

Etanercept (Erelzi®) w leczeniu spondyloartropatii osiowej bez zmian radiologicznych

Analiza wpływu na budżet

Warszawa, listopad 2017

healthquest.pl

Autorzy**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

Sandoz Polska sp. z o.o.
ul. Domaniewska 50 c
02-672 Warszawa
Polska

Konflikt interesów

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez Sandoz Polska sp. z o.o.

Informacje dodatkowe

Dokument stanowi część dossier refundacyjnego.

Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów	3
Streszczenie	4
1 Cel analizy.....	5
2 Metodyka	6
2.1 Populacja	7
2.1.1 Szacowanie liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	7
2.1.2 Szacowanie liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku	9
2.1.3 Szacowanie liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana ...	10
2.1.4 Szacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją	10
2.1.5 Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji	12
2.2 Opis modelu	13
2.3 Perspektywa analizy	14
2.4 Horyzont czasowy analizy.....	14
2.5 Analizowane koszty	14
2.5.1 Koszty substancji czynnych.....	14
2.5.2 Koszty podania leczenia	17
2.5.3 Koszty monitorowania leczenia	17
2.5.4 Koszty kwalifikacji do programu lekowego.....	18
2.6 Scenariusze analizy	18
2.6.1 Scenariusz istniejący	18
2.6.2 Scenariusze nowe	21
3 Wyniki	24
3.1 Szacowanie aktualnych rocznych wydatków NFZ	24
3.2 Wariant najbardziej prawdopodobny	24
3.3 Wariant minimalny	26
3.4 Wariant maksymalny	27
4 Ograniczenia i dyskusja	29
5 Aspekty etyczne, społeczne, prawne, wpływ na organizację udzielania świadczeń	31
6 Wnioski.....	32
Spis rysunków.....	33
Spis tabel	34
Bibliografia	35

Wykaz skrótów i akronimów

AEK	analiza efektywności klinicznej
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	analiza problemu decyzyjnego
AWA	analiza weryfikacyjna
CMA	Analiza minimalizacji kosztów (ang. <i>cost-minimization analysis</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CRP	białko C-reaktywne (ang. <i>C-Reactive Protein</i>)
DGL	Departament Gospodarki Lekami
HLA	ludzkie antygeny leukocytarne (ang. <i>human leukocyte antigens</i>)
ŁZS	łuszczykowe zapalenie stawów
MIZS	młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów
MR	rezonans magnetyczny
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NLPZ	niesteroidowe leki przeciwzapalne
nr-axSpA	spondyloartropatia osiowa bez zmian radiologicznych (ang. <i>non-radiographic axial spondyloarthritis</i>)
PLN	Polski Złoty
PUVA	fotokemioterapia klasyczna z wykorzystaniem doustnych psoralenów
RZS	reumatoidalne zapalenie stawów
SpA	spondyloartropatia osiowa (ang. <i>axial spondyloarthritis</i>)
TNF	czynnik martwicy nowotworu (ang. <i>tumor necrosis factor</i>)
ZZSK	zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Streszczenie

Cel pracy

Celem analizy jest oszacowanie wpływu na budżet związanego z refundacją preparatu Erelzi® (etanercept) w ramach programu lekowego, dotyczącego leczenia spondyloartropatii osiowej bez zmian radiologicznych. Analizę kosztów terapii lekiem Erelzi® przeprowadzono na tle kosztów terapii certolizumabu, który jest jedynym obecnie refundowanym lekiem w tym wskazaniu.

Metody

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w horyzoncie 2 kolejnych lat. Liczebność docelowej populacji szacowano w oparciu o szacunki ekspertów oraz dane literaturowe. W analizie uwzględniono koszty leków i ich podania, kwalifikacji do leczenia oraz monitorowania leczenia w ramach programu lekowego. Analiza scenariuszowa objęła scenariusz istniejący, w którym opisano prognozę kosztów refundacji certolizumabu, oraz scenariusze nowe (warianty: najbardziej prawdopodobny, minimalny i maksymalny), w których opisano prognozę kosztów refundacji wnioskowanego leku i certolizumabu. Poszczególne warianty różnią się liczebnością docelowej populacji, czasem leczenia (zależnym od parametrów skuteczności klinicznej) oraz udziałem w rynku poszczególnych leków. Koszty leków szacowano w oparciu o obwieszczenie MZ z dn. 25.10.2017 oraz dane DGL z dn. 20.10.2017. W analizie przedstawiono wariant, w którym Erelzi® jest refundowany w grupie 1050.2, blokery TNF - etanercept w kategorii dostępności refundacyjnej lek, środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowany w ramach programu lekowego. Analizę przeprowadzono dla zaproponowanej ceny zbytu netto równej [REDAKTOWANE] i [REDAKTOWANE] odpowiednio dla dawki 25 mg i 50 mg w dwóch wariantach: z uwzględnieniem i bez uwzględnienia proponowanych umów podziału ryzyka. W niniejszym streszczeniu ograniczono opis do wyników z uwzględnieniem umów podziału ryzyka, ze względu na fakt, że dla płatnika publicznego są to najistotniejsze i najbardziej informatywne wyniki.

Wyniki

Dla wariantu **najbardziej prawdopodobnego** analizy, całkowite koszty związane z leczeniem etanerceptem wyniosą [REDAKTOWANE] i [REDAKTOWANE] odpowiednio w 1. i 2. roku refundacji, w tym koszty leku odpowiednio [REDAKTOWANE] i [REDAKTOWANE]. Refundacja etanerceptu wiązałaby się z redukcją wydatków refundacyjnych NFZ w wysokości [REDAKTOWANE] i [REDAKTOWANE] odpowiednio w 1. i 2. roku refundacji.

Dla wariantu **minimalnego** analizy, całkowite koszty związane z leczeniem etanerceptem wyniosą [REDAKTOWANE] i [REDAKTOWANE] odpowiednio w 1. i 2. roku refundacji, w tym koszty leku odpowiednio [REDAKTOWANE] i [REDAKTOWANE]. Refundacja etanerceptu wiązałaby się z redukcją wydatków refundacyjnych NFZ w wysokości [REDAKTOWANE] i [REDAKTOWANE] odpowiednio w 1. i 2. roku refundacji.

Dla wariantu **maksymalnego** analizy, całkowite koszty związane z leczeniem etanerceptem wyniosą [REDAKTOWANE] i [REDAKTOWANE] odpowiednio w 1. i 2. roku refundacji, w tym koszty leku odpowiednio [REDAKTOWANE] i [REDAKTOWANE]. Refundacja etanerceptu wiązałaby się z redukcją wydatków refundacyjnych NFZ w wysokości [REDAKTOWANE] i [REDAKTOWANE] odpowiednio w 1. i 2. roku refundacji.

Wnioski

Analiza wykazała istotne oszczędności dla budżetu NFZ związane z pozytywną decyzją refundacyjną dla leku Erelzi®. Szacowane oszczędności wyniosą najprawdopodobniej średnio [REDAKTOWANE] i [REDAKTOWANE] odpowiednio w 1. i 2. roku refundacji.

1 Cel analizy

Celem analizy jest oszacowanie wpływu na budżet związanego z refundacją preparatu Erelzi® (etanercept) w ramach programu lekowego dotyczącego leczenia spondyloartropatii osiowej bez zmian radiologicznych (nr-axSpa). Analizę kosztów terapii lekiem Erelzi® przeprowadzono na tle kosztów terapii certolizumabem, który jest jedynym obecnie refundowanym lekiem w tym wskazaniu.

2 Metodyka

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

- rocznej liczebności populacji;
- rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (zwana dalej ustawą refundacyjną), lub decyzję o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy refundacyjnej;
- aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje;
- dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, w tym minimalnych i maksymalnych wariantów dla tego oszacowania;
- ilościowej prognozy rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy refundacyjnej;
- ilościowej prognozy rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy refundacyjnej.

W analizie zdefiniowano scenariusz istniejący oraz scenariusz nowy. Analizę przeprowadzono dla trzech wariantów obliczeń: najbardziej prawdopodobnego oraz minimalnego i maksymalnego (patrz rozdział 2.6).

2.1 Populacja

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

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, produkt leczniczy Erelzi® (etanercept) zarejestrowany jest w leczeniu:

- reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych, o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego, w przypadkach, gdy stosowanie przeciwrumatycznych leków modyfikujących przebieg choroby, w tym metotreksatu (o ile nie jest przeciwwskazany), jest niewystarczające;
- ciężkiego, czynnego i postępującego reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych, nieleczonych wcześniej metotreksatem;
- wielostawowego zapalenia stawów (z obecnością lub bez obecności czynnika reumatoidalnego) oraz rozwiniętego skąpostawowego zapalenia stawów u dzieci i młodzieży w wieku od 2 lat, w przypadkach niewystarczającej odpowiedzi na metotreksat lub potwierdzonej nietolerancji metotreksatu;
- łuszczycowego zapalenia stawów u młodzieży w wieku od 12 lat, w przypadkach niewystarczającej odpowiedzi na metotreksat lub potwierdzonej nietolerancji metotreksatu;
- zapalenia stawów na tle zapalenia przyczepów ścięgniastych u młodzieży w wieku od 12 lat w przypadku niewystarczającej odpowiedzi lub potwierdzonej nietolerancji na tradycyjne leczenie;
- czynnego i postępującego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych w przypadkach, gdy wcześniejsze stosowanie leków przeciwrumatycznych modyfikujących przebieg choroby było niewystarczające;
- dorosłych z ciężkim, czynnym zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa w przypadkach niewystarczającej odpowiedzi na terapię konwencjonalną;
- dorosłych z ciężką postacią osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia, w tym zwiększonym stężeniem białka C-reaktywnego (ang. *C-reactive protein*, CRP) i (lub) zmianami w badaniu rezonansu magnetycznego (MR), którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ);
- dorosłych z łuszczycą zwykłą (plackowatą) o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie odpowiedzieli na leczenie lub mają przeciwwskazania do leczenia, lub wykazują brak tolerancji na inne formy terapii układowej, włączając cyklosporynę, metotreksat lub naświetlenie ultrafioletem A z wykorzystaniem psoralenów (PUVA);

- dzieci i młodzieży w wieku od 6 lat z przewlekłą, ciężką postacią łuszczycy zwykłej (plackowatej), które nieadekwatnie odpowiadają na dotychczasowe leczenie lub wykazują brak tolerancji na inne terapie układowe lub fototerapie.

Spondyloartropatie zapalne (SpA) to przewlekłe choroby charakteryzujące się zapaleniem stawów o zróżnicowanym obrazie klinicznym, które w populacji ogólnej występują u od 0,4% do 1,9% osób - częściej w krajach północnych niż południowych, co koreluje z obecnością antygeny zgodności tkankowej HLA-B27 w genotypach.

Obecnie wyodrębnia się częściej występującą (50-70% chorych) postać osiową oraz postać obwodową, uwzględnia się także objawy pozastawowe (m.in. zmiany łuszczycowe, zapalenie jelit, błony naczyniowej oka). Niektóre obserwacje wskazują na odrębność mechanizmów komórkowych i molekularnych biorących udział w patogenezie tych postaci SpA. [Kontny 2014]

Częstość występowania osiowej spondyloartropatii według nowych kryteriów diagnostycznych spondyloartropatii osiowej w losowo dobranej grupie 816 osób w wieku od 18 do 44 lat z przewlekłym bólem krzyża była oceniana w 101 ośrodkach reumatologicznych w Stanach Zjednoczonych. 514 chorych (63% z przewlekłym bólem krzyża) w tej grupie spełniało kryteria osiowej SpA, co pozwala na określenie, iż stanowi to częstość 0,7% w ogólnej populacji. Chorobowość zarówno zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, jak i spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych oceniono na 0,35%, tj. 350/100 000 osób. [Strand 2013] Uważa się, że zapadalność na spondyloartropatię osiową bez zmian radiograficznych jest tożsama z zapadalnością na ZZSK i jest związana z rozpowszechnieniem HLA-B27. W zależności od regionu zapadalność na ZZSK (a zatem i spondyloartropatię osiową bez zmian radiograficznych) wynosi od 0,5/100 tys. w Japonii, przez 1,5/100 tys. w Grecji, 6,9/100 tys. w Finlandii, 7,3/100 tys. w USA do 10,6/100 tys. w Norwegii. [Bakland 2013]

Różnicowanie pacjentów ze spondyloartropatią osiową pomiędzy chorych z ZZSK a chorych ze spondyloartropatią osiową bez zmian radiograficznych jest związane z czasem trwania choroby w momencie diagnozy, a prawdopodobieństwo zdiagnozowania ZZSK jest większe u pacjentów, u których objawy występują dłużej. W badaniu kohortowym opartym na kryteriach ASAS spondyloartropatię osiową bez zmian radiograficznych zdiagnozowano u 67,3% chorych, u których objawy występowały przez ≤ 1 rok i u 28,6% pacjentów z objawami trwającymi >12 miesięcy. [Poddubny 2012] Inne z opublikowanych badań szacuje rozpowszechnienie spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych w populacji amerykańskiej na poziomie 1,0-1,4%, a ZZSK w przedziale 0,52-0,55%. [Reveille 2013] Powyższe dane wskazują, że rozpowszechnienie spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych może być do 2 razy większe niż w przypadku ZZSK.

Brakuje opublikowanych danych o zapadalności na nr-axSpA w Polsce. Wielkość populacji pacjentów z nr-axSpA w Polsce można jedynie szacunkowo określić na podstawie dostępnych danych pochodzących z innych krajów. Wykorzystując dane, zgodnie z którymi przybliżona wielkość populacji dorosłych pacjentów z ZZSK w Polsce waha się od około 30 000 do około 60 000 osób, możemy oszacować, że przybliżona wielkość populacji ze spondyloartropatią osiową bez zmian radiograficznych mieści się w szerokim przedziale od około 30 000 do 120 000. Warto podkreślić, że w AWA dla leku Cimzia eksperci kliniczni szacują populację z nr-axSpA na około 5-6 tys. pacjentów (dotyczy to populacji spełniających kryteria

włączenia do leczenia biologicznego) z roczną zapadalnością szacowana na około 500 pacjentów. [AWA 94/2016]

Szacowanie liczebności pozostałych wymienionych wyżej populacji jest trudne i obarczone dużym błędem oszacowania. W tabeli poniżej zestawiono dane ekstrahowane z wcześniejszych analiz AOTMiT dla poszczególnych wskazań oraz dane z rejestru NFZ dotyczącego chorób reumatycznych (dane przedstawione w nawiasach).

Tab. 1. Liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana.

Wskazanie	Liczebność populacji	Źródło
RZS	130 000 - 180 000 (6930)	AWA 207/2014; NFZ Reumatologia
MIZS	500 - 12 000 (1260)	AWA 202/2014; NFZ Reumatologia
ŁZS	1000 - 5000 (1657)	AWA 95/2016; NFZ Reumatologia
ZZSK	45 000 - 180 000 (3409)	AWA 54/2017; NFZ Reumatologia
Nr-axSpa	5 000 - 120 000 (3409*)	AWA 94/2016; NFZ Reumatologia
Łuszczyca	500 - 1800 (471)	AWA 99/2015; NFZ Łuszczyca
RAZEM**	17 136	

* dane dla ZZSK; ** podsumowane dane z rejestrów NFZ.

2.1.2 Szacowanie liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku

Wnioskowane wskazanie refundacyjne dla produktu leczniczego Erelzi® (etanercept) brzmi:

- ciężka, aktywna postać spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK.

Wskazanie refundacyjne jest ograniczone kryteriami opisanymi w programie lekowym (patrz załączona dokumentacja oraz analiza problemu decyzyjnego).

Jak zaznaczono wcześniej, brakuje opublikowanych danych o zapadalności na nr-axSpA w Polsce. Wielkość populacji pacjentów z nr-axSpA w Polsce można jedynie szacunkowo określić na podstawie dostępnych danych pochodzących z innych krajów. Wykorzystując dane, zgodnie z którymi przybliżona wielkość populacji dorosłych pacjentów z ZZSK w Polsce waha się od około 30 000 do około 60 000 osób, możemy oszacować, że przybliżona wielkość populacji ze spondyloartropatią osiową bez zmian radiograficznych mieści się w szerokim przedziale od około 30 000 do 120 000. W AWA dla leku Cimzia eksperci kliniczni szacują populację z nr-axSpA spełniającą kryteria włączenia do leczenia biologicznego na około 5-6 tys. pacjentów z roczną zapadalnością szacowana na około 500 pacjentów. [AWA 94/2016]

Tab. 2. Liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku.

Wskazanie	Liczebność populacji	Źródło
Nr-axSpa	5000-6000 + 500/rok	AWA 94/2016

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

Liczebność populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana oszacowano na podstawie następujących danych NFZ (sprawozdanie z działalności za II kwartał 2017 roku). [NFZ Sprawozdanie II/2017]

W oparciu o powyższe źródło można szacować, że wnioskowana technologia jest obecnie stosowana w Polsce u 2328 pacjentów.

Tab. 3. Liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana.

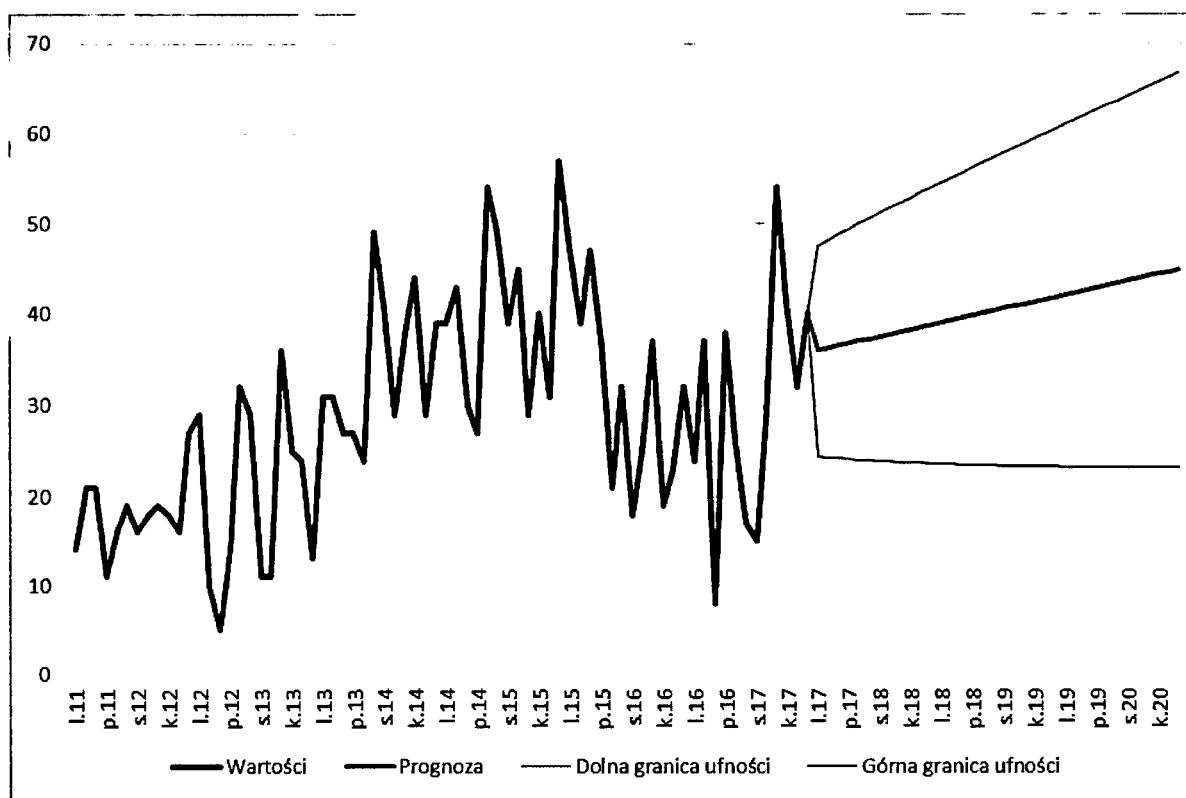
Wskazanie	Liczebność populacji	Źródło
Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym	1272	NFZ Sprawozdanie II/2017
Leczenie tłuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS)	223	
Leczenie inhibitorami TNF alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK)	824	
Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci tłuszczycy plackowatej	9	
RAZEM	2328	

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

Szacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją przeprowadzono w oparciu o analizę danych historycznych liczebności populacji kwalifikowanej do leczenia w programie lekowym dla ZZSK (dane NFZ). [NFZ Reumatologia] Wykorzystano dane dla ZZSK ze względu na brak danych specyficznych dla nr-axSpa oraz

fakt, że liczebność populacji z nr-axSpa odpowiada prawdopodobnie liczebności populacji z ZZSK. W oparciu o analizę trendów liczebności tej populacji (patrz Rys. 1) estymowano średnią oraz minimalną i maksymalną liczebność populacji kwalifikowanej do leczenia biologicznego we wnioskowanym wskazaniu (patrz Tab. 4 oraz arkusz „Prognoza” w załączonym modelu analizy BIA).

Rys. 1. Prognoza trendów liczebności populacji w programie lekowym dla ZZSK.



Tab. 4. Liczebności populacji kwalifikowanej do leczenia biologicznego we wnioskowanym wskazaniu.

Wariant analizy	Liczebność populacji		Źródło
	I rok	II rok	
Najbardziej prawdopodobny	486	522	Szacunki własne w oparciu o dane NFZ dla ZZSK [NFZ Reumatologia]
Minimalny	281	279	
Maksymalny	690	766	

Liczebność populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją stanowi iloczyn liczebności populacji kwalifikowanej do leczenia biologicznego we wnioskowanym wskazaniu (Tab. 4) oraz podziału rynku między produktami refundowanymi we wnioskowanym wskazaniu powiększony o liczebność populacji która rozpoczęła leczenie wnioskowanym lekiem w roku poprzedzającym i kontynuuje to leczenie w danym roku (wartość modelowana w oparciu o dane z modelu CMA - patrz rozdział 2.2).

W chwili obecnej we wnioskowanym wskazaniu refundowany jest certolizumab pegol, a wnioskowany lek w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej byłby drugim produktem refundowanym we wnioskowanym wskazaniu. W niniejszej analizie przyjęto 3 warianty podziału rynku pomiędzy oba leki:

- w wariantcie **najbardziej prawdopodobnym** wykorzystano dane NFZ [NFZ Sprawozdanie II/2017] o względnym podziale rynku w programie lekowym B.33, w którym udział etanerceptu i certolizumabu kształtuje się jak 80:20 (patrz arkusz „Analiza danych NFZ” w załączonym modelu analizy BIA);
- w wariantcie **minimalnym** założono, że udział etanerceptu i certolizumabu kształtuje się jak 50:50, co wynika z faktu, że wnioskowana technologia ma niższą cenę od certolizumabu i trudno oczekiwać, żeby stosowana była rzadziej niż certolizumab;
- w wariantcie **maksymalnym** założono, że etanercept przejmuje 100% rynku - wariant ten reprezentuje skrajną sytuację, której nie można wykluczyć mając na uwadze obserwacje sprzedaży certolizumabu w innych programach lekowych (B.35 i B.36 - patrz arkusz „Analiza danych NFZ” w załączonym modelu analizy BIA).

Przedstawione wyżej udziały dotyczą pacjentów kwalifikowanych do leczenia w horyzoncie analizy. W modelu analizy pacjenci włączani do leczenia przed horyzontem analizy otrzymują certolizumab, co odpowiada aktualnej sytuacji refundacyjnej we wnioskowanym wskazaniu. Przyjęto, że pacjenci włączani do leczenia przed horyzontem analizy rozpoczynają leczenie od lipca 2017 do czerwca 2018, a więc w horyzoncie 1 roku poprzedzającego horyzont właściwy analizy. Przyjęte założenie wynika z faktu, że zgodnie z danymi o kontraktach NFZ [Kontrakty NFZ] realizacja programu B.82 została rozpoczęta w II połowie 2017 roku. Warto podkreślić, że przyjęte założenie nie wpływa na wyniki analizy inkrementalnej (koszty te są jednakowe w scenariuszu obecnym i w scenariuszu nowym).

W tabeli poniżej zestawiono oszacowaną liczebność populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją.

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

Wariant analizy	Liczebność populacji		Źródło
	I rok	II rok	
Najbardziej prawdopodobny	389	630	Szacunki własne w oparciu o dane NFZ dla ZZSK [NFZ Reumatologia] oraz model CMA
Minimalny	140	195	
Maksymalny	690	1243	

2.1.5 Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji

Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji przedstawione w rozdziałach 2.1.12-2.1.4 zestawiono w tabeli poniżej.

Tab. 6. Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji.

Populacja	Liczebność populacji		Odnosnik do rozdziału i tabeli
	I rok	II rok	
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	5000-6000 + 500/rok		Rozdział 2.1.2, Tab. 2
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	2328		Rozdział 2.1.3, Tab. 3
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym wariant najbardziej prawdopodobny	■	■	Rozdział 2.1.4, Tab. 5
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym wariant minimalny	■	■	Rozdział 2.1.4, Tab. 5
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym wariant maksymalny	■	■	Rozdział 2.1.4, Tab. 5

2.2 Opis modelu

Model analizy wpływu na budżet został przygotowany w oparciu o model CMA (opis modelu CMA - patrz dokument CMA Erelzi). Podobnie jak model CMA, model BIA operuje na 1-tygodniowym cyklu. Model analizy wykorzystuje dane kosztowe dla poszczególnych cykli leczenia i szacuje koszty dla populacji w oparciu o iloczyn liczebności populacji (arkusz „Populacja”). Liczebność populacji docelowej szacowana jest w oparciu o analizę rejestrów NFZ (arkusze „Analiza danych NFZ” oraz „Prognoza”) - szczegółowy opis szacunku populacji przedstawiono w rozdziale 2.1. Model analizy wpływu na budżet składa się z czterech wydzielonych arkuszy: „Wyniki BIA”, „Populacja”, „Analiza danych NFZ” i „Prognoza”. Arkuszem, w którym definiuje się założenia analizy jest arkusz „Wyniki BIA”. Komórki modyfikowalne oznaczono kolorem szarym. Komórki niebieskie są komórkami obliczeniowymi i nie należy ich modyfikować. Pola wyboru pozwalają na wybór wariantu analizy (podstawowy, minimalny i maksymalny) oraz wariantu obliczeń (z i bez uwzględniania RSS). W arkuszu znajduje się również przycisk resetowania dyskontowania. Ze względu na brak dyskontowania, w analizie wpływu na budżet przed przystąpieniem do obliczeń należy zresetować dyskontowanie do poziomu 0%, co wykonywane jest automatycznie po naciśnięciu wyżej wymienionego przycisku. Wyniki analizy generowane są w arkuszu „Wyniki BIA”.

2.3 Perspektywa analizy

Zgodnie z obowiązującymi przepisami [Rozporządzenie MZ 2012], analizę należy przeprowadzić z perspektywy podmiotu finansującego świadczenia ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ). Wytyczne HTA [AOTMiT 2016] zalecają przeprowadzenie analizy dla perspektywy wspólnej w przypadku istotnego współpłacenia.

Ze względu na zakładany sposób finansowania etanerceptu (wnioskowane jest finansowanie w ramach programu lekowego) oraz aktualny sposób finansowania uwzględnionej w analizie technologii opcjonalnej (program lekowy), w zakresie głównych składowych kosztów (koszt substancji czynnych, koszty podania, koszty monitorowania leczenia, koszty kwalifikacji) nie dochodzi do współpłacenia pacjenta, dlatego przedstawiono wyniki jedynie z perspektywy płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ).

2.4 Horyzont czasowy analizy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont obserwacji. Przyjęty horyzont analizy wynika z czasu obowiązywania decyzji refundacyjnej. Mając na uwadze termin przygotowania analizy i czas konieczny na przeprowadzenie postępowania administracyjnego dotyczącego wniosku o refundację, horyzont czasowy obejmuje okres od lipca 2018 do czerwca 2020.

2.5 Analizowane koszty

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- wnioskowanego leku (etanercept);
- technologii opcjonalnych (certolizumab pegol);
- kwalifikacji do leczenia;
- podania leczenia;
- monitorowania leczenia.

W analizie wpływu na budżet, podobnie jak w analizie minimalizacji kosztów, odstępiono od analizy kosztów działań niepożądanych oraz kosztów leczenia standardowego (leki niebiologiczne), ponieważ koszty te nie różnicują poszczególnych ocenianych technologii.

2.5.1 Koszty substancji czynnych

2.5.1.1 Etanercept

Wniosek refundacyjny, złożony przez zleceniodawcę analizy, obejmuje trzy prezentacje preparatu Erelzi®:

- 25 mg x 4 ampułko-strzykawki;
- 50 mg x 4 ampułko-strzykawki;
- 50 mg x 4 wstrzykiwacze.

2.5.1.1.1 Uzasadnienie kategorii odpłatności i kwalifikacji do grupy limitowej wnioskowanego leku

Wnioskodawca wnioskuje o refundację w ramach kategorii dostępności refundacyjnej lek, środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowany w ramach programu lekowego.

Zgodnie z ustawą refundacyjną (art. 14 ustawy), Minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji do odpłatności „bezpłatnie” leku, wyrobu medycznego mającego udowodnioną skuteczność w leczeniu nowotworu złośliwego, zaburzenia psychiatrycznego, upośledzenia umysłowego lub zaburzenia rozwojowego albo choroby zakaźnej o szczególnym zagrożeniu epidemicznym dla populacji, albo leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego.

Wniosek obejmuje refundację w ramach programu lekowego, stąd wnioskowana jest kategoria odpłatność „bezpłatnie”.

Analizowana technologia jest kwalifikowana do istniejącej grupy limitowej 1050.2, blokery TNF - etanercept. W ramach tej grupy limitowej refundowany jest wyłącznie etanercept, w związku z czym niniejsza analiza nie wymaga wskazania dowodów spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 2 ustawy, i wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy.

2.5.1.2 Certolizumab pegol

Koszt certolizumabu pegol oszacowano na podstawie danych sprzedażowych DGL za okres od stycznia do lipca 2017 roku (dane DGL zawierają koszty substancji czynnych z uwzględnieniem RSS).

Zużycie certolizumabu pegol szacowano w oparciu o zapisy charakterystyki produktu leczniczego [ChPL Cimzia], które stanowią, że w przypadku leczenia osiowej spondyloartropatii, certolizumab pegol należy podawać podskórnie:

- w dawce nasycającej 400 mg w tygodniach 0., 2., i 4.;
- następnie w dawce podtrzymującej równej 200 mg co dwa tygodnie lub 400 mg co 4 tygodnie.

W ramach niniejszej analizy uwzględniono oba schematy dawkowania certolizumabu pegol w fazie podtrzymującej w proporcji 1:1 (założenie to nie ma praktycznie znaczenia ze względu na zanedbywalne różnice w kosztach leczenia obiema dawkami - patrz CMA Erelzi).

Pominięte zostały koszty (substancji czynnej i podania) metotreksatu i sulfasalazyny, stosowanych zgodnie z zapisami programu lekowego wraz z certolizumabem u pacjentów z dominującymi objawami ze strony stawów obwodowych. Wymienione substancje czynne stosowane są również w postępowaniu standardowym, w związku z czym pominięcie tej kategorii wydatków nie powinno mieć przełożenia na wyniki analizy inkrementalnej.

Oszacowanie cen certolizumabu przedstawiono w Tab. 9.

Tab. 9. Koszt opakowania certolizumabu pegol.

Nazwa i dawka leku	Liczba sprzedanych opakowań, DGL styczeń - lipiec 2017	Wartość refundacji, DGL styczeń - lipiec 2017 [PLN]	Cena opakowania, DGL [PLN]	Koszt pojedynczej dawki 400 mg [PLN]	Koszt pojedynczej dawki 200 mg [PLN]
Cimzia, 200 mg/ml, 2 amp.-strz.	1769,5	3 730 267,86	2 108,09	2 108,09	1 054,05

2.5.2 Koszty podania leczenia

Koszt podania leczenia w analizie podstawowej szacowano w oparciu o założenie, że pierwsze podanie etanerceptu lub certolizumabu pegol następuje w warunkach ambulatoryjnych, a kolejne podania realizowane są samodzielnie przez pacjenta (w tym drugim przypadku zerowy koszt podania). Zgodnie z załącznikiem nr 1 do zarządzenia nr 98/2017/DGL Prezesa NFZ z dnia 29 września 2017 roku, procedurze ambulatoryjnej przypisane jest świadczenie 5.08.07.0000004 (przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu), które wycenione jest na 108,16 PLN – patrz Tab. 10.

Tab. 10. Koszt podania leków.

Substancja czynna	Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Koszt świadczenia [PLN]
Etanercept Certolizumab pegol	Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	5.08.07.0000004	108,16

2.5.3 Koszty monitorowania leczenia

Koszt monitorowania leczenia etanerceptem oraz certolizumabem pegol oparto na wycenie procedury NFZ dla aktualnego programu lekowego leczenia pacjentów ze spondyloartropatią osiową bez zmian radiograficznych – procedura nr 5.08.08.0000092 (Diagnostyka w programie leczenia certolizumabem pegol pacjentów z ciężką, aktywną postacią spondyloartropatii osiowej [SpA] bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK [M 46.8]). Zgodnie z załącznikiem nr 2 (Katalog ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych) do zarządzenia nr 98/2017/DGL Prezesa NFZ z dnia 29 września 2017 roku, procedurę diagnostyczną nr 5.08.08.0000092 wyceniono na 879,88 zł PLN – patrz Tab. 11. Koszty monitorowania leczenia są rozliczane proporcjonalnie do czasu udziału pacjenta w programie i zmieniają się w analizie wrażliwości, gdyż zależą od przyjętych prawdopodobieństw utrzymania odpowiedzi/odejścia z programu.

Tab. 11. Wycena monitorowania leczenia.

Opis procedury	Numer procedury	Roczny ryczałt [PLN]
Diagnostyka w programie leczenia certolizumabem pegol pacjentów z ciężką, aktywną postacią spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (M 46.8)	5.08.08.0000092	879,88

2.5.4 Koszty kwalifikacji do programu lekowego

Koszty kwalifikacji do programu lekowego oparto na wycenie procedury NFZ dla aktualnego programu lekowego leczenia pacjentów ze spondyloartropatią osiową bez zmian radiograficznych – procedura nr 5.08.07.0000006 (kwalifikacja i weryfikacja leczenia biologicznego w chorobach reumatycznych). Zgodnie z załącznikiem nr 1 do zarządzenia nr 98/2017/DGL Prezesa NFZ z dnia 29 września 2017 roku, procedurę diagnostyczną nr 5.08.07.0000006 wyceniono na 338,00 zł PLN – patrz Tab. 12.

Tab. 12. Wycena kwalifikacji do programu lekowego.

Opis procedury	Numer procedury	Koszt procedury [PLN]
Kwalifikacja i weryfikacja leczenia biologicznego w chorobach reumatycznych	5.08.07.0000006	338,00 zł

2.6 Scenariusze analizy

2.6.1 Scenariusz istniejący

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

W scenariuszu istniejącym założono, że jedynym lekiem refundowanym we wnioskowanym wskazaniu zgodnie z obecnym stanem (Obwieszczenie MZ z dn. 25.10.2017) jest certolizumab pegol (preparat Cimzia).[Obwieszczenie MZ] Mimo że certolizumab pegol jest dostępny w refundacji od marca 2017, zgodnie z danymi o umowach NFZ zawartych ze świadczeniodawcami, w pierwszej połowie 2017 roku nie zakontraktowano dostępu do tego leku. [Kontrakty NFZ] Stąd przyjęto założenie, że pacjenci włączani do leczenia przed

horyzontem analizy rozpoczynają leczenie od lipca 2017 do czerwca 2018, a więc w horyzoncie 1 roku poprzedzającego horyzont właściwy analizy (0 rok w analizie). Podobnie jak w scenariuszu nowym, testowano 3 warianty scenariusza istniejącego (najbardziej prawdopodobny, minimalny i maksymalny), różniące się:

- liczebnością populacji docelowej,
- prawdopodobieństwem przerwania leczenia.

Parametry założeń poszczególnych wariantów scenariusza obecnego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 13. Zestawienie założeń scenariusza obecnego analizy.

Zmienna	Wariant najbardziej prawdopodobny	Wariant minimalny	Wariant maksymalny	Uzasadnienie zmienności
Liczebność populacji kwalifikowanej do leczenia	0 rok - 449 1 rok - 486 2 rok - 522	0 rok - 288 1 rok - 281 2 rok - 279	0 rok - 610 1 rok - 690 2 rok - 766	Szacunki oparte na analizie danych dotyczących przebiegu programu lekowego dla ZZSK (B.36) - patrz rozdział 2.1.4
Prawdopodobieństwo przerwania leczenia	% pacjentów przerywających leczenie po 3 miesiącach terapii z powodu braku odpowiedzi – 53,0%; % pacjentów przerywających leczenie po 9 miesiącach terapii z powodu braku niskiej aktywności choroby – 8,6%; % pacjentów, którzy przerywają leczenie z powodu innych przyczyn niż brak odpowiedzi lub brak niskiej aktywności choroby – 15%.	% pacjentów przerywających leczenie po 3 miesiącach terapii z powodu braku odpowiedzi – 68,5%; % pacjentów przerywających leczenie po 9 miesiącach terapii z powodu braku niskiej aktywności choroby – 44,4%; % pacjentów, którzy przerywają leczenie z powodu innych przyczyn niż brak odpowiedzi lub brak niskiej aktywności choroby – 24,0%.	% pacjentów przerywających leczenie po 3 miesiącach terapii z powodu braku odpowiedzi – 36,9%; % pacjentów przerywających leczenie po 9 miesiącach terapii z powodu braku niskiej aktywności choroby – 0,0%; % pacjentów, którzy przerywają leczenie z powodu innych przyczyn niż brak odpowiedzi lub brak niskiej aktywności choroby – 7,0%.	W przypadku % pacjentów przerywających leczenie po 3 oraz po 9 miesiącach terapii testowano wartości min/max oszacowane na podstawie 95% CI dla oszacowanych średnich (odpowiedź na leczenie) lub średnich/minimalnych/maksymalnych (niska aktywność), natomiast w przypadku % pacjentów przerywających leczenie z innych powodów, testowano wartości z analizy ekonomicznej przeprowadzonej na zlecenie NICE [McLeod 2007] - opisano szczegółowo w CMA Erelzi

2.6.2 Scenariusze nowe

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

W scenariuszu nowym założono, że lekami refundowanymi we wnioskowanym wskazaniu są certolizumab pegol - preparat Cimzia (zgodnie z obecnym stanem - Obwieszczenie MZ z dn. 25.10.2017) oraz wnioskowany lek. [Obwieszczenie MZ] Mimo że certolizumab pegol jest dostępny w refundacji od marca 2017, zgodnie z danymi o umowach NFZ zawartych ze świadczeniodawcami, w pierwszej połowie 2017 roku nie zakontraktowano dostępu do tego leku. [Kontrakty NFZ] Stąd przyjęto założenie, że pacjenci włączani do leczenia przed horyzontem analizy rozpoczynają leczenie od lipca 2017 do czerwca 2018, a więc w horyzoncie 1 roku poprzedzającego horyzont właściwy analizy (0 rok w analizie).

Podobnie jak w scenariuszu istniejącym, testowano 3 warianty scenariusza nowego (najbardziej prawdopodobny, minimalny i maksymalny), różniące się:

- liczebnością populacji docelowej,
- prawdopodobieństwem przerwania leczenia,
- udziałem etanerceptu i certolizumabu w rynku (dotyczy nowych pacjentów w horyzoncie analizy).

Parametry założeń poszczególnych wariantów scenariusza obecnego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 14. Zestawienie założeń wariantów scenariusza nowego.

Zmienna	Wariant najbardziej prawdopodobny	Wariant minimalny	Wariant maksymalny	Uzasadnienie zmienności
Liczebność populacji kwalifikowanej do leczenia	0 rok - 449 1 rok - 486 2 rok - 522	0 rok - 288 1 rok - 281 2 rok - 279	0 rok - 610 1 rok - 690 2 rok - 766	Szacunki oparte na analizie danych dotyczących przebiegu programu lekowego dla ZZSK (B.36) - patrz rozdział 2.1.4
Prawdopodobieństwo przerwania leczenia	% pacjentów przerywających leczenie po 3 miesiącach terapii z powodu braku odpowiedzi – 53,0%; % pacjentów przerywających leczenie po 9 miesiącach terapii z powodu braku niskiej aktywności choroby – 8,6%; % pacjentów, którzy przerywają leczenie z powodu innych przyczyn niż brak odpowiedzi lub brak niskiej aktywności choroby – 15%.	% pacjentów przerywających leczenie po 3 miesiącach terapii z powodu braku odpowiedzi – 68,5%; % pacjentów przerywających leczenie po 9 miesiącach terapii z powodu braku niskiej aktywności choroby – 44,4%; % pacjentów, którzy przerywają leczenie z powodu innych przyczyn niż brak odpowiedzi lub brak niskiej aktywności choroby – 24,0%.	% pacjentów przerywających leczenie po 3 miesiącach terapii z powodu braku odpowiedzi – 36,9%; % pacjentów przerywających leczenie po 9 miesiącach terapii z powodu braku niskiej aktywności choroby – 0,0%; % pacjentów, którzy przerywają leczenie z powodu innych przyczyn niż brak odpowiedzi lub brak niskiej aktywności choroby – 7,0%.	W przypadku % pacjentów przerywających leczenie po 3 oraz po 9 miesiącach terapii testowano wartości min/max oszacowane na podstawie 95% CI dla oszacowanych średnich (odpowiedź na leczenie) lub średnich/minimalnych/maksymalnych (niska aktywność choroby), natomiast w przypadku % pacjentów przerywających leczenie z innych powodów, testowano wartości z analizy ekonomicznej przeprowadzonej na zlecenie NICE [McLeod 2007] - opisano szczegółowo w CMA Erelzi
Udział w rynku	Etanercept: 80% Certolizumab: 20%	Etanercept: 50% Certolizumab: 50%	Etanercept: 100% Certolizumab: 0%	W wariantcie najbardziej prawdopodobnym wykorzystano dane NFZ [NFZ Sprawozdanie II/2017] o względnym podziale rynku w programie lekowym B.33, w którym udział etanerceptu i certolizumabu kształtuje się jak 80:20 (patrz arkusz „Analiza danych NFZ” w załączonym modelu analizy BIA);

				<p>w wariantcie minimalnym założono, że udział etanerceptu i certolizumabu kształtuje się jak 50:50 co wynika z faktu, że wnioskowana technologia ma niższą cenę od certolizumabu i trudno oczekiwać, żeby stosowana była rzadziej niż certolizumab;</p> <p>w wariantcie maksymalnym założono, że etanercept przejmuje 100% rynku - wariant ten reprezentuje skrajną sytuację, której nie można wykluczyć mając na uwadze obserwacje sprzedaży certolizumabu w innych programach lekowych (B.35 i B.36 - patrz arkusz „Analiza danych NFZ” w załączonym modelu analizy BIA)</p>
--	--	--	--	---

3 Wyniki

3.1 Szacowanie aktualnych rocznych wydatków NFZ

Szacowanie aktualnych rocznych wydatków NFZ ponoszonych na leczenie całej populacji objętej wnioskiem jest trudne ze względu na brak raportów NFZ dotyczących kosztów leczenia nr-axSpA w Polsce. Próba oszacowania tych kosztów są obliczenia dla 0 roku wykorzystane w szacunkach dla właściwego horyzontu analizy. Rok „0” to okres od lipca 2017 do czerwca 2018, a więc rok poprzedzający horyzont właściwy analizy. W tym okresie czasowym jedynym lekiem refundowanym jest certolizumab. Koszty związane z refundacją w tym roku przedstawiono w tabeli poniżej - Tab. 15. W związku z brakiem refundacji etanerceptu składowa wydatków stanowiących refundację ceny wnioskowanej technologii wynosi 0 PLN.

Tab. 15. Zestawienie szacunków aktualnych rocznych kosztów NFZ.

Kategoria kosztów	Wariant najbardziej prawdopodobny	Wariant minimalny	Wariant maksymalny
Koszt leku	██████████	██████████	██████████
Koszt podania	██████████	██████████	██████████
Koszty monitorowania	██████████	██████████	██████████
Koszt włączenia	██████████	██████████	██████████
SUMA	██████████	██████████	██████████

3.2 Wariant najbardziej prawdopodobny

W wariantcie nieuwzględniającym proponowanego RSS całkowite koszty związane z leczeniem etanerceptem wyniosą ██████████ i ██████████ odpowiednio w 1. i 2. roku refundacji, w tym koszty leku wyniosą odpowiednio ██████████ i ██████████. Refundacja etanerceptu wiązałaby się ze wzrostem wydatków refundacyjnych NFZ w wysokości ██████████ i ██████████ odpowiednio w 1. i 2. roku refundacji - patrz Tab. 16.

W wariantcie uwzględniającym proponowany RSS całkowite koszty związane z leczeniem etanerceptem wyniosą ██████████ i ██████████ odpowiednio w 1. i 2. roku refundacji, w tym koszty leku wyniosą odpowiednio ██████████ i ██████████. Refundacja etanerceptu wiązałaby się z redukcją wydatków refundacyjnych NFZ w wysokości ██████████ i ██████████ odpowiednio w 1. i 2. roku refundacji - patrz Tab. 17.

Tab. 16. Zestawienie wyników analizy dla wariantu najbardziej prawdopodobnego - bez RSS.

Kategoria kosztów	Etanercept		Certolizumab		Razem	
	1. rok	2. rok	1. rok	2. rok	1. rok	2. rok
Scenariusz obecny						

3.3 Wariant minimalny

W wariantcie nieuwzględniającym proponowanego RSS całkowite koszty związane z leczeniem etanerceptem wyniosą [REDAKTOWANE] odpowiednio w 1. i 2. roku refundacji, w tym koszty leku wyniosą odpowiednio [REDAKTOWANE]. Refundacja etanerceptu wiązałaby się ze wzrostem wydatków refundacyjnych NFZ w wysokości [REDAKTOWANE] odpowiednio w 1. i 2. roku refundacji - patrz Tab. 18.

W wariantcie uwzględniającym proponowany RSS całkowite koszty związane z leczeniem etanerceptem wyniosą [REDAKTOWANE] odpowiednio w 1. i 2. roku refundacji, w tym koszty leku odpowiednio [REDAKTOWANE]. Refundacja etanerceptu wiązałaby się z redukcją wydatków refundacyjnych NFZ w wysokości [REDAKTOWANE] odpowiednio w 1. i 2. roku refundacji - patrz Tab. 19.

Tab. 18. Zestawienie wyników analizy dla wariantu minimalnego - bez RSS.

Kategoria kosztów	Etanercept		Certolizumab		Razem	
	1. rok	2. rok	1. rok	2. rok	1. rok	2. rok
Scenariusz obecny						
Koszt leku	0 PLN	0 PLN	4 544 810 PLN	4 601 003 PLN	4 544 810 PLN	4 601 003 PLN
Koszt podania	0 PLN	0 PLN	30 391 PLN	30 163 PLN	30 391 PLN	30 163 PLN
Koszty monitorowania	0 PLN	0 PLN	101 009 PLN	104 345 PLN	101 009 PLN	104 345 PLN
Koszt włączenia	0 PLN	0 PLN	94 973 PLN	94 261 PLN	94 973 PLN	94 261 PLN
SUMA	0 PLN	0 PLN	4 771 184 PLN	4 829 771 PLN	4 771 184 PLN	4 829 771 PLN
Scenariusz nowy						
Koszt leku	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Koszt podania	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Koszty monitorowania	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Koszt włączenia	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
SUMA	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Zmiana kosztów						
Koszt leku	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Koszt podania	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Koszty monitorowania	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Koszt włączenia	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
SUMA	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

Tab. 19. Zestawienie wyników analizy dla wariantu minimalnego - z RSS.

Kategoria kosztów	Etanercept		Certolizumab		Razem	
	1. rok	2. rok	1. rok	2. rok	1. rok	2. rok
Scenariusz obecny						
Koszt leku	0 PLN	0 PLN	4 544 810 PLN	4 601 003 PLN	4 544 810 PLN	4 601 003 PLN
Koszt podania	0 PLN	0 PLN	30 391 PLN	30 163 PLN	30 391 PLN	30 163 PLN
Koszty monitorowania	0 PLN	0 PLN	101 009 PLN	104 345 PLN	101 009 PLN	104 345 PLN
Koszt włączenia	0 PLN	0 PLN	94 973 PLN	94 261 PLN	94 973 PLN	94 261 PLN
SUMA	0 PLN	0 PLN	4 771 184 PLN	4 829 771 PLN	4 771 184 PLN	4 829 771 PLN

Kategoria kosztów	Etanercept		Certolizumab		Razem	
	1. rok	2. rok	1. rok	2. rok	1. rok	2. rok
Scenariusz nowy						
Koszt leku	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszt podania	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszty monitorowania	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszt włączenia	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
SUMA	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Zmiana kosztów						
Koszt leku	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszt podania	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszty monitorowania	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszt włączenia	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
SUMA	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

3.4 Wariant maksymalny

W wariantcie nieuwzględniającym proponowanego RSS całkowite koszty związane z leczeniem etanerceptem wyniosą ██████████ odpowiednio w 1. i 2. roku refundacji, w tym koszty leku wyniosą odpowiednio ██████████. Refundacja etanerceptu wiązałaby się ze wzrostem wydatków refundacyjnych NFZ w wysokości ██████████ odpowiednio w 1. i 2. roku refundacji - patrz Tab. 20.

W wariantcie uwzględniającym proponowany RSS całkowite koszty związane z leczeniem etanerceptem wyniosą ██████████ odpowiednio w 1. i 2. roku refundacji, w tym koszty leku odpowiednio ██████████. Refundacja etanerceptu wiązałaby się z redukcją wydatków refundacyjnych NFZ w wysokości ██████████ odpowiednio w 1. i 2. roku refundacji - patrz Tab. 21.

Tab. 20. Zestawienie wyników analizy dla wariantu maksymalnego - bez RSS.

Kategoria kosztów	Etanercept		Certolizumab		Razem	
	1. rok	2. rok	1. rok	2. rok	1. rok	2. rok
Scenariusz obecny						
Koszt leku	0 PLN	0 PLN	18 521 639 PLN	21 888 235 PLN	18 521 639 PLN	21 888 235 PLN
Koszt podania	0 PLN	0 PLN	74 656 PLN	82 823 PLN	74 656 PLN	82 823 PLN
Koszty monitorowania	0 PLN	0 PLN	455 019 PLN	561 093 PLN	455 019 PLN	561 093 PLN
Koszt włączenia	0 PLN	0 PLN	233 300 PLN	258 823 PLN	233 300 PLN	258 823 PLN
SUMA	0 PLN	0 PLN	19 284 614 PLN	22 790 974 PLN	19 284 614 PLN	22 790 974 PLN
Scenariusz nowy						
Koszt leku	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszt podania	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszty monitorowania	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszt włączenia	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
SUMA	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

Kategoria kosztów	Etanercept		Certolizumab		Razem	
	1. rok	2. rok	1. rok	2. rok	1. rok	2. rok
Zmiana kosztów						
Koszt leku						
Koszt podania						
Koszty monitorowania						
Koszt włączenia						
SUMA						

Tab. 21. Zestawienie wyników analizy dla wariantu maksymalnego - z RSS.

Kategoria kosztów	Etanercept		Certolizumab		Razem	
	1. rok	2. rok	1. rok	2. rok	1. rok	2. rok
Scenariusz obecny						
Koszt leku	0 PLN	0 PLN	18 521 639 PLN	21 888 235 PLN	18 521 639 PLN	21 888 235 PLN
Koszt podania	0 PLN	0 PLN	74 656 PLN	82 823 PLN	74 656 PLN	82 823 PLN
Koszty monitorowania	0 PLN	0 PLN	455 019 PLN	561 093 PLN	455 019 PLN	561 093 PLN
Koszt włączenia	0 PLN	0 PLN	233 300 PLN	258 823 PLN	233 300 PLN	258 823 PLN
SUMA	0 PLN	0 PLN	19 284 614 PLN	22 790 974 PLN	19 284 614 PLN	22 790 974 PLN
Scenariusz nowy						
Koszt leku						
Koszt podania						
Koszty monitorowania						
Koszt włączenia						
SUMA						
Zmiana kosztów						
Koszt leku						
Koszt podania						
Koszty monitorowania						
Koszt włączenia						
SUMA						

4 Ograniczenia i dyskusja

Celem analizy było oszacowanie wpływu na budżet związanego z refundacją preparatu Erelzi® (etanercept) w ramach programu lekowego, dotyczącego leczenia spondyloartropatii osiowej bez zmian radiologicznych. Analizę kosztów terapii lekiem Erelzi® przeprowadzono na tle kosztów terapii certolizumabem, który jest jedynym obecnie refundowanym lekiem w tym wskazaniu.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w horyzoncie 2 kolejnych lat. Liczebność docelowej populacji szacowano w oparciu o szacunki ekspertów oraz dane literaturowe. W analizie uwzględniono koszty leków i ich podania, kwalifikacji do leczenia oraz monitorowania leczenia w ramach programu lekowego. Analiza scenariuszowa objęła scenariusz istniejący, w którym opisano prognozę kosztów refundacji certolizumabu, oraz scenariusze nowe (warianty: najbardziej prawdopodobny, minimalny i maksymalny), w których opisano prognozę kosztów refundacji wnioskowanego leku i certolizumabu. Poszczególne warianty różnią się liczebnością docelowej populacji, czasem leczenia (zależnym od parametrów skuteczności klinicznej) oraz udziałem w rynku poszczególnych leków. Koszty leków szacowano w oparciu o obwieszczenie MZ z dn. 25.10.2017 oraz dane DGL z dn. 20.10.2017. W analizie przedstawiono wariant, w którym Erelzi® jest refundowany w grupie 1050.2, blokery TNF - etanercept w kategorii dostępności refundacyjnej lek, środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowany w ramach programu lekowego. Analizę przeprowadzono dla zaproponowanej ceny zbytu netto równej [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE] odpowiednio dla dawki 25 mg i 50 mg w dwóch wariantach: z uwzględnieniem i bez uwzględnienia proponowanych umów podziału ryzyka.

Dla wariantu **najbardziej prawdopodobnego** analizy całkowite koszty związane z leczeniem etanerceptem wyniosą [REDAKTOWANE] (bez RSS: [REDAKTOWANE]) odpowiednio w 1. i 2. roku refundacji, w tym koszty leku odpowiednio [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE] (bez RSS: [REDAKTOWANE]). Refundacja etanerceptu wiązałaby się ze wzrostem wydatków refundacyjnych NFZ w wysokości [REDAKTOWANE] odpowiednio w 1. i 2. roku refundacji w wariantcie nieuwzględniającym proponowanego RSS, podczas gdy w wariantcie uwzględniającym proponowany RSS refundacja etanerceptu wiązałaby się z redukcją wydatków refundacyjnych NFZ w wysokości [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE] odpowiednio w 1. i 2. roku refundacji.

Dla wariantu **minimalnego** analizy całkowite koszty związane z leczeniem etanerceptem wyniosą [REDAKTOWANE] (bez RSS: [REDAKTOWANE]) odpowiednio w 1. i 2. roku refundacji, w tym koszty leku odpowiednio [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE] (bez RSS: [REDAKTOWANE]). Refundacja etanerceptu wiązałaby się ze wzrostem wydatków refundacyjnych NFZ w wysokości [REDAKTOWANE] odpowiednio w 1. i 2. roku refundacji w wariantcie nieuwzględniającym proponowanego RSS, podczas gdy w wariantcie uwzględniającym proponowany RSS refundacja etanerceptu wiązałaby się z redukcją wydatków refundacyjnych NFZ w wysokości [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE] odpowiednio w 1. i 2. roku refundacji.

Dla wariantu **maksymalnego** analizy całkowite koszty związane z leczeniem etanerceptem wyniosą [REDAKTOWANE] (bez RSS: [REDAKTOWANE]) odpowiednio w 1. i 2. roku refundacji, w tym koszty leku odpowiednio [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE] (bez

RSS: [REDACTED]). Refundacja etanerceptu wiązałaby się ze wzrostem wydatków refundacyjnych NFZ w wysokości [REDACTED] odpowiednio w 1. i 2. roku refundacji w wariantcie nieuwzględniającym proponowanego RSS, podczas gdy w wariantcie uwzględniającym proponowany RSS refundacja etanerceptu wiązałaby się z redukcją wydatków refundacyjnych NFZ w wysokości [REDACTED] odpowiednio w 1. i 2. roku refundacji.

Do podstawowych ograniczeń analizy należy niepewność szacunków dotyczących liczebności populacji docelowej oraz rzeczywistego czasu leczenia w programie lekowym. Obie te niepewności, podobnie jak kolejne ograniczenie, jakim jest udział w rynku poszczególnych leków, zostały uwzględnione w analizie (warianty analizy). Mimo że rozbieżność wyników w zakresie kosztów całkowitych leczenia jest dość znaczna, należy podkreślić, że niezależnie od założeń analizy, wprowadzenie refundacji etanerceptu wiąże się zawsze z oszczędnościami dla płatnika publicznego. Mniej istotnym ograniczeniem analizy jest brak wyróżnienia wyników dla populacji ponownie włączonych do programu lekowego. Ograniczenie wydaje się nieistotne biorąc pod uwagę fakt, że liczebność docelowej populacji była szacowana w oparciu o dane w programie leczenia ZZSK i obejmuje zarówno pacjentów włączanych do leczenia po raz pierwszy, jak i pacjentów włączanych ponownie.

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

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

6 Wnioski

Analiza wykazała istotne oszczędności dla budżetu NFZ związane z pozytywną decyzją refundacyjną dla leku Erelzi®. Szacowane oszczędności wyniosą najprawdopodobniej średnio [REDACTED] odpowiednio w 1. i 2. roku refundacji.

Spis rysunków

Rys. 1. Prognoza trendów liczebności populacji w programie lekowym dla ZZSK. 11

Spis tabel

Tab. 1. Liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana.....	9
Tab. 2. Liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku.	10
Tab. 3. Liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana.	10
Tab. 4. Liczebności populacji kwalifikowanej do leczenia biologicznego we wnioskowanym wskazaniu.	11
Tab. 5. Liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją.	12
Tab. 6. Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji.....	13
Tab. 7. Koszt opakowania etanerceptu (bez RSS).	15
Tab. 8. Koszt opakowania etanerceptu (z RSS).	15
Tab. 9. Koszt opakowania certolizumabu pegol.	17
Tab. 10. Koszt podania leków.	17
Tab. 11. Wycena monitorowania leczenia.....	18
Tab. 12. Wycena kwalifikacji do programu lekowego.	18
Tab. 13. Zestawienie założeń scenariusza obecnego analizy.	20
Tab. 14. Zestawienie założeń wariantów scenariusza nowego.	22
Tab. 15. Zestawienie szacunków aktualnych rocznych kosztów NFZ.	24
Tab. 16. Zestawienie wyników analizy dla wariantu najbardziej prawdopodobnego - bez RSS.	24
Tab. 17. Zestawienie wyników analizy dla wariantu najbardziej prawdopodobnego - z RSS.	25
Tab. 18. Zestawienie wyników analizy dla wariantu minimalnego - bez RSS.	26
Tab. 19. Zestawienie wyników analizy dla wariantu minimalnego - z RSS.	26
Tab. 20. Zestawienie wyników analizy dla wariantu maksymalnego - bez RSS.	27
Tab. 21. Zestawienie wyników analizy dla wariantu maksymalnego - z RSS.	28

Bibliografia

- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 2, 2016 (wersja robocza)
- AWA 202/2014** http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/202/AWA/202_AWA_OT_4351_26_Humira_adalimumab_MZIS_2014.11.06.pdf
- AWA 207/2014** http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/207/AWA/207_AWA_4351_28_RoActemra_RZS_agresywne_06.11.2014.pdf
- AWA 99/2015** http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/099/AWA/099_AWA_OT-4351_30_Humira_luszczycza_2015.09.18.pdf
- AWA 94/2016** http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/094/AWA/094_AWA_OT_4351_13_Cimzia_nr-axSpA_2016.08.11.pdf
- AWA 95/2016** http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/095/AWA/095_AWA_OT.4351.11.2016_Cimzia_LZS_2016.06.10.pdf
- AWA 54/2017** http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/054/AWA/54_AWA_OT_4351_Cosentyx_sekukinumab.pdf
- Bakland 2013** Bakland G, Nossent HC. Epidemiology of spondyloarthritis: a review. *Curr Rheumatol Rep.* 2013 Sep;15(9):351. doi: 10.1007/s11926-013-0351-1. Review.
- Caro 2012** Caro JJ, Briggs AH, Siebert U, et al. Modeling good research practices - overview: A report of the ISPOR-SMDM modeling good research practices task force-1. *Value Health* 2012;15:796-803.
- ChPL Cimzia** Charakterystyka Produktu Leczniczego Cimzia®. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001037/WC500069763.pdf, dostęp online: 2017.10.20.
- ChPL Erelzi** Charakterystyka Produktu Leczniczego Erelzi®. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004192/WC500230142.pdf, dostęp online: 2017.10.19.
- CMA Erelzi** Etanercept (Erelzi®) w leczeniu spondyloartropatii osiowej bez zmian radiologicznych, analiza minimalizacji kosztów, Warszawa 2017.
- Kontny 2014** Kontny E. Nowe aspekty patogenezy spondyloartropatii zapalnych. Część I. Uwarunkowania genetyczne i rola cząsteczek HLA-B27. *Reumatologia* 2014; 52, 2: 105-111. doi: 10.5114/reum.2014.42795.
- Kontrakty NFZ** <http://www.nfz.gov.pl/o-nfz/informator-o-zawartych-umowach/>
- McLeod 2007** McLeod C, Bagust A, Boland A, Dagenais P, Dickson R, Dundar Y et al. Adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of ankylosing spondylitis: a systematic re-view and economic evaluation. *Health Technology Assessment* 2007; Vol. 11: No. 28.
- NFZ Łuszczycza** Protokół nr 21 z posiedzenia Zespołu Koordynacyjnego do Spraw leczenia biologicznego w łuszczycy plackowatej; <http://www.nfz.gov.pl/dla-swiadczeniodawcy/zespoly-koordynujace/luszczycza-plackowata-protokoly,10.html>
- NFZ Reumatologia** Protokoły z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych; <http://www.nfz.gov.pl/dla-swiadczeniodawcy/zespoly-koordynujace/reumatologia-protokoly-z-posiedzen,9.html>
- NFZ Sprawozdanie II/2017** <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-182017iii,6424.html>

Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (DZ. URZ. Min. Zdr. 2017.105); http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia/
Poddubny 2012	Poddubny D, Brandt H, Vahldiek J, et al. The frequency of non-radiographic axial spondyloarthritis in relation to symptom duration in patients referred because of chronic back pain: results from the Berlin early spondyloarthritis clinic. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2012;71:1998-2001.
Reveille 2013	Reveille JD and Weisman MH. The epidemiology of back pain, axial spondyloarthritis and HLA-B27 in the United States. <i>The American Journal of the Medical Science</i> 2013;345(6):431-436.
Rozporządzenie MZ 2012	Rozporządzenie z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Strand 2013	Strand V, Rao SA, Shillington AC, Cifaldi MA, McGuire M, Ruderman EM. Prevalence of axial spondyloarthritis in united states rheumatology practices: Assessment of SpondyloArthritis International Society criteria versus rheumatology expert clinical diagnosis. <i>Arthritis Care Res (Hoboken).</i> 2013 Aug;65(8):1299-306.
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)