczej dawki 40 mg adalimumabu (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 adalimumabu stosowanej w analizowanej populacji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 13. Średnia ważona dawka adalimumabu stosowana w analizowanej populacji.

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

2.5.3 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.

Tab. 16. Średnia ważona dawka tocilizumabu stosowana w analizowanej populacji.

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

2.6 Analizowane koszty

W ramach niniejszej analizy rozważano uwzględnienie następujących kosztów bezpośrednich medycznych:

- kosztów leków biologicznych,
- kosztów podania leków,
- kosztu kwalifikacji pacjenta do leczenia biologicznego w programie,
- kosztów monitorowania i oceny skuteczności leczenia w programie,
- kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych,
- kosztów metotreksatu oraz jego podania (lub w przypadku wystąpienia przeciwwskazań do stosowania metotreksatu innych wymienionych w programie leków modyfikujących przebieg choroby/immunosupresyjnych w obowiązującej dawce).

Po przeanalizowaniu wyników analizy klinicznej oraz treści programu lekowego w ramach niniejszej analizy uwzględniono wyłącznie koszty różnicujące oceniane technologie medyczne to jest: koszty leków biologicznych oraz koszty ich podania. Tym samym nie uwzględniono kosztów nieróżnicujących. W analizie CMA oceniono różnicę kosztów golimumabu i komparatorów, koszty nieróżnicujące stanowiłyby wyłącznie tło dla ocenianych terapii i nie wpłynęłyby na wyniki końcowe oraz wnioski z analizy. W analizie ilorazu kosztu i efektu koszty nieróżnicujące nie wpłynęłyby na wielkość różnicy między współczynnikiem CUR dla golimumabu i współczynnikiem CUR dla komparatorów.

Koszty nieróżnicujące wraz z uzasadnieniem nieuwzględnienia ich w niniejszej analizie przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 17. 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 leczeni w programie przyjmują dodatkowo metotreksat. Metotreksat jest terapią preferowaną do stosowania w połączeniu z lekami refundowanymi w ramach programu B.33 u pacjentów z MZS. Ponadto nie odnaleziono informacji jaki odsetek pacjentów z MZS leczonych w programie lekowym przyjmuje inne leki modyfikujące przebieg choroby/ immunosupresyjne.

2.6.1 Koszty leków

2.6.1.1 Golimumab

Zleceniodawca wnioskuje o objęcie refundacją leku Simponi® (roztwór do wstrzykiwań, 50 mg, EAN: 5909990717187) w populacji chorych z wielostawowym MZS w ramach programu lekowego B.33 „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”.

Aktualną cenę Simponi® (cena bez RSS; Tab. 18) zaczerpnięto z 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. 2017.51). Aktualnie lek Simponi® (roztwór do wstrzykiwań, 50 mg, 5909990717187) refundowany jest w ramach programów lekowych:

- „Leczenie łuszczykowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M07.1, M07.2, M07.3)”, załącznik do obwieszczenia MZ B.35;
- „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06, M08)”, załącznik do obwieszczenia MZ B.33; refundacja wyłącznie w populacji pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów;
- „Leczenie inhibitorami TNF alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M45), załącznik do obwieszczenia MZ B.36.

Zleceniodawca

(Tab. 19).

Tab. 18. Cena golimumabu (Simponi®) na podstawie obwieszczenia MZ z dnia 27 czerwca 2017 r.

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

Tab. 19.

Opakowanie	Cena zbytu netto (zł)	Urzędowa cena zbytu (zł)	Cena hurtowa brutto (zł)	Wysokość limitu finansowania (zł)	Koszt 1 mg dla NFZ (zł)
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

2.6.1.2 Adalimumab

Koszt dla NFZ 1 mg adalimumabu (Tab. 20) oszacowano na podstawie danych z komunikatu DGL o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków za kwiecień 2017 (Komunikat DGL).

W ramach analizy wrażliwości testowano wpływ na wyniki niniejszej analizy oszacowania kosztu adalimumabu na podstawie cen z obwieszczenia MZ z dnia 27 czerwca 2017 r. (rozdział 2.9.4).

Tab. 20. Koszt adalimumabu (Humira) na podstawie danych z komunikatu DGL za kwiecień 2017 r.

Opakowanie	Cena opakowania na podstawie komunikatu DGL za kwiecień 2017 (zł)	Liczba mg w opakowaniu	Koszt 1 mg dla NFZ (zł)	Udział w refundacji (kwiecień 2017) (%)
Humira, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg; 2 fiol.+ 2 strz.	4 149,99	80	51,87	0,36
Humira, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg; 2 amp.-strz. + 2 gaziki nasączone alkoholem	3 322,79	80	41,53	99,64
Średni koszt ważony udziałem w refundacji			41,57	-

2.6.1.3 Etanercept

Koszt dla NFZ 1 mg etanerceptu (Tab. 21) oszacowano na podstawie danych z komunikatu DGL o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków za kwiecień 2017 (Komunikat DGL).

W ramach analizy wrażliwości testowano wpływ na wyniki niniejszej analizy oszacowania kosztu etanerceptu na podstawie cen z obwieszczenia MZ z dnia 27 czerwca 2017 r. (rozdział 2.9.4).

Tab. 21. Koszt etanerceptu (Benepali, Enbrel) na podstawie danych z komunikatu DGL za kwiecień 2017 r.

Opakowanie	Cena opakowania na podstawie komunikatu DGL za kwiecień 2017 (zł)	Liczba mg w opakowaniu	Koszt 1 mg dla NFZ (zł)	Udział w refundacji (kwiecień 2017) (%)
Benepali, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg; 4 amp.-wstrz.po 1 ml	2 631,80	200	13,16	1,52
Benepali, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 50 mg; 4 wstrz.po 1 ml	2 616,66	200	13,08	12,37
Enbrel, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg; 4 amp.-strz.po 1 ml + 4 gaziki z alkoholem	2 917,94	200	14,59	37,23
Enbrel, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 50 mg; 4 wstrz.po 1 ml + 4 gaziki z alkoholem	2 965,79	200	14,83	31,39
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	1 573,27	100	15,73	10,09
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	629,19	40	15,73	7,41

Opakowanie	Cena opakowania na podstawie komunikatu DGL za kwiecień 2017 (zł)	Liczba mg w opakowaniu	Koszt 1 mg dla NFZ (zł)	Udział w refundacji (kwiecień 2017) (%)
Średni koszt ważony udziałem w refundacji			14,66	-

2.6.1.4 Tocilizumab

Koszt dla NFZ 1 mg tocilizumabu (Tab. 22) oszacowano na podstawie danych z komunikatu DGL o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków za kwiecień 2017 (Komunikat DGL).

W ramach analizy wrażliwości testowano wpływ na wyniki niniejszej analizy oszacowania kosztu tocilizumabu na podstawie cen z obwieszczenia MZ z dnia 27 czerwca 2017 r. (rozdział 2.9.4).

Tab. 22. Koszt tocilizumabu (RoActemra) na podstawie danych z komunikatu DGL za kwiecień 2017 r.

Opakowanie	Cena opakowania na podstawie komunikatu DGL za kwiecień 2017 (zł)	Liczba mg w opakowaniu	Koszt 1 mg dla NFZ (zł)	Udział w refundacji (kwiecień 2017) (%)
RoActemra, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml; 1 fiol.po 10 ml	1 052,09	200	5,26	20,72
RoActemra, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml; 1 fiol.po 20 ml	2 104,35	400	5,26	24,16
RoActemra, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml; 1 fiol.po 4 ml	420,89	80	5,26	55,12
Średni koszt ważony udziałem w refundacji			5,26	-

2.6.2 Koszt podania leku

Przypisując świadczenia podaniom poszczególnych leków uwzględniono sposób i czas podania leków oraz wiek pacjentów z analizowanej populacji.

Koszt świadczenia oszacowano na podstawie aktualnej wyceny punktowej procedur NFZ (zarządzenie Nr 41/2017/DGL Prezesa NFZ) oraz wycenę punktu rozliczeniowego na poziomie 52,00 zł.

2.6.2.1 Golimumab

Zgodnie z ChPL dla leku Simponi® produkt należy podawać raz w miesiącu, tego samego dnia każdego miesiąca. Produkt podaje się podskórnie. Pacjenci mogą samodzielnie wstrzykiwać produkt Simponi® po odpowiednim przeszkoleniu dotyczącym techniki podskórnego wstrzykiwania jeżeli lekarz zdecydował, że jest to właściwe (ChPL Simponi®).

W ramach analizy podstawowej przyjęto, że golimumab

Koszt podania golimumabu przedstawiono w tabeli poniżej.

Zgodnie z ChPL liczba podań golimumabu w miesiącu wynosi 1.

Tab. 23. Koszt podania golimumabu.

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt świadczenia* (zł)
5.08.07.0000004	przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	2	104

*wycenę 1 punktu przyjęto na poziomie 52 zł

2.6.2.2 Adalimumab

Zgodnie z ChPL dla leku Humira produkt należy podawać co drugi tydzień we wstrzyknięciu podskórnym (ChPL Humira).

W ramach wariantu podstawowego niniejszej analizy przyjęto, że adalimumab u

Koszt podania adalimumabu przedstawiono w tabeli poniżej.

W niniejszej analizie założono, że rok ma 356 dni (liczba tygodni w miesiącu 4,3) tym samym liczba podań adalimumabu w miesiącu wyniesie 2,2.

Tab. 24. Koszt podania adalimumabu.

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt świadczenia* (zł)
5.08.07.0000004	przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	2	104

*wycenę 1 punktu przyjęto na poziomie 52 zł

2.6.2.3 Etanercept

Zgodnie z ChPL dla leku Benepali oraz Enbrel produkty należy podawać we wstrzyknięciu podskórnym:

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

W ramach wariantu podstawowego niniejszej analizy przyjęto, że etanercept u [REDACTED]

Koszt podania etanerceptu przedstawiono w Tab. 25.

W niniejszej analizie założono, że rok ma 356 dni (liczba tygodni w miesiącu 4,3). Oszacowanie liczby podań etanerceptu w miesiącu w zależności dawkowania przedstawiono w Tab. 26. W ramach szacowania średniej liczby podań etanerceptu w miesiącu przyjęto na podstawie danych z holenderskiego rejestru pacjentów z MZS, że 19,18% pacjentów przyjmuje etanercept w dawce 0,8 mg/kg m.c. podawanej raz w tygodniu (Prince 2009).

Tab. 25. Koszt podania etanerceptu.

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt świadczenia* (zł)
5.08.07.0000004	przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	2	104

*Wycenę 1 punktu przyjęto na poziomie 52 zł

Tab. 26. Oszacowanie średniej liczby podań etanerceptu z uwzględnieniem częstości stosowania dawki 0,8 mg/kg m.c. w populacji pacjentów z MZS.

Częstość podań (dawka)	Liczba podań w miesiącu
dwa razy w tygodniu (0,4 mg/kg m.c.)	[REDACTED]
raz w tygodniu (dawka 0,8 mg/kg m.c.)	[REDACTED]
Oszacowanie liczby podań, gdy odsetek dawek 0,8 mg/kg m.c. w populacji wynosi 19,18%	[REDACTED]

2.6.2.4 Tocilizumab

Zgodnie z ChPL dla leku RoActemra w leczeniu wielostawowego MZS lek należy podawać we wlewie dożylnym trwającym 1 godzinę raz na 4 tygodnie (ChPL RoActemra).

Tocilizumab należy podawać co najmniej w warunkach ambulatoryjnych (wlew dożylny). Jednakże jak podano w Analizie weryfikacyjnej z 2012 r. dla RoActemra w piśmiennictwie można znaleźć zalecenia, aby tocilizumab podawać w szpitalu (AWA RoActemra).

Ze względu na czas trwania i sposób podania tocilizumabu oraz analizowaną populację (populacja dzieci i młodzieży) w ramach analizy podstawowej przyjęto, że [REDAKTOWANE] Koszt podania tocilizumabu przedstawiono w Tab. 27. Natomiast w analizie wrażliwości testowano założenie, że [REDAKTOWANE]

W ramach niniejszej analizy założono, że rok ma 356 dni (liczba tygodni w miesiącu 4,3) tym samym liczba podań tocilizumabu w miesiącu wyniesie 1,1.

Tab. 27. Koszt podania tocilizumabu.

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt za osobę* (zł)
5.08.07.0000002	hospitalizacja związana z wykonaniem programu u dzieci	10	520

*wycenę 1 punktu przyjęto na poziomie 52 zł

2.7 Dyskontowanie

Ze względu na przyjęcie 12-miesięcznego horyzontu analizy nie dyskontowano ani kosztów, ani efektów zdrowotnych leczenia.

2.8 Założenia modelu analizy ilorazu kosztu i efektu

W myśl minimalnych wymagań (Rozporządzenia MZ 2012) w ramach analizy ekonomicznej, jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy należy przedstawić:

- 1) oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby - jako liczba lat życia;
- 2) oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby - jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;
- 3) kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.

Mając na uwadze, że w przypadku okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, efekt zdrowotny wnioskowanej technologii i technologii opcjonalnej jest taki sam, jedynymi wartościami różnicującymi wymagane szacunki ilorazu kosztu i efektu są koszty wnioskowanej technologii i technologii opcjonalnych. Stąd oszacowanie efektu zdrowotnego i ewentualny błąd tego oszacowania nie wpływa na wnioskowanie, szczególnie w zakresie kalkulacji ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym

mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2 (ceny progowej).

2.8.1 Oszacowanie wyników zdrowotnych u pacjentów z MIZS

Sposób poszukiwania wartości użyteczności do modelu ekonomicznego opisano w aneksie 7.4.

Do oszacowania efektu zdrowotnego u pacjentów z MIZS leczonych lekami biologicznymi wykorzystano wartości użyteczności przedstawione w publikacji Prince 2011 (Prince 2011). Użyteczności w badaniu Prince 2011 uzyskano na podstawie wyników kwestionariusza HUI3 zastosowanego w populacji pacjentów z MIZS rozpoczynających leczenie etanerceptem. Pacjenci wypełniali kwestionariusz przed rozpoczęciem terapii etanerceptem, a następnie w 3., 15. i 27. miesiącu terapii. Warto podkreślić, że wartości użyteczności stanu zdrowia w kolejnych punktach czasowych uzyskano na podstawie wyników wszystkich pacjentów poddanych leczeniu, bez względu na uzyskaną odpowiedź na zastosowane leczenie. Użyteczność w momencie rozpoczęcia terapii można uznać za reprezentatywną dla pacjentów rozpoczynających leczenie biologiczne. Wartości użyteczności wykorzystane do oszacowania QALY przedstawiono w tabeli poniżej. Ze względu na brak danych jak zmienia się wartość użyteczności pomiędzy momentami oceny przyjęto założenie, [REDAKTOWANE]

(Tab. 29). Wartość QALY oszacowano na [REDAKTOWANE] uwzględniając czas trwania poszczególnych stanów zdrowia. Obliczenia przedstawiono w modelu.

Tab. 28. Użyteczności stanów zdrowia z badania Prince 2011.

Moment oceny	Wartość użyteczności, średnia (SE)	Źródło
Początek terapii	0,53 (0,04)	Shepherd 2016 za Prince 2011
3 miesiąc	0,69 (0,05)	
15 miesiąc	0,74 (0,06)	
27 miesiąc	0,78 (0,07)	

Tab. 29. Wartości użyteczności wykorzystane w niniejszej analizie.

Moment oceny	Wartość użyteczności
Przed leczeniem lekami biologicznymi modyfikującymi przebieg choroby	[REDAKTOWANE]
Podczas pierwszych 3 miesięcy leczenia lekami biologicznymi modyfikującymi przebieg choroby	[REDAKTOWANE]
Od 4 do 12 miesiąca terapii lekami biologicznymi modyfikującymi przebieg choroby	[REDAKTOWANE]

2.9 Analiza wrażliwości

Poniżej opisano warianty założeń testowane w ramach analizy wrażliwości.

2.9.1 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 siatek centylowych IMiD przedstawiono w aneksie 7.2.

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

1. Adalimumab

Tab. 30. 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 (%)
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■		■	■

2. Etanercept

Tab. 31. Średnie ważone dawki etanerceptu stosowane w analizowanej populacji oszacowane z uwzględnieniem danych antropometrycznych z siatek IMiD.

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

Ponadto w ramach szacowania średniej dawki etanerceptu przyjęto na podstawie danych z holenderskiego rejestru pacjentów z MIZS, że 19,18% pacjentów przyjmuje etanercept w dawce 0,8 mg/kg m.c. podawanej raz w tygodniu (Prince 2009). Uwzględniając częstość stosowania dawki 0,8 mg/kg m.c. oszacowano średnią liczbę podań etanerceptu w miesiącu i średnią dawkę przypadającą na jedno podanie (Tab. 32).

Tab. 32. Oszacowanie średniej dawki etanerceptu przypadającej na jedno podanie przy uwzględnieniu częstości stosowania dawki 0,8 mg/kg m.c. w populacji z MIZS.

Częstość iniekcji	Liczba podań w miesiącu	Średnia dawka w jednym podaniu (mg)	Średnia dawka miesięczna (mg)
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■

3. Tocilizumab

Tab. 33. Średnia ważona dawka tocilizumabu stosowana w analizowanej populacji oszacowana z uwzględnieniem danych antropometrycznych z siatek IMiD.

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

2.9.2 A2 - odsetek podań ambulatoryjnych GOL, ADA i ETA █ i odsetek podań szpitalnych TOC █

Poniżej przedstawiono oszacowaną średnią liczbę podań GOL, ADA i ETA w miesiącu z uwzględnieniem założenia, że █
█ Ponadto w tabeli poniżej przedstawiono średni koszt podania TOC z uwzględnieniem założenia, że █
█.

Tab. 34. Średnia liczba podań świadczeń związanych z podaniem leku w miesiącu.

Parametr	GOL	ADA	ETA	TOC
Odsetek podań ambulatoryjnych (szpitalnych w przypadku tocilizumabu) (%)	█	█	█	█
Liczba świadczeń związanych z podaniem leku w miesiącu	█	█	█	█
Koszty podania (zł)	█	█	█	█

2.9.3 A3 - etanercept w dawce 0,4 mg/kg m.c. stosowany u 100% 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 100% pacjentów leczonych etanerceptem przyjmuje dawkę 0,4 mg/kg m.c. podawaną dwa razy w tygodniu. Oszacowana średnia dawka etanerceptu w jednym podaniu wyniosła 23,1 mg, a

średnia liczba podań w miesiącu (zakładając, że miesiąc ma średnio 4,3 tygodnia) wyniosła 8,7.

2.9.4 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. 35. 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. 36. 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 ampułkostrzykawce, 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 ampułkostrzykawce, 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

Opakowanie	Urzędowa cena zbytu (zł)	Cena hurtowa brutto (zł)	Wysokość limitu finansowania (zł)	Koszt 1 mg dla NFZ (zł)
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. 37. 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

2.9.5 Porównanie ze średnim komparatorem

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono porównanie golimumabu z średnim kosztem terapii lekami biologicznymi pacjenta z wielostawowym MIZS w programie lekowym.

Średni koszt rocznej terapii lekami biologicznymi pacjenta z wielostawowym MIZS w analizowanym programie oszacowano uwzględniając odsetki pacjentów leczonych adalimumabem, etanerceptem oraz tocilizumabem we wnioskowanym programie lekowym. Odsetki pacjentów leczonych poszczególnymi lekami w programie oszacowano na podstawie danych z uchwały Rady NFZ w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2016 (Uchwała Rady NFZ Nr 4/2017/III). W uchwale raportowane są liczby pacjentów leczonych poszczególnymi lekami w programie lekowym B.33 (RZS i MIZS). W Tab. 38 przedstawiono dane dotyczące adalimumabu, etanerceptu i tocilizumabu. Założono, iż proporcje pacjentów leczonych ADA, ETA i TOC w

PL B.33 (RZS i MZS) odpowiadają proporcjom pacjentów leczonych wymienionymi lekami w analizowanym wskazaniu, a zatem adalimumabem leczonych jest 34,6%, etanerceptem 37,8%, a tocilizumabem 27,6% chorych z wielostawowym MIZS.

Tab. 38. 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 leczonych danym lekiem	Odsetek leczonych danym lekiem
	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%

2.10 Analiza progowa

W myśl minimalnych wymagań (Rozporządzenia MZ 2012) w ramach analizy ekonomicznej, jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, należy przedstawić kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której iloraz kosztu i efektu wnioskowanej technologii nie jest wyższy od ilorazu kosztu i efektu technologii opcjonalnej. W praktyce analizy minimalizacji kosztów oznacza to oszacowanie ceny zbytu netto leku Simponi®, dla której sumaryczne koszty leczenia zrównają się z sumarycznymi kosztami leczenia analizowanymi komparatorami.

2.11 Podsumowanie tabelaryczne założeń

W tabeli poniżej zestawiono wszystkie parametry i założenia zastosowane w ramach analizy podstawowej.

Tab. 39. Zestawienie parametrów do wariantu podstawowego analizy.

Parametr	Wartość	Rozdział
Ogólne		
Perspektywa analizy	NFZ	2.2
Horyzont czasowy	1 rok	2.3
Dyskontowanie	brak	2.7

Parametr	Wartość			Rozdział
Efekt kliniczny				
Użyteczność: przed leczeniem lekami biologicznymi modyfikującymi przebieg choroby	■			2.8.1
Użyteczność: podczas pierwszych 3 miesięcy leczenia lekami biologicznymi modyfikującymi przebieg choroby	■			
użyteczność: od 4 do 12 miesiąca terapii lekami biologicznymi modyfikującymi przebieg choroby	■			
Dane antropometryczne pacjentów z wielostawowym MIZS				
Wiek	Masa ciała (kg)	Wzrost (cm)	Powierzchnia ciała (m ²)	2.4.1
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	
Rozkład wieku pacjentów z MIZS leczonych w programie lekowym B.33				
11,5	■			2.4.2
12	■			
13	■			
14	■			
15	■			
16	■			
17	■			
18	■			
19	■			
20	■			
Średnia dawka analizowanych leków w jednym podaniu				
Golimumab	■			2.5
Adalimumab	■			
Etanercept	■			
Tocilizumab	■			
Średnia liczba podań w miesiącu				
Golimumab	1,0			2.6.2.1
Adalimumab	2,2			2.6.2.2
Etanercept	7,9			2.6.2.3

Parametr	Wartość	Rozdział
Tocilizumab	1,1	2.6.2.4
Koszt dla NFZ za mg leku		
Golimumab	████████████████████	2.6.1
Adalimumab	41,57 zł	
Etanercept	14,66 zł	
Tocilizumab	5,26 zł	
Koszt podania leku		
Golimumab	████	2.6.2
Adalimumab	████	
Etanercept	████	
Tocilizumab	████	

3 Wyniki

3.1 Analiza podstawowa

Przeprowadzono oszacowanie kosztów prowadzenia rocznej terapii golimumabem (Simponi®) z uwzględnieniem ceny leku z aktualnej listy refundacyjnej oraz ceny z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) zaproponowanego przez zleceniodawcę.

W przypadku nieuwzględnienia RSS koszty całkowite rocznej terapii golimumabem wyniosą

[redacted] W powyższym wariancie współczynnik CUR dla golimumabu wyniósł [redacted]

Analiza uwzględniająca zaproponowany RSS wykazała, iż koszty całkowite rocznej terapii golimumabem wyniosą [redacted]

[redacted] W powyższym wariancie współczynnik CUR dla golimumabu wyniósł [redacted]

Analiza progowa wykazała, że całkowite koszty terapii golimumabem zrównają się z kosztami leczenia adalimumabem, etanerceptem i tocilizumabem dla ceny zbytu netto równej odpowiednio: [redacted]

Tab. 40. Wyniki analizy podstawowej - wariant ceny Simponi® bez RSS.

Lek	Koszty leku (zł)	Koszty podań (zł)	Łączne koszty (zł)	QALY	CUR (zł/QALY)	Cena progowa* (zł)
Golimumab	████████	████████	████████	██████	████████	████████
Adalimumab	████████	████████	████████	██████	████████	████████
Etanercept	████████	████████	████████	██████	████████	████████
Tocilizumab	████████	████████	████████	██████	████████	████████
Analiza inkrementalna (golimumab vs komparator)						
Adalimumab	████████	████████	████████	██████	████████	████████
Etanercept	████████	████████	████████	██████	████████	████████
Tocilizumab	████████	████████	████████	██████	████████	████████

*cena progowa oszacowana w ramach analizy minimalizacji kosztów jest taka sama jak oszacowana w ramach analizy ilorazu kosztu (jedynym czynnikiem różnicującym analizowane interwencje w analizie ilorazu kosztu i efektu są koszty)

Lek	Koszty leku (zł)	Koszty podań (zł)	Łączne koszty (zł)	QALY	CUR (zł/QALY)	Cena progowa* (zł)
████████	████████	████████	████████	██████	████████	████████
████████	████████	████████	████████	██████	████████	████████
████████	████████	████████	████████	██████	████████	████████
████████	████████	████████	████████	██████	████████	████████
Analiza inkrementalna (golimumab vs komparator)						
████████	████████	████████	████████	██████	████████	████████
████████	████████	████████	████████	██████	████████	████████
████████	████████	████████	████████	██████	████████	████████

*cena progowa oszacowana w ramach analizy minimalizacji kosztów jest taka sama jak oszacowana w ramach analizy ilorazu kosztu (jedynym czynnikiem różnicującym analizowane interwencje w analizie ilorazu kosztu i efektu są koszty)

3.2 Analiza wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości testowano następujące scenariusze:

- A1 - oszacowanie dawek leków na podstawie rozkładu masy i wzrostu pacjentów z siatek IMiD,
- A2 - odsetek podań ambulatoryjnych GOL, ADA i ETA równy [REDACTED]
- A3 - etanercept w dawce 0,4 mg/kg m.c. stosowany u 100% pacjentów,
- A4 - ceny komparatorów na podstawie listy refundacyjnej.

Wpływ założeń przyjętych w ramach powyższych scenariuszy analizy wrażliwości testowano przy uwzględnieniu ceny Simponi® z RSS oraz bez RSS.

Ponadto w ramach analizy wrażliwości przeprowadzono porównanie golimumabu ze średnim kosztem terapii lekami biologicznymi pacjenta z wielostawowym MIZS w programie lekowym. Sposób szacowania średniego rocznego kosztu terapii pacjenta z MIZS w programie opisano w rozdziale 2.9.5.

3.2.1 Wyniki dla ceny Simponi® bez RSS

Analiza wrażliwości wykazała, iż w przypadku nieuwzględnienia RSS, terapia golimumabem pozostaje [REDACTED] od terapii adalimumabem, etanerceptem i tocilizumabem w trzech pierwszych wariantach analizy wrażliwości. Jednakże w przypadku uwzględnienia cen komparatorów z listy refundacyjnej (to samo źródło cen dla wszystkich leków) golimumab okazał się terapią [REDACTED] (Tab. 42, Tab. 43).

Spośród testowanych parametrów w ramach analizy wrażliwości największy wpływ na wyniki miała cena komparatorów. W przypadku zmiany ceny komparatorów z obliczonej na podstawie komunikatu DGL na cenę z listy refundacyjnej (to samo źródło cen dla wszystkich leków) nastąpiło zmniejszenie kosztów inkrementalnych oraz wzrost cen progowych (wariant A4) (Tab. 42, Tab. 43).

Tab. 42. Wyniki analizy minimalizacji kosztów dla wariantu ceny Simponi® bez RSS - je dnoznacznikowa analiza wrażliwości.

Scenariusz	Łączne koszty (zł)				Koszt inkrementalny (golimumab vs komparator) (zł)			Cena progowa Simponi® (zł)		
	Golimumab	Adalimumab	Etanercept	Tocilizumab	Adalimumab	Etanercept	Tocilizumab	Adalimumab	Etanercept	Tocilizumab
Zmiana względem wyników analizy podstawowej (zł)										
Zmiana % względem analizy podstawowej										

Tab. 43. Wyniki analizy ilorazu kosztu i efektu dla wariantu ceny Simponi® bez RSS - je dno czynnika analiza wrażliwości.

Scenariusz	CUR (zł/QALY)				Różnica CUR (golimumab vs komparator) (zł/QALY)			Cena progowa Simponi® (zł)*		
	Golimumab	Adalimumab	Etanercept	Tocilizumab	Adalimumab	Etanercept	Tocilizumab	Adalimumab	Etanercept	Tocilizumab
Analiza podstawowa	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
█	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
█	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
█	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
█	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Zmiana względem wyników analizy podstawowej (zł)										
█	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
█	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
█	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
█	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Zmiana % względem analizy podstawowej										
█	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
█	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
█	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
█	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████

*cena progowa oszacowana w ramach analizy minimalizacji kosztów jest taka sama jak oszacowana w ramach analizy ilorazu kosztu (jedynym czynnikiem różnicującym analizowane interwencje w analizie ilorazu kosztu i efektu są koszty)

3.2.2 Wyniki dla ceny Simponi® z RSS

Analiza wrażliwości wskazuje, iż w przypadku uwzględnienia RSS, terapia golimumabem

[REDACTED]

Wyniki drugiego wariantu analizy wrażliwości wskazują [REDACTED]

[REDACTED]

Wyniki czwartego wariantu analizy wrażliwości wskazują [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Progowe ceny zbytu netto oszacowane w ramach poszczególnych wariantów analizy wrażliwości wyniosły [REDACTED]

[REDACTED]

Tab. 44. Wyniki analizy minimalizacji kosztów dla wariantu ceny Simponi® z RSS - je dno czynnika analiza wrażliwości.

Scenariusz	Łączne koszty (zł)				Koszt inkrementalny (golimumab vs komparator) (zł)			Cena progowa Simponi® (zł)		
	Golimumab	Adalimumab	Etanercept	Tocilizumab	Adalimumab	Etanercept	Tocilizumab	Adalimumab	Etanercept	Tocilizumab
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]										
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]										
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

*cena progowa oszacowana w ramach analizy minimalizacji kosztów jest taka sama jak oszacowana w ramach analizy ilorazu kosztu (jedynym czynnikiem różnicującym analizowane interwencje w analizie ilorazu kosztu i efektu są koszty)

Tab. 45. Wyniki analizy ilorazu kosztu i efektu dla wariantu ceny Simponi[®] z RSS - jednoczynnikowa analiza wrażliwości.

Scenariusz	CUR (zł/QALY)				Różnica CUR (golimumab vs komparator) (zł/QALY)			Cena progowa Simponi [®] (zł)		
	Golimumab	Adalimumab	Etanercept	Tocilizumab	Adalimumab	Etanercept	Tocilizumab	Adalimumab	Etanercept	Tocilizumab
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]										
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]										
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

*cena progowa oszacowana w ramach analizy minimalizacji kosztów jest taka sama jak oszacowana w ramach analizy ilorazu kosztu (jedynym czynnikiem różnicującym analizowane interwencje w analizie ilorazu kosztu i efektu są koszty)

3.2.3 Wyniki dla porównania ze średnim kosztem terapii

W wariantcie nieuwzględniającym RSS, koszt terapii golimumabem okazał się [REDACTED] od średniego kosztu terapii lekami biologicznymi pacjentów z wielostawowym MIZS w programie (Tab. 47). Wyniki takie uzyskano w ramach analizy podstawowej jak również trzech scenariuszy analizy wrażliwości. Jednakże w czwartym wariantcie analizy wrażliwości uwzględniającym ceny ADA, ETA i TOC z listy refundacyjnej (to samo źródło cen dla wszystkich leków) całkowity koszt terapii golimumabem [REDACTED] od wartości dla średniego ważonego kosztu terapii lekami biologicznymi.

W wariantcie uwzględniającym zaproponowany RSS, koszt terapii golimumabem okazał się [REDACTED].

Poniżej zestawiono wyniki analizy dla porównania golimumabu z ADA, ETA i TOC oraz średnim kosztem terapii lekami biologicznymi pacjentów z wielostawowym MIZS. [REDACTED]

Tab. 46. Zestawienie wyników scenariusza podstawowego dla porównania golimumabu z adalimumabem, etanerceptem, tocilizumabem oraz średnim kosztem terapii.

Lek	Łączne koszty (zł)	Koszty inkrementalne (zł)	CUR (zł/QALY)	Różnica CUR (golimumab vs komparator) (zł/QALY)
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

*średni roczny koszt terapii lekami biologicznymi pacjentów z wielostawowym MIZS w ramach programu ważony udziałem ADA, ETA i TOC w populacji leczonych w programie B.33 w 2016 r.

Tab. 47. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania ze średnim kosztem terapii - wariant dla ceny Simponi® bez RSS.

Scenariusz	Golimumab				Średni koszt terapii*				Koszty inkrementalne			
	Koszty leku (zł)	Koszty podań (zł)	Łączne koszty (zł)	CUR (zł/QALY)	Koszty leku (zł)	Koszty podań (zł)	Łączne koszty (zł)	CUR (zł/QALY)	Koszty leku (zł)	Koszty podań (zł)	Łączne koszty (zł)	CUR (zł/QALY)
Zmiana względem wyników analizy podstawowej (zł)												
Zmiana % względem analizy podstawowej												

*średni roczny koszt terapii lekami biologicznymi pacjentów z wielostawowym MZS w ramach programu ważony udziałem ADA, ETA i TOC w populacji leczonych w programie B.33 w 2016 r.

Tab. 48. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania ze średnim kosztem terapii - wariant dla ceny Simponi[®] z RSS.

Scenariusz	Golimumab				Średni koszt terapii*				Koszty inkrementalne			
	Koszty leku (zł)	Koszty podań (zł)	Łączne koszty (zł)	CUR (zł/QALY)	Koszty leku (zł)	Koszty podań (zł)	Łączne koszty (zł)	CUR (zł/QALY)	Koszty leku (zł)	Koszty podań (zł)	Łączne koszty (zł)	CUR (zł/QALY)
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

*średni roczny koszt terapii lekami biologicznymi pacjentów z wielostawowym MIZS w ramach programu ważony udziałem ADA, ETA i TOC w populacji leczonych w programie B.33 w 2016 r.

4 Ograniczenia

Pewnym ograniczeniem analizy jest przyjęcie rocznego horyzontu czasowego. MIZS jest chorobą przewlekłą i leczenie najczęściej kontynuuje się dłużej niż 12 miesięcy. Przyjęcie takiego horyzontu czasowego wynika z charakteru niniejszej analizy (analiza minimalizacji kosztów) oraz stałości kosztów analizowanych terapii w czasie, a także braku danych o średnim czasie leczenia lekami biologicznymi pacjentów z MIZS.

Ograniczeniem analizy jest również sposób szacowania średnich dawek ADA, ETA i TOC. Dawkowanie powyższych leków zależy od powierzchni/masy ciała pacjenta. W MIZS długotrwały proces chorobowy może prowadzić do zaburzeń rozwojowych i zahamowania wzrostu. Ze względu na brak danych antropometrycznych dla pacjentów z wielostawowym MIZS 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 MIZS tylko nieznacznie ustępują wysokością i masą ciała swoim zdrowym rówieśnikom (Umławska 2008).

Dodatkowym ograniczeniem przy szacowaniu średniej dawki ADA, ETA i TOC jest przyjęcie rozkładu wieku pacjentów z MIZS na podstawie danych NFZ, z których można obliczyć wyłącznie 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 Dyskusja

5.1 Metody

Celem niniejszej analizy było porównanie kosztów zastosowania golimumabu oraz kosztów stosowania adalimumabu, entarceptu i tocilizumabu w terapii dzieci o masie ciała co najmniej 40 kg z wielostawowym MZS w ramach programu lekowego „Leczenie RZS i MZS o przebiegu agresywnym”.

Bazując na wynikach analizy klinicznej wskazującej na równoważność golimumabu, adalimumabu, tocilizumabu i etanerceptu w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa, w populacji dzieci z wielostawowym MZS, u których stwierdzono niedostateczną odpowiedź na wcześniejsze leczenie metotreksatem przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów.

Ze względu na wnioskowany sposób finansowania terapii golimumabem (program lekowy) analizę przeprowadzono wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia.

W ramach niniejszej analizy przyjęto 12-miesięczny horyzont czasowy.

Analizowano wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne różnicujące oceniane technologie medyczne, to jest koszty leków oraz koszty podania leków. [REDAKTOWANO]

[REDAKTOWANO] Ceny komparatorów oszacowano na podstawie komunikatu DGL za kwiecień 2017 r. Wycenę świadczeń związanych z podaniem leków w ramach programu przyjęto na podstawie zarządzenia Nr 41/2017/DGL Prezesa NFZ.

Uwzględniając minimalne wymagania dotyczące przeprowadzania analiz ekonomicznych, zawarte w Rozporządzeniu MZ, przedstawiono także oszacowanie ilorazu kosztu i efektu. Jednakże mając na uwadze, że w przypadku okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy refundacyjnej, efekt zdrowotny wnioskowanej technologii i technologii opcjonalnych jest taki sam, jedynymi wartościami różnicującymi wymagane szacunki ilorazu kosztu i efektu są koszty wnioskowanej technologii i technologii opcjonalnych.

W ramach oceny wpływu wartości parametrów przyjętych w analizie podstawowej przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości.

Ponadto przeprowadzono przegląd systematyczny analiz ekonomicznych dotyczących analizowanego problemu decyzyjnego.

5.2 Wyniki

Analiza [REDAKTOWANO]

[REDAKTOWANO]

Analiza wrażliwości wykazała, iż [REDAKTOWANO]

[Redacted text block]

5.3 Wyniki innych analiz

W toku przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono analiz ekonomicznych dotyczących analizowanego problemu decyzyjnego.

6 Wnioski

W niniejszej analizie wykazano, iż

[REDACTED]

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, powołany 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/lekami immunosupresyjnymi, takimi jak metotreksat, leflunomid, sulfasalazyna oraz leki antymalaryczne, zgodnie z obowiązującymi zaleceniami EULAR, z których każdy zastosowany był przez co najmniej 4 miesiące w monoterapii lub terapii łączonej (w tym po niepowodzeniu terapii metotreksatem w postaci doustnej lub podskórnej):</p> <p>a) z dużą aktywnością choroby, udokumentowaną w trakcie dwóch badań lekarskich w odstępie 1-3 miesięcy. Dużą aktywność choroby stwierdza się, gdy jest spełnione jedno z poniższych kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> - wartość DAS 28 – większa niż 5,1 albo - wartość DAS – większa niż 3,7 albo - wartość SDAI – większa niż 26 lub <p>b) z innymi postaciami RZS, niezależnie od wartości DAS 28, DAS, SDAI, tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> - z postacią uogólnioną (Zespół 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 asparaginiowa (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 pomocniczą lub - wystąpiły ciężkie działania niepożądane uniemożliwiające kontynuowanie terapii, które nie ustępują mimo dostosowywania dawki leku zgodnie z ChPL lub - stwierdzono brak albo utratę odpowiedzi na zastosowane leczenie (zgodnie z definicją zawartą w kryteriach wyłączenia z programu w programach lekowych dotyczących leczenia RZS). <p>Zastosowanie trzeciego inhibitora TNF alfa w programach lekowych dotyczących leczenia RZS możliwe jest tylko i wyłącznie w przypadku, kiedy przyczyną odstawienia pierwszego i/lub drugiego leku z tej grupy u danego pacjenta były objawy nietolerancji i/lub działania niepożądane, których w opinii lekarza prowadzącego na podstawie dostępnej wiedzy medycznej można uniknąć stosując inny lek z grupy inhibitorów TNF alfa.</p> <p>b) rytuksymabem, u których:</p> <ul style="list-style-type: none"> - wystąpiła ciężka reakcja uczuleniowa na substancję czynną lub pomocniczą lub - wystąpiły ciężkie działania niepożądane uniemożliwiające kontynuowanie terapii, które nie ustępują mimo dostosowywania dawki leku zgodnie z ChPL lub - stwierdzono brak albo utratę odpowiedzi na zastosowane leczenie (zgodnie z definicją zawartą w kryteriach wyłączenia z programu w programach lekowych dotyczących leczenia RZS). 		<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 (\pm 28 dni).</p> <p>2) Monitorowanie terapii rytuksymabem - po 180 dniach (\pm 28 dni) od pierwszego podania substancji czynnej leku biologicznego należy wykonać:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) morfologię krwi; b) odczyn Biernackiego (OB); c) stężenie białka C-reaktywnego (CRP); d) stężenie kreatyniny w surowicy, e) AspAT i 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 (\pm 28 dni) od ponownego podania leku.</p> <p>4. Monitorowanie programu:</p>
---	--	--

<p>Kwalifikacja do terapii inhibitorem TNF alfa po wcześniejszym leczeniu rytuksymabem jest możliwa dopiero po upływie 6 miesięcy od podania ostatniej dawki rytuksymabuz uwzględnieniem potencjalnego ryzyka i korzyści.</p> <p>4) Do terapii tocilizumabem kwalifikują się, bez konieczności spełnienia kryterium pkt 1 ppkt 2a) części dotyczącej RZS niniejszego programu, pacjenci poddani leczeniu RZS w ramach programów lekowych:</p> <p>a) jednym, dwoma lub trzema inhibitorami TNF alfa, u których:</p> <ul style="list-style-type: none"> - wystąpiła ciężka reakcja uczuleniowa na substancję czynną lub pomocniczą lub - wystąpiły ciężkie działania niepożądane uniemożliwiające kontynuowanie terapii, które nie ustępują mimo dostosowywania dawki leku zgodnie z ChPL lub - stwierdzono brak albo utratę odpowiedzi na zastosowane leczenie (zgodnie z definicją zawartą w kryteriach wyłączenia z programu w programach lekowych dotyczących leczenia RZS); <p>b) rytuksymabem, u których:</p> <ul style="list-style-type: none"> - wystąpiła ciężka reakcja uczuleniowa na substancję czynną lub pomocniczą lub - wystąpiły ciężkie działania niepożądane uniemożliwiające kontynuowanie terapii, które nie ustępują mimo dostosowywania dawki leku zgodnie z ChPL lub - stwierdzono brak albo utratę odpowiedzi na zastosowane leczenie (zgodnie z definicją zawartą w kryteriach wyłączenia z programu w 		<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 i opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.
--	--	--

<p>programach lekowych dotyczących leczenia RZS).</p> <p>Kwalifikacja do terapii tocilizumabem po wcześniejszym leczeniu rytuksymabem jest możliwa dopiero po upływie 6 miesięcy od podania ostatniej dawki rytuksymabu z uwzględnieniem potencjalnego ryzyka i korzyści.</p> <p>5) Do terapii rytuksymabem kwalifikują się, bez konieczności spełnienia kryterium pkt 1 ppkt 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 lub - wystąpiły ciężkie działania niepożądane uniemożliwiające kontynuowanie terapii, które nie ustępują mimo dostosowywania dawki leku zgodnie z ChPL lub - stwierdzono brak albo utratę odpowiedzi na zastosowane leczenie (zgodnie z definicją zawartą w kryteriach wyłączenia z programu w programach lekowych dotyczących leczenia RZS). <p>6) W ramach programów lekowych dotyczących leczenia RZS nie jest możliwe zastosowanie więcej niż pięciu leków biologicznych, w tym nie więcej niż dwóch inhibitorów TNF alfa w przypadku ich nieskuteczności oraz więcej niż trzech inhibitorów TNF alfa, jeśli przyczyną odstawienia przynajmniej jednego z nich była nietolerancja lub działania niepożądane.</p>		
--	--	--

<p>7) W ramach programu nie dopuszcza się możliwości ponownej kwalifikacji do terapii substancją czynną, którą pacjent był leczony w przeszłości nieskutecznie.</p> <p>8) Kwalifikacja pacjenta do drugiego leku i kolejnych w ramach programu lekowego nie wymaga zgody Zespołu Koordynacyjnego, jeśli jest zgodna z opisem programu.</p> <p>9) W przypadkach, w których pacjentowi grozi kalectwo lub zagrożone jest jego życie, decyzją Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, pacjent może być zakwalifikowany do leczenia biologicznego w 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 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 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</p>		
---	--	--

<p>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 zaostrzenia tak, że pacjent przestaje spełniać kryteria remisji lub niskiej aktywności choroby, jeżeli uzyskanie remisji nie było możliwe;</p> <p>4) utrzymywanie się przez okres 12-15 miesięcy remisji lub niskiej aktywności choroby - jeżeli uzyskanie remisji nie było możliwe w ciągu pierwszych sześciu miesięcy terapii daną substancją czynną przy jej pierwszym podawaniu;</p> <p>5) wystąpienie działań niepożądanych, które w opinii lekarza prowadzącego oraz zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, którym prowadzona jest terapia, są przeciwwskazaniami do leczenia daną substancją czynną;</p> <p>6) jeśli u chorego zaprzestano podawania leków z grupy inhibitorów TNF alfa lub tocilizumabu z powodu uzyskania niskiej aktywności choroby lub remisji i doszło u niego do nawrotu aktywnej choroby w okresie poniżej 12 tygodni, wtedy decyzja o długości leczenia, dawkowaniu i częstotliwości podawania leku biologicznego po nawrocie i ponownym uzyskaniu niskiej aktywności choroby lub remisji, należy do lekarza prowadzącego;</p> <p>7) lekarz prowadzący może zwrócić się do Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych o wyrażenie zgody na kontynuację leczenia daną substancją czynną w uzasadnionych sytuacjach klinicznych w przypadku nieuzyskania przez chorego niskiej aktywności choroby zgodnie z pkt 4 ppkt 2, szczególnie u pacjentów z wyjściową bardzo</p>		
---	--	--

<p>dużą aktywnością choroby i/lub występowaniem czynników złej prognozy. Bez zgody Ze społu Koordynacyjnego dalsze leczenie daną substancją czynną w przypadku braku uzyskania niskiej aktywności choroby po 6 miesiącach terapii nie jest możliwe.</p> <p>5. Kryteria ponownego włączenia do programu:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Pacjent, u którego zaprzestano podawania substancji czynnej leku biologicznego zastosowanej zgodnie z zapisami programu z powodu uzyskania remisji lub niskiej aktywności choroby i u którego w trakcie badania kontrolnego stwierdzono nawrót aktywnej choroby, jest włączany do leczenia w ramach programu bez kwalifikacji. 2) Nawrót aktywnej choroby stwierdza się gdy, w stosunku do wartości obliczonej w momencie odstawienia substancji czynnej leku biologicznego, nastąpił wzrost wartości: <ol style="list-style-type: none"> a) DAS 28 o więcej niż 1,2, tak że jego wartość jest większa niż 3,2 albo b) DAS o więcej niż 1,2, tak że jego wartość jest większa niż 2,4 albo c) SDAI o więcej niż 5, tak że jego wartość jest większa niż 11. 3) Pacjent jest włączany do ponownego leczenia substancją czynną, której zastosowanie wywołało co najmniej niską aktywność choroby. 4) Do programu może być ponownie włączony pacjent, u którego zaprzestano podawania substancji czynnej wymienionej w programie i zastosowanej zgodnie z jego treścią z powodu wystąpienia działań niepożądanych, które ustąpiły 		
---	--	--

<p>po odstawieniu leku bądź zastosowanym leczeniu i w opinii lekarza prowadzącego powrót do terapii tą samą substancją czynną nie stanowi ryzyka dla pacjenta.</p>		
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, powołany 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</p>	<p>1. Dawkowanie:</p> <p>1. Adalimumab, etanercept i tocilizumab należy podawać zgodnie z dawkowaniem określonym w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego z uwzględnieniem rekomendacji EULAR/ACR.</p> <p>2. Powyższe leki należy podawać z metotreksatem w skutecznej klinicznie i tolerowanej przez chorego dawce, chyba, że występują przeciwwskazania do stosowania metotreksatu. W przypadku wystąpienia przeciwwskazań do stosowania metotreksatu, należy rozważyć podawanie adalimumabu, etanerceptu oraz tocilizumabu z innym, wymienionym w programie lekiem modyfikującym przebieg choroby/immunosupresyjnym w obowiązującej dawce.</p>	<p>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 anty-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);

<p>stawami o ograniczonej ruchomości oraz bolesnością, przyspieszonym powyżej normy OB lub CRP i oceną przez lekarza aktywności choroby na co najmniej 4 w 10-punktowej skali, mimo leczenia dwoma, wymienionymi w programie lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi w obowiązujących dawkach (w tym metotreksatem) przez minimum 3 miesiące każdym albo</p> <p>b) wielostawowej postaci MZS, rozszerzającej się i przetrwałej ponad 6 miesięcy, przy występujących czynnikach złej prognozy (wg ACR) i z obecnością co najmniej 2 stawów obrzękniętych lub z ograniczoną ruchomością i bolesnością i oceną przez lekarza aktywności choroby na co najmniej 5 w 10-punktowej skali z towarzyszącym bólem, tkliwością lub obiema tymi cechami, mimo leczenia dwoma, wymienionymi w programie lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi w obowiązujących dawkach (w tym metotreksatem) przez minimum 3 miesiące każdym albo</p> <p>c) MZS 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) MZS o początku uogólnionym (rozpoznanie na podstawie kryteriów ILAR z 1997 r.) z dominującymi objawami układowymi, u których</p>		<p>7) aminotransferaza alaninowa (AlAT);</p> <p>8) badanie ogólne moczu (do decyzji lekarza);</p> <p>9) stężenie cholesterolu całkowitego, LDL, HDL, trójglicerydów - u pacjentów kwalifikowanych do leczenia tocilizumabem.</p> <p>3. Monitorowanie leczenia:</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>mimo stosowania przez co najmniej 2 tygodnie pełnych dawek glikokortykosteroidów (GKS) (doustnie 1-2 mg/kg m. c./dobę, maksymalnie 60 mg/dobę lub m etyloprednizolonu 10-30 mg/kg m. c./wlew przez 3 dni i ewentualnie powtarzane przez kolejne tygodnie) utrzymuje się lub wystąpiła ponownie gorączka i utrzymują się układowe objawy wysokiej aktywności choroby, rozumianej jako wartość 5 lub więcej w 10-punktowej skali, wg oceny lekarza albo</p> <p>b) MZS 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 MZS inhibitorem TNF alfa lub tocilizumabem w ramach programu lekowego, u których:</p> <p>a) wystąpiła ciężka reakcja uczuleniowa na substancję czynną lub pomocniczą leku lub</p> <p>b) wystąpiły ciężkie działania niepożądane uniemożliwiające kontynuowanie terapii, które nie ustępują mimo dostosowywania dawki leku zgodnie z ChPL lub</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>c) stwierdzono brak albo utratę odpowiedzi na zastosowane leczenie (zgodnie z definicją zawartą w kryteriach wyłączenia z programu w części dotyczącej MZS niniejszego programu lekowego).</p> <p>5) Do programu kwalifikowani są również pacjenci, uprzednio leczeni tocilizumabem w ramach hospitalizacji według jednorodnych grup pacjentów (JGP) pod warunkiem, że przed rozpoczęciem terapii spełniali kryteria włączenia do programu oraz nie spełnili kryteriów zakończenia udziału w programie – po uzyskaniu akceptacji Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych.</p> <p>6) Pacjent z rozpoznaniem MZS, 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 MZS.</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</p>		
--	--	--

<p>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 być zakwalifikowany do leczenia biologicznego w przypadku niespełnienia części kryteriów opisanych w programie, jeśli leczenie jest zgodne z aktualnie obowiązującymi rekomendacjami oraz wiedzą medyczną.</p> <p>11) W przypadku miesiączkujących dziewcząt wymagana jest zgoda na świadomą kontrolę urodzeń, zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, którym odbywa się leczenie biologiczne.</p> <p>2. Kryteria stanowiące przeciwwskazania do kwalifikacji do programu:</p> <p>Przeciwwskazania do udziału w programie wynikają z przeciwwskazań do stosowania określonych w Charakterystykach Produktów Lecznicznych poszczególnych substancji czynnych ujętych w programie lekowym, z uwzględnieniem rekomendacji EULAR/ACR.</p> <p>3. Czas leczenia w programie:</p> <p>1) Kryteria kwalifikacji i wyłączenia z programu określają czas leczenia w programie.</p>		
---	--	--

<p>2) Czas leczenia daną substancją czynną w ramach programu przy pierwszym podawaniu leku biologicznego nie może być dłuższy niż 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 niezyskanie 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; c) ocena aktywności choroby dokonana przez lekarza na 10-centymetrowej skali VAS; d) ocena ogólnego samopoczucia dokonana przez rodzica lub chore dziecko na 10-centymetrowej skali VAS; e) wskaźnik stanu funkcjonalnego dziecka (np. CHAQ); f) laboratoryjny wskaźnik ostrej fazy (OB. lub CRP). <p>4) utrata kryteriów poprawy ACR Pediatric 50 w trakcie kolejnych wizyt monitorujących po każdych kolejnych 180 dniach (± 28 dni);</p> <p>5) utrzymanie 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 utrzymanie się istotnej klinicznie poprawy przez okres kolejnych 12 miesięcy,</p>		
--	--	--

<p>7) wystąpienie działań niepożądanych, które w opinii lekarza prowadzącego oraz zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, którym prowadzona jest terapia, są przeciwwskazaniami do leczenia daną substancją czynną;</p> <p>8) jeśli u chorego zaprzestano podawania leków z grupy inhibitorów TNF alfa lub tocilizumabu z powodu spełnienia i utrzymywania się kryteriów poprawy ACR Pediatric 50 i doszło u niego do nawrotu aktywnej choroby w okresie poniżej 12 tygodni, wtedy decyzja o długości leczenia, dawkowaniu i 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</p>		
---	--	--

<p>zastosowanej zgodnie z zapisami programu i u którego w trakcie badania kontrolnego stwierdzono nawrót aktywnej choroby, definiowanej jako brak utrzymywania się kryteriów poprawy ACR Pediatric 50, jest włączany do leczenia w ramach programu bez kwalifikacji.</p> <p>2) Pacjent jest włączany do ponownego leczenia substancją czynną, której zastosowanie spowodowało spełnienie kryteriów poprawy ACR Pediatric 50.</p> <p>3) Do programu może być ponownie włączony pacjent, u którego zaprzestano podawania substancji czynnej wymienionej w programie i zastosowanej zgodnie z jego treścią z powodu wystąpienia działań niepożądanych, które ustąpiły po odstawieniu leku bądź zastosowanym leczeniu i w opinii lekarza 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 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

Przeszukano następujące bazy danych pod kątem analiz ekonomicznych dotyczących stosowania golimumabu we wnioskowanej populacji:

- MEDLINE (PubMed): do 24.05.2017;
- Embase (embase.com): 24.05.2017;
- Cochrane Library: do 24.05.2017.

Ponadto przeszukano stronę ISPOR (*International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*) oraz bazy: *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) <https://www.york.ac.uk/crd/> i *Pediatric Economic Database Evaluation* (PEDE) <http://pede.ccb.sickkids.ca/pede/search.jsp>.

Dodatkowo poszukiwano analiz ekonomicznych złożonych do zagranicznych agencji oceny technologii medycznych.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana przez jednego badacza (), a następnie sprawdzona przez drugiego (). W procesie wyszukiwania analiz ekonomicznych zastosowano opracowane uprzednio, zaprojektowane iteracyjnie strategie (Tab. 49, Tab. 50, Tab. 51). Strategie zostały zaprojektowane przy założeniu, że priorytetem jest osiągnięcie maksymalnej czułości. Poszukiwano publikacji w języku polskim i angielskim

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby (). Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac (Ryc. 1).

Poszukiwano badań spełniających następujące kryteria:

Metoda badania	analizy ekonomiczne uwzględniające koszty i efekty zdrowotne porównywanych technologii
Populacja	pacjenci z wielostawowym, młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów
Rodzaj interwencji:	golimumab
Komparator	adalimumab, etanercept, tocilizumab
Stan publikacji	badanie opublikowane w formie pełnotekstowej
Ograniczenia językowe	angielski, niemiecki, francuski, polski

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono analiz ekonomicznych spełniających predefiniowane kryteria.

Tab. 49 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych golimumabu, w bazie MEDLINE (PubMed), na dzień 24.05.2017.

1.	golimumab [Supplementary Concept]	352
2.	golimumab [tw]	747
3.	Simponi [tw]	18
4.	#1 OR #2 OR #3	747
5.	"Arthritis, Juvenile" [Mesh]	9275
6.	"Juvenile Arthritis" [tw]	9503
7.	"Juvenile Idiopathic Arthritis" [tw]	4040
8.	"Juvenile Rheumatoid Arthritis" [tw]	3081
9.	"Juvenile Chronic Arthritis" [tw]	1038
10.	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	11520
11.	"Economics, Pharmaceutical" [Mesh]	2684
12.	"Quality of Life"[Mesh]	147508
13.	"Value of Life" [Mesh]	5545
14.	"Quality-Adjusted Life Years" [Mesh]	9013
15.	"Models, Economic" [Mesh]	12336
16.	"Markov Chains" [Mesh]	11744
17.	"Monte Carlo Method" [Mesh]	23744
18.	"Decision Trees" [Mesh]	9784
19.	economic* [tw]	575399
20.	cost* [tw]	462886
21.	costing* [tw]	3738
22.	costly [tw]	27648
23.	costed [tw]	265
24.	price* [tw]	29316
25.	pricing* [tw]	4176
26.	pharmacoeconomic* [tw]	3430
27.	"quality of life" [tw]	250789
28.	qol* [tw]	28551
29.	hrqol* [tw]	11463
30.	"Quality adjusted life year*" [tw]	3842
31.	qaly* [tw]	7569
32.	cba [tw]	25718
33.	cea [tw]	19731
34.	cua [tw]	1011
35.	utilit* [tw]	160026
36.	markov* [tw]	22370
37.	"monte carlo" [tw]	47125
38.	"decision tree" [tw]	4908
39.	"decision model" [tw]	1437
40.	"cost-effectiveness" [tw]	47005
41.	"cost-utility" [tw]	3589

42.	#11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41	1348491
43.	#4 AND #10 AND #42	3

Tab. 50. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych golimumabu, w bazie EMBASE (embase.com), na dzień 24.05.2017.

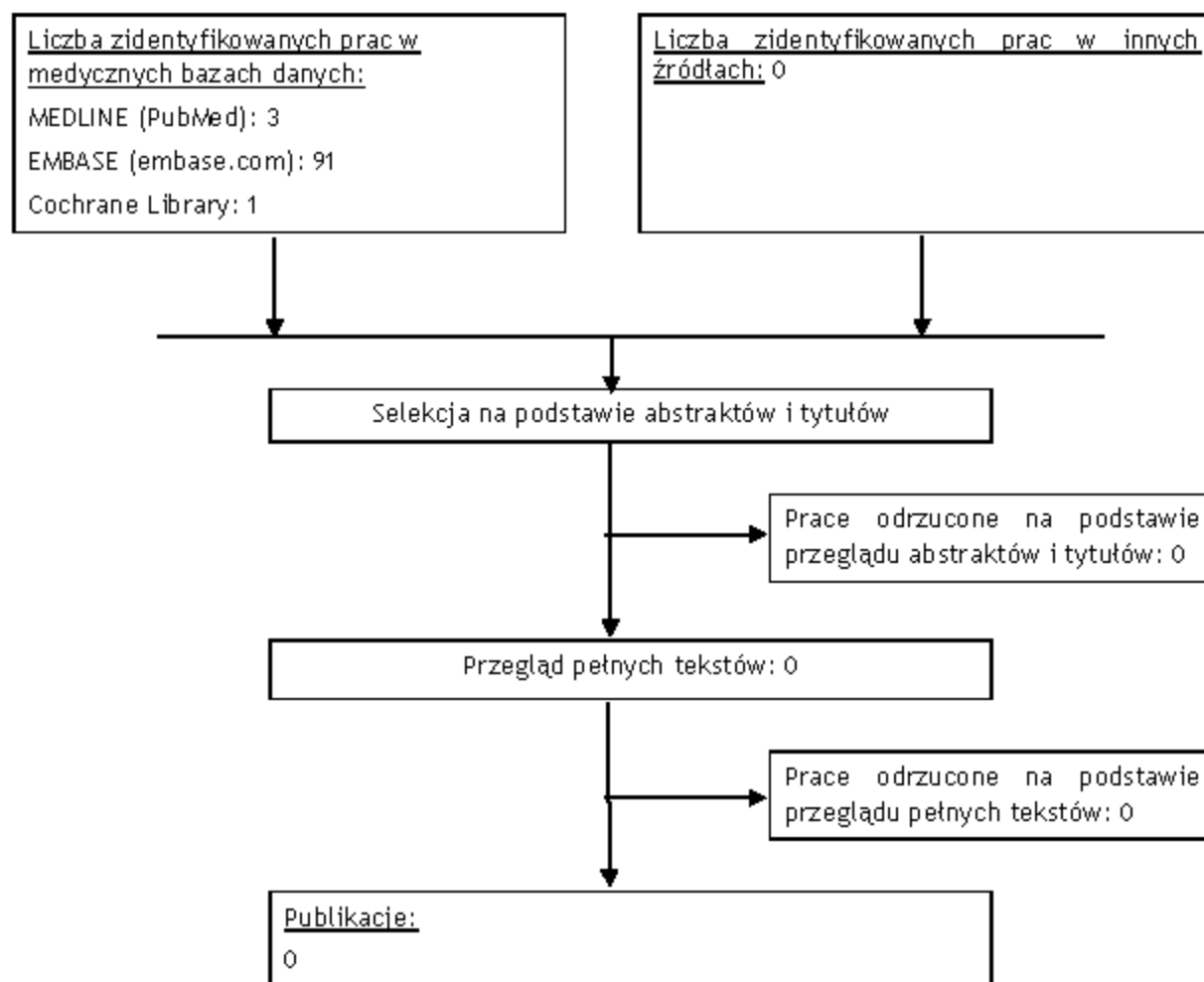
1.	'golimumab'/de AND [embase]/lim	4080
2.	'golimumab' AND [embase]/lim	4151
3.	'Simponi' AND [embase]/lim	408
4.	#1 OR #2 OR #3	4156
5.	'Arthritis, Juvenile'/de AND [embase]/lim	14660
6.	'Juvenile Arthritis' AND [embase]/lim	1198
7.	'Juvenile Idiopathic Arthritis' AND [embase]/lim	7339
8.	'Juvenile Rheumatoid Arthritis' AND [embase]/lim	15152
9.	'Juvenile Chronic Arthritis' AND [embase]/lim	1134
10.	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	16132
11.	'health economics'/exp OR 'health economics' AND [embase]/lim	498795
12.	'quality of life'/exp OR 'quality of life' AND [embase]/lim	371889
13.	'value of life':ab,ti AND [embase]/lim	186
14.	'quality adjusted life year'/exp OR 'quality adjusted life year' AND [embase]/lim	17593
15.	'decision tree'/exp OR 'decision tree' AND [embase]/lim	7420
16.	economic*:ab,ti AND [embase]/lim	189719
17.	cost*:ab,ti OR costing*:ab,ti OR costly:ab,ti OR costed:ab,ti AND [embase]/lim	480539
18.	price*:ab,ti OR pricing*:ab,ti AND [embase]/lim	32328
19.	pharmacoeconomic*:ab,ti AND [embase]/lim	6353
20.	expenditure*:ab,ti AND [embase]/lim	47342
21.	value:ab,ti AND (money:ab,ti OR monetary:ab,ti) AND [embase]/lim	3743
22.	'quality of life':ab,ti AND [embase]/lim	255298
23.	hrqol*:ab,ti AND [embase]/lim	15728
24.	quality:ab,ti AND adjusted:ab,ti AND life:ab,ti AND year*:ab,ti AND [embase]/lim	16779
25.	qaly*:ab,ti AND [embase]/lim	12753
26.	'cba':ab,ti AND [embase]/lim	9911
27.	cea:ab,ti AND [embase]/lim	24376
28.	cua:ab,ti AND [embase]/lim	784
29.	utilit*:ab,ti AND [embase]/lim	183421
30.	markov*:ab,ti AND [embase]/lim	17248
31.	'monte carlo':ab,ti AND [embase]/lim	25840
32.	decision:ab,ti AND (tree*:ab,ti OR analys*:ab,ti OR model*:ab,ti) AND [embase]/lim	91450
33.	'cost-effectiveness':ab,ti AND [embase]/lim	55117

34.	'cost-utility':ab,ti AND [embase]/lim	4769
35.	#11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34	1509469
36.	#4 AND #10 AND #35	91

Tab. 51 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych golimumabu w bazie Cochrane Library na dzień 24.05.2017.

1.	golimumab	393
2.	Simponi	21
3.	#1 OR #2	393
4.	MeSH descriptor: [Arthritis, Juvenile] explode all trees	212
5.	"Juvenile Arthritis"	52
6.	"Juvenile Idiopathic Arthritis"	343
7.	"Juvenile Rheumatoid Arthritis"	311
8.	"Juvenile Chronic Arthritis"	56
9.	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	542
10.	#3 AND #9	16
11.	wynik #10 dla Economic Evaluations	0
12.	wynik #10 dla Technology Assessments	1

Ryc. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych golimumabu we wnioskowanym wskazaniu (diagram PRISMA).



7.4 Poszukiwanie wartości użyteczności do modelu

Zgodnie z Wytycznymi HTA AOTMiT z 2016 r. poszukując wartości użyteczności do modelu ekonomicznego można opierać się na źródłach wtórnych w tym na przeglądach systematycznych wartości użyteczności stanów zdrowia. Ponadto zgodnie z Wytycznymi HTA AOTMiT jeśli *odnaleziony przegląd systematyczny użyteczności nie budzi wątpliwości metodologicznych (co do systematyczności wyszukiwania), jest aktualny (do 5 lat od momentu publikacji) i zawiera użyteczności dla stanów zdrowia wyróżnionych w modelu, można zaniechać dalszego wyszukiwania publikacji pierwotnych badań użyteczności.*

W ramach poszukiwania wartości użyteczności odnaleziono raport HTA dla leków: abatacept, adalimumab, etanercept i tocilizumab w MZS (Shepherd 2016). W ramach przygotowywania raportu HTA Shepherd i wsp. przeprowadzili przegląd systematyczny wartości użyteczności stanów zdrowia u pacjentów z MZS i odnaleźli dwa badania dotyczące jakości życia pacjentów z MZS: Hendry 2013 i Prince 2011/Prince 2010. Porównanie odnalezionych badań przedstawiono w tabeli poniżej. Shepherd i wsp. uznali za odpowiednie do wykorzystania w analizie ekonomicznej wartości użyteczności z publikacji Prince 2011.

W ramach niniejszej analizy do oszacowania QALY wykorzystano wartości użyteczności z badania Prince 2011, ponieważ bardziej odpowiadają analizowanemu problemowi

decyzyjnemu. Ponadto takie podejście jest spójne z wyborem użyteczności w ramach Analizy ekonomicznej dla tocilizumabu w leczeniu MZS o początku wielostawowym lub uogólnionym (AE RoAc temra).

Tab. 52. Charakterystyka badań dotyczących jakości życia pacjentów z MZS odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego przeprowadzonego przez Shepherd i wsp. (Shepherd 2016).

Charakterystyka	Hendry 2013	Prince 2011; Prince 2010
Państwo	Wielka Brytania	Holandia
Typ badania	RCT	Prospektywne badanie obserwacyjne
Badana populacja	Dzieci/młodzież z MZS i chorobą zapalną stawów stóp/kostek (n=44)	Dzieci i młodzież z opornym MZS z narodowego rejestru (N=49)
Wiek badanej populacji (średnia)	10 lat	11,6 roku
Interwencja	Multidyscyplinarna interwencja dla stóp	Etanercept
Komparator	Leczenie standardowe	Brak leczenia
Instrument oceny jakości życia	EQ-5D	HIU3
Moment oceny jakości życia	Początek badania i 12 miesiąc badania	Początek badania oraz 3,15 i 27 miesiąc badania
Wyniki	EQ-5D Index wyniósł 0,57 i 0,69 w grupie interwencji na początku badania odpowiednio w ramach własnej oceny pacjentów i oceny rodziców/opiekunów. Wyniki były podobne po 12 miesiącach (także w grupie kontrolnej).	Użyteczność na początku badania wyniosła 0,53 i wzrosła do 0,78 po 27 miesiącach.

7.5 Opis modelu

Do wniosku dołączono model analizy ekonomicznej umożliwiający prześledzenie i powtórzenie kalkulacji opisanych niniejszym w dokumencie. Poniżej w tabeli przedstawiono budowę modelu.

Model umożliwia przeprowadzenie obliczeń dla dwóch wariantów ceny Simponi (bez RSS oraz z RSS) poprzez wybór jednego z wariantów z listy rozwijanej w arkuszu „Parametry wejściowe”. Ponadto w arkuszu „Parametry wejściowe” możliwy jest wybór wariantu analizy (wariant podstawowy i 4 warianty analizy wrażliwości). Na podstawie wybranych wariantów ceny i analizy przeprowadzane są kalkulacje w arkuszu „Wyniki”. W arkuszu „Analiza wyników” przeprowadzona jest analiza wyników dla wariantu wybranego w arkuszu „Parametry wejściowe” względem wariantu podstawowego.

W modelu istnieje możliwość zmiany ceny hurtowej brutto Simponi z RSS w arkuszu „Simponi_cena”.

Tab. 53 Budowa modelu analizy ekonomicznej.

Nazwa arkusza	Opis arkusza
Intro	Tytuł i autorzy analizy
Spis arkuszy	Spis wszystkich arkuszy modelu
Parametry wejściowe	Przedstawienie wartości wejściowych do analizy; możliwość wyboru wariantu analizy
Wyniki	Wyniki analizy CMA i CUR
Analiza wyników	Analiza wyników dla wariantu wybranego w arkuszu "Parametry wejściowe" względem wariantu podstawowego
Warianty a. wrażliwości	Przedstawienie parametrów wejściowych wszystkich wariantów analizy
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)
QALY	Przedstawienie sposobu szacowania QALY
Liczba podań	Oszacowanie liczby podań w miesiącu/roku dla każdego z 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 dawek komparatorów na podstawie danych z siatek „OLAF”
Siatki IMiD	Dane antropometryczne z siatek centylowych IMiD
Dawkowanie IMiD	Oszacowanie dawek komparatorów na podstawie danych z siatek IMiD

7.6 Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami

Tab. 54 Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy ekonomicznej (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.	Ceny leków przyjęte na podstawie komunikatu DGL za kwiecień 2017 r. oraz z Obwieszczenia MZ z dnia 27 czerwca 2017 r.
§ 5.1 Analiza ekonomiczna zawiera:	
• analizę podstawową;	Rozdział 3.1
• analizę wrażliwości;	Rozdziały: 2.9 i 3.2
• przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (...).	Aneks 7.3
§ 5.2 Analiza podstawowa zawiera:	

Wymaganie	Rozdział / Tabela
<ul style="list-style-type: none"> zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych (...); 	Rozdział 3
<ul style="list-style-type: none"> oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią; 	Nie dotyczy
<ul style="list-style-type: none"> oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią - w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2; 	Nie dotyczy
<ul style="list-style-type: none"> oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu - koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy; 	Nie dotyczy
<ul style="list-style-type: none"> zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...); 	Parametry wejściowe wraz z opisem i założeniami zamieszczono w rozdziale <i>Metody</i>
<ul style="list-style-type: none"> wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...); 	
<ul style="list-style-type: none"> dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań (...). 	
<p>§ 5.3 W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (...).</p>	Rozdział 3
<p>§ 5.4 Dopuszcza się przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4.</p>	Rozdział 3
<p>§ 5.5 Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...) oszacowania i kalkulacje (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:</p>	Wyniki uwzględniają oba warianty cenowe Simponi®.
<ul style="list-style-type: none"> z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka; bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka. 	
<p>§ 5.6 Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:</p>	
<ul style="list-style-type: none"> oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby - jako liczba lat życia; 	Rozdział 3
<ul style="list-style-type: none"> oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (...); 	Rozdział 3
<ul style="list-style-type: none"> kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2. 	Rozdział 3

Wymaganie	Rozdział / Tabela
§ 5.7 Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania (...) powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.	Nie dotyczy
§ 5.8 Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (...).	Nie przeprowadzono przeglądu systematycznego z uwagi na odnalezienie opublikowanego, aktualnego badania wtórnego dotyczącego użyteczności w MZS.
§ 5.9 Analiza wrażliwości zawiera:	
<ul style="list-style-type: none"> określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań; 	Rozdział 2.9
<ul style="list-style-type: none"> uzasadnienie zakresów zmienności; oszacowania (...) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (...) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej. 	
§ 5.10 Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	
<ul style="list-style-type: none"> z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych; 	Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ, która jest tożsama z perspektywą wspólną. Rozdział 2.2
<ul style="list-style-type: none"> z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy. 	
§ 5.11 Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1-4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.	Przyjęto roczny horyzont czasowy analizy. Rozdział 2.3
§ 5.12 Do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, stosuje się przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4.	Opis metodyki przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych w rozdziale 7.3.
§ 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; 	Piśmiennictwo
<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. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych golimumabu we wnioskowanym wskazaniu (diagram PRISMA).	76
--	----

Spis tabel

Tab. 1. Cel analizy z wyszczególnieniem PICO.	6
Tab. 2. Odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie wg kryterium JIA ACR30/50/70/90 w fazie wstępnej leczenia aktywnego (dane z Analizy klinicznej) (Simponi [®] Analiza kliniczna).....	7
Tab. 3. Odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie wg kryterium JIA ACR30/50/70/90 oraz częstości występowania zaostrzenia choroby w fazie randomizowanej odstawienia leczenia aktywnego (dane z Analizy klinicznej) (Simponi [®] Analiza kliniczna).....	8
Tab. 4. Odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie wg kryterium JIA ACR30/50/70/90 w fazie przedłużonej (dane z Analizy klinicznej) (Simponi [®] Analiza kliniczna).....	9
Tab. 5. Zestawienie odsetków pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane podczas fazy wstępnej badań zakwalifikowanych do Analizy klinicznej (Simponi [®] Analiza kliniczna).....	10
Tab. 6. Zestawienie częstości występowania zdarzeń niepożądanych w fazie wstępnej w poszczególnych badaniach zakwalifikowanych do Analizy klinicznej (Simponi [®] Analiza kliniczna).....	10
Tab. 7. Porównanie pośrednie bezpieczeństwa golimumabu oraz adalimumabu (Simponi [®] Analiza kliniczna).....	11
Tab. 8. Porównanie pośrednie bezpieczeństwa golimumabu oraz tocilizumabu (Simponi [®] Analiza kliniczna).....	12
Tab. 9. 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)...	16
Tab. 10. Liczba pacjentów w poszczególnych grupach wiekowych ze wskazaniem ICD-10 M08 leczonych w programie lekowym „Leczenie RZS i MIZS o przebiegu agresywnym” w latach 2012-2014. Dane NFZ. (AWA Humira).....	17
Tab. 11. Udziały poszczególnych grup wiekowych pacjentów ze wskazaniem M08 leczonych w programie lekowym „Leczenie RZS i MIZS o przebiegu agresywnym” w latach 2012-2014. Dane NFZ. (AWA Humira).....	18
Tab. 12. Oszacowane udziały poszczególnych roczników pacjentów ze wskazaniem M08 leczonych w programie lekowym „Leczenie RZS i MIZS o przebiegu agresywnym” w latach 2012-2014.....	18
Tab. 13. Średnia ważona dawka adalimumabu stosowana w analizowanej populacji.	19
Tab. 14. Średnie ważone dawki etanerceptu stosowane w analizowanej populacji.	20
Tab. 15. 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 MIZS.	20
Tab. 16. Średnia ważona dawka tocilizumabu stosowana w analizowanej populacji.	21
Tab. 17. Koszty nieróżnicujące, nieuwzględnione w ramach niniejszej analizy.	22
Tab. 18. Cena golimumabu (Simponi [®]) na podstawie obwieszczenia MZ z dnia 27 czerwca 2017 r.	23
Tab. 19. [REDAKOWANE].....	23

Tab. 20. Koszt adalimumabu (Humira) na podstawie danych z komunikatu DGL za kwiecień 2017 r.....	23
Tab. 21. Koszt etanerceptu (Benepali, Enbrel) na podstawie danych z komunikatu DGL za kwiecień 2017 r.	24
Tab. 22. Koszt tocilizumabu (RoActemra) na podstawie danych z komunikatu DGL za kwiecień 2017 r.....	25
Tab. 23. Koszt podania golimumabu.	26
Tab. 24. Koszt podania adalimumabu.	26
Tab. 25. Koszt podania etanerceptu.	27
Tab. 26. Oszacowanie średniej liczby podań etanerceptu z uwzględnieniem częstości stosowania dawki 0,8 mg/kg m.c. w populacji pacjentów z MZS.	27
Tab. 27. Koszt podania tocilizumabu.....	28
Tab. 28. Użyteczności stanów zdrowia z badania Prince 2011.	29
Tab. 29. Wartości użyteczności wykorzystane w niniejszej analizie.	29
Tab. 30. Średnia ważona dawka adalimumabu stosowana w analizowanej populacji oszacowana z uwzględnieniem danych antropometrycznych z siatek IMiD.	31
Tab. 31. Średnie ważone dawki etanerceptu stosowane w analizowanej populacji oszacowane z uwzględnieniem danych antropometrycznych z siatek IMiD.	31
Tab. 32. Oszacowanie średniej dawki etanerceptu przypadającej na jedno podanie przy uwzględnieniu częstości stosowania dawki 0,8 mg/kg m.c. w populacji z MZS.....	31
Tab. 33. Średnia ważona dawka tocilizumabu stosowana w analizowanej populacji oszacowana z uwzględnieniem danych antropometrycznych z siatek IMiD.	32
Tab. 34. Średnia liczba podań świadczeń związanych z podaniem leku w miesiącu.	32
Tab. 35. Koszt adalimumabu (Humira) na podstawie obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 27 czerwca 2017 r.....	33
Tab. 36. Koszt etanerceptu (Benepali, Enbrel) na podstawie obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 27 czerwca 2017 r.	33
Tab. 37. Koszt tocilizumabu (RoActemra) na podstawie obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 27 czerwca 2017 r.....	34
Tab. 38. Liczba pacjentów leczonych adalimumabem, etanerceptem i tocilizumabem w PL B.33 w 2016 roku (Uchwała Rady NFZ Nr 4/2017/III).	35
Tab. 39. Zestawienie parametrów do wariantu podstawowego analizy.....	35
Tab. 40. Wyniki analizy podstawowej - wariant ceny Simponi® bez RSS.....	39
[REDACTED]	39
Tab. 42. Wyniki analizy minimalizacji kosztów dla wariantu ceny Simponi® bez RSS - jednoczynnikowa analiza wrażliwości.	41
Tab. 43. Wyniki analizy ilorazu kosztu i efektu dla wariantu ceny Simponi® bez RSS - jednoczynnikowa analiza wrażliwości.	42
Tab. 44. Wyniki analizy minimalizacji kosztów dla wariantu ceny Simponi® z RSS - jednoczynnikowa analiza wrażliwości.	44
Tab. 45. Wyniki analizy ilorazu kosztu i efektu dla wariantu ceny Simponi® z RSS - jednoczynnikowa analiza wrażliwości.	45

Tab. 46. Zestawienie wyników scenariusza podstawowego dla porównania golimumabu z adalimumabem, etanerceptem, tocilizumabem oraz średnim kosztem terapii.	46
Tab. 47. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania ze średnim kosztem terapii - wariant dla ceny Simponi® bez RSS.	47
Tab. 48. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania ze średnim kosztem terapii - wariant dla ceny Simponi® z RSS.	48
Tab. 49 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych golimumabu, w bazie MEDLINE (PubMed), na dzień 24.05.2017.	73
Tab. 50. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych golimumabu, w bazie EMBASE (embase.com), na dzień 24.05.2017.	74
Tab. 51 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych golimumabu w bazie Cochrane Library na dzień 24.05.2017.	75
Tab. 52. Charakterystyka badań dotyczących jakości życia pacjentów z MZS odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego przeprowadzonego przez Shepherd i wsp. (Shepherd 2016).	77
Tab. 53 Budowa modelu analizy ekonomicznej.	78
Tab. 54 Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy ekonomicznej (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r.)	78

Bibliografia

- AOTM 2009** Agencja Oceny Technologii Medycznych, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 2.1, 2009
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 2, 2016 (wersja robocza)
- AE RoActemra** Tocilizumab (RoActemra) w leczeniu młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o początku wielostawowym i uogólnionym. Analiza ekonomiczna. 2013
http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/106/AWA/106_AW_OT_4351_16_RoActemra_MZS_AE_2014.06.27.pdf, dostęp 25.05.2017
- AWA Humira** AOTM. 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)”. Analiza weryfikacyjna. 2014
http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/202/AWA/202_AWA_OT_4351_26_Humira_adalimumab_MZS_2014.11.06.pdf, dostęp 25.05.2017
- AWA RoActemra** AOTM. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego RoActemra (tocilizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD10 M05, M06) tocilizumabem”. Analiza weryfikacyjna. 2012
http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2012/052/AWA/052_AWA_OT_4351_9_RoActemra_agresywny_RZS_2012.10.19.pdf, dostęp 25.05.2017
- CHERISH** Brunner HI, Ruperto N, Zuber Z, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: results from a phase 3, randomised, double-blind withdrawal trial. *Ann Rheum Dis.* 2015; 74; 1110-1117.
- 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 Simponi® (adalimumab)
http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000481/WC500050870.pdf, dostęp 18.05.2017
- ChPL Simponi®** Charakterystyka Produktu Leczniczego Simponi® (golimumab)
http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000992/WC500052368.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
- GO-KIDS** Brunner HI, Ruperto N, Tzaribachev 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; 0; 1-9.
- Hendry 2013** Hendry GJ, Watt GF, Brandon M, Friel L, Turner DE, Lorgelly PK, et al. The effectiveness of a multidisciplinary foot care program for children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis: an exploratory trial. *J Rehabil Med* 2013;45:467-76.

Komunikat DGL	Komunikat Departament Gospodarki Lekami NFZ. Wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii (wykorzystano dane za styczeń-kwiecień 2017 oraz dane za styczeń-marzec 2017). http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/ , dostęp 16.08.2017
Lovell 2000	Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, et al. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. The New England Journal of Medicine. 2000; 342; 763-769.
Lovell 2008a	Lovell DJ, Ruperto N, Goodman S, et al. Adalimumab with or without Methotrexate in Juvenile Rheumatoid Arthritis. The New England Journal of Medicine. 2008; 359; 810-820.
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)
Palczewska & Niedźwiecka 1999	Instytut Matki i Dziecka. Siatki centylowe do oceny rozwoju somatycznego dzieci i młodzieży. Opracowanie: Palczewska i Niedźwiecka. Warszawa 1999 http://i.wp.pl/a/i/szkola2/pdf/siatki_centylowe.pdf , dostęp 18.05.2017
Palczewska & Szilágyi-Pagowska 2003	Palczewska I, Szilágyi-Pagowska I. Ocena rozwoju somatycznego dzieci i młodzieży. http://www.mp.pl/pediatra/praktyka-kliniczna/procedury/13848,ocena-rozwoju-somatycznego-dzieci-i-mlodziezy , dostęp 18.05.2017
projekt OLAF	Instytut-Pomnik Zdrowia Dziecka. Dane z ogólnopolskiego projektu OLAF. http://olaf.cz.d.pl/index.php?option=com_content&view=article&id=97:wyniki-projektu-siatki-centylowe&catid=21:wyniki&Itemid=22 , dostęp 18.05.2017
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. Ann Rheum Dis 2009;68:635-641.
Prince 2010	Prince FH, Geerdink LM, Borsboom GJ, Twilt M, van Rossum MA, Hoppenreijns EP, et al. Major improvements in health-related quality of life during the use of etanercept in patients with previously refractory juvenile idiopathic arthritis. Ann Rheum Dis 2010;69:138-42.
Prince 2011	Prince FH, de Bekker-Grob EW, Twilt M, van Rossum MA, Hoppenreijns EP, ten Cate R, et al. An analysis of the costs and treatment success of etanercept in juvenile idiopathic arthritis: results from the Dutch Arthritis and Biologicals in Children register. Rheumatology 2011;50:1131-6.
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 spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Shepherd 2016	Shepherd J, Cooper K, Harris P, Picot J, Rose M. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of abatacept, adalimumab, etanercept and tocilizumab for treating juvenile idiopathic arthritis: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess 2016;20(34).
Simponi® Analiza kliniczna	██████████ Golimumab (Simponi®) w leczeniu młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów. Analiza kliniczna. Warszawa 2017
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/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-42017iii,6410.html , dostęp: 06.06.2017
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)

- Umlawska 2008** Umlawska W, Michałowska J, Podwysocka-Harasimowicz M. Ocena poziomu rozwoju fizycznego dzieci i młodzieży z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów. Endokrynologia, Diabetologia i Choroby Przemiany Materii Wiekowi Rozwojowego 2008, 14, 3, 161-164
- Wzór na p.c.** Wzór na powierzchnię ciała. <http://www-users.med.cornell.edu/~spon/picu/calc/bsacalc.htm> dostęp 18.05.2017
- Zarządzenie Nr 41/2017/DGL Prezesa NFZ** Załącznik nr 1 do Zarządzenia Nr 41/2017/DGL Prezesa NFZ z dnia 13 czerwca 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, Reumatologia 2011;49,1:10-15.