

Produkt leczniczy **Cosentyx[®] (sekukinumab)**
w leczeniu chorych na młodzieńcze
idiopatyczne zapalenie stawów
z towarzyszącym zapaleniem przyczepów
ścięgnistych oraz młodzieńcze łuszczycowe
zapalenie stawów
– analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Institut Arcana a Certara Company
ul. Kuklińskiego 17
30-720 Kraków
Tel/Fax. +48 12 26 36 038
www.inar.pl

Kraków, lipiec 2022

SPIS TREŚCI

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY	4
INDEKS SKRÓTÓW	5
STRESZCZENIE	6
1. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA	9
1.1. CEL ANALIZY	9
1.2. WNIOSKOWANE WARUNKI OBJĘCIA REFUNDACJĄ PRODUKTU LECZNICZEGO COSENTYX®	9
1.3. GRUPA LIMITOWA DLA PRODUKTU LECZNICZEGO COSENTYX®	10
1.4. METODYKA I ZAŁOŻENIA	10
1.4.1. Populacja	11
1.4.2. Perspektywa	13
1.4.3. Horyzont czasowy	13
1.4.4. Źródła danych	14
1.4.5. Porównywane scenariusze	14
1.4.6. Forma przedstawienia wyników	14
1.4.7. Dyskontowanie	14
1.4.8. Współczynnik <i>compliance</i>	15
1.4.9. Kalkulator	15
1.5. OSZACOWANIE POPULACJI	16
1.5.1. Obraz kliniczny poszczególnych typów MIZS	16
1.5.2. Dane NFZ dotyczące MIZS	17
Dane epidemiologiczne dotyczące MIZS postaci ERA i MŁZS	20
Dane epidemiologiczne – nieskuteczność DMARDs	21
1.5.3. Populacja pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	23
1.5.4. Populacja docelowa, wskazana we wniosku o refundację	25
1.5.5. Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	30
1.5.6. Oszacowanie liczebności populacji – zestawienie	31
1.6. UDZIAŁY W RYNKU	31
1.6.1. Udziały w rynku – scenariusz „istniejący”	33
1.6.2. Udziały w rynku – scenariusz „nowy”	34
1.6.3. Rozkład populacji z uwzględnieniem udziałów w rynku	35
1.7. KOSZTY I ZUŻYTE ZASOBY	37
1.7.1. Średnie koszty na cykl/pacjenta na podstawie analizy ekonomicznej	38
1.7.2. Zużyte zasoby – opakowania leku Cosentyx®	38
1.8. ZESTAWIENIE PARAMETRÓW I DANYCH WEJŚCIOWYCH	39
1.9. WYNIKI ANALIZY WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA	42
1.9.1. Analiza podstawowa	42
1.9.2. Analiza wrażliwości	44
1.9.3. Aktualne roczne wydatki płatnika publicznego	51
1.9.4. Analiza racjonalizacyjna	51
1.10. OGRANICZENIA I DISKUSJA	51
1.11. ASPEKTY ETYCZNE, SPOŁECZNE, PRAWNE, WPŁYW NA ORGANIZACJĘ UDZIELANIA ŚWIADCZEŃ ZDROWOTNYCH	53

1.12. WYNIKI I WNIOSKI KOŃCOWE	54
2. ZAŁĄCZNIKI	56
2.1. LICZBA OSÓB W POLSCE NA PODSTAWIE DANYCH GUS	56
2.2. WIEK NA POCZĄTKU CHOROBY (Russo 2013 [33])	56
2.3. ZESTAWIENIE WYNIKÓW BADANIA ANKIETOWEGO	57
2.3.1. Populacja niestosująca wcześniej leczenia biologicznego	57
2.3.2. Populacja wcześniej leczona lekami biologicznymi	58
2.3.3. Odsetek pacjentów w programie B.33 którzy mają ERA/MłZS	59
2.3.4. Prognozowany udział sekukinumabu	59
3. PIŚMIENNICTWO	61
4. SPIS TABEL	64
5. SPIS WYKRESÓW I RYSUNKÓW	66

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY

ZLECENIODAWCA/ WNIOSKODAWCA	Novartis Polska Sp. z o.o.	ul. Marynarska 15 02-674 Warszawa
WYKONAWCA	Instytut Arcana a Certara Company	ul. Kuklińskiego 17, 30-720 Kraków tel./fax: +48 12 263 60 38 www.inar.pl
DATA ZAKOŃCZENIA ANALIZY	Lipiec 2022	

AUTORZY - Instytut Arcana

	Koncepcja analizy Oszacowanie populacji Analiza kosztów Kalkulator Kontrola poprawności danych i obliczeń
	Opracowanie dokumentu
	Współtworzenie koncepcji merytorycznej Nadzór merytoryczny
	Współtworzenie koncepcji merytorycznej

EKSPERCI KLINICZNI

Na potrzeby raportu HTA przeprowadzono konsultacje w formie badania ankietowego. W badaniu ankietowym uczestniczyło 3 czołowych ekspertów klinicznych w dziedzinie reumatologii mających doświadczenie w leczeniu młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) w Polsce. Nazwiska ekspertów biorących udział w opracowaniu analizy do wiadomości AOTMiT i ewentualnych innych zainteresowanych urzędów dostępne u Zleceniodawcy (Novartis Polska Sp. z o.o.). Konflikt interesów ekspertów zewnętrznych nieznan.

KONFLIKT INTERESÓW

Raport został sfinansowany przez firmę *Novartis Polska Sp. z o.o.*

Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

INDEKS SKRÓTÓW

ACR	Amerykańskie Kolegium Reumatologiczne (ang. <i>American College of Rheumatology</i>)
ADA	Adalimumab
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
bDMARDs	Biologiczne leki modyfikujące przebieg choroby (ang. <i>biological disease-modifying antirheumatic drugs</i>)
BIA	Analiza wpływu na budżet (ang. <i>budget impact analysis</i>)
cDMARDs	Klasyczne leki modyfikujące przebieg choroby (ang. <i>conventional disease-modifying antirheumatic drugs</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
DMARD	Leki modyfikujące przebieg choroby (ang. <i>disease-modifying antirheumatic drug</i>)
ERA	Zapalenie stawów z zapaleniem przyczepów ścięgien (ang. <i>enthesitis-related arthritis</i>)
ETA	Etanercept
HLA	Ludzkie antygeny leukocytarne (ang. <i>human leukocyte antigens</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
IC	Koszt inkrementalny (ang. <i>incremental cost</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
ILAR	Międzynarodowa Liga Towarzystw Reumatologicznych (ang. <i>International League of Associations for Rheumatology</i>)
kg	Kilogram
mg	Miligram
m.c.	Masa ciała
MIZS	Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (ang. <i>juvenile idiopathic arthritis</i> ; JIA)
MŁZS	Młodzieńcze łuszczycowe zapalenie stawów (ang. <i>juvenile psoriatic arthritis</i> , JPsA)
MTX	Metotreksat
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
msc.	Miesiąc
Op.	Opakowanie
p.c.	Powierzchnia ciała
Pkt.	Punkt
PL	Program Lekowy
RSS	Instrument podziału ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)
r. ż.	Roku życia
SEK	Sekukinumab
TNF-α	Czynnik martwicy nowotworu α (ang. <i>tumor necrosis factor A</i>)
tyg.	Tydzień
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)

STRESZCZENIE

Cel analizy

Celem analizy było oszacowanie skutków finansowych dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w przypadku wprowadzenia finansowania terapii sekukinumabem (produkt leczniczy: Cosentyx®, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/ml, 2 amp.-strz.; 2 wstrz.), w leczeniu chorych z aktywnym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów (MIZS) z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych (ERA, ang. *enthesitis-related arthritis*) oraz aktywnym młodzieńczym łuszczycowym zapaleniem stawów (MŁZS, ang. *juvenile psoriatic arthritis*, JPsA), w wieku lat 6 i starszych, u których nie osiągnięto wystarczającej odpowiedzi na leczenie konwencjonalne, lub którzy nie tolerują leczenia konwencjonalnego, spełniających kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego „Leczenie aktywnej postaci reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (ICD-10: M05, M06, M08)”.

Obecnie terapia sekukinumabem jest finansowana przez płatnika publicznego w ramach czterech programów lekowych: B.35 „Leczenie aktywnej postaci łuszczycowego zapalenia stawów (ŁZS) (ICD-10 L40.5, M07.1, M07.2, M07.3)”; B.36 „Leczenie aktywnej postaci zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M45)”; B.47 „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)”, B.82 „Leczenie pacjentów z aktywną postacią spondyloartropatii (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10: M46.8)” [28].

Analiza została przeprowadzona na zlecenie firmy *Novartis Polska Sp. z o.o.*

Metodyka i założenia

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). Substancje lecznicze stosowane w ramach programów lekowych wydawane są świadczeniobiorcy bezpłatnie, dlatego pominięto perspektywę wspólną (płatnik publiczny + pacjent).

Populację docelową stanowią pacjenci od 6 roku życia z rozpoznaniem:

- a) młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów zgodnie z kryteriami ILAR z obecnością co najmniej 3 stawów obrzękniętych lub z ograniczoną ruchomością i tkliwością oraz co najmniej jednego aktywnego (lub w wywiadzie) zapalenia przyczepów ścięgnistych z nietolerancją lub niezadowalającą odpowiedzią na co najmniej jeden niesteroidowy lek przeciwzapalny stosowany w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez chorego dawce przez okres jednego miesiąca, chyba, że występują przeciwwskazania do jego stosowania oraz nietolerancją lub niezadowalającą odpowiedzią na co najmniej jeden lek modyfikujący przebieg choroby stosowany w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez chorego dawce przez okres dwóch miesięcy, chyba, że występują przeciwwskazania do jego stosowania, albo
- b) zapalenia stawów z zapaleniem przyczepów ścięgnistych zgodnie z kryteriami ILAR z obecnością co najmniej 3 stawów obrzękniętych lub z ograniczoną ruchomością i tkliwością oraz co najmniej jednego aktywnego (lub w wywiadzie) zapalenia przyczepów ścięgnistych z nietolerancją lub niezadowalającą odpowiedzią na co najmniej jeden niesteroidowy lek przeciwzapalny stosowany w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez chorego dawce przez okres jednego miesiąca, chyba, że występują przeciwwskazania do jego stosowania oraz nietolerancją lub niezadowalającą odpowiedzią na co najmniej jeden lek modyfikujący przebieg choroby stosowany w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez chorego dawce przez okres dwóch miesięcy, chyba, że występują przeciwwskazania do jego stosowania.

W analizie wpływu na system ochrony zdrowia porównano skutki dla budżetu refundacyjnego Narodowego Funduszu Zdrowia dwóch scenariuszy sytuacyjnych:

- scenariusza „istniejącego”, zakładającego brak refundacji sekukinumabu (Cosentyx®, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/ml, 2 amp.-strz.; 2 wstrz.) w populacji osób z MIZS z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniętych oraz młodzieńczym łuszczycowym zapaleniem stawów w ramach grupy limitowej 1180.0, Sekukinumab;
- scenariusza „nowego”, w którym od lipca 2023 roku sekukinumab (Cosentyx®, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/ml, 2 amp.-strz.; 2 wstrz.) uzyskuje refundację w ramach proponowanego programu lekowego w populacji osób z MIZS z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniętych oraz młodzieńczym łuszczycowym zapaleniem stawów w ramach grupy limitowej 1180.0, Sekukinumab.

W analizie wpływu na budżet dla każdego z poszczególnych lat horyzontu czasowego oszacowano łączne wydatki płatnika publicznego ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii (sekukinumab) oraz różnicę kosztów całkowitych dla sytuacji odpowiadających założeniom obu analizowanych scenariuszy (koszt inkrementalny).

Wpływ zmian w założeniach analizy na uzyskane wyniki badano w ramach analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy skrajnych.

Wyniki analizy

W przypadku wprowadzenia refundacji sekukinumabu u osób w wieku 6-17 lat w ramach proponowanego programu lekowego, uwzględniając wnioskowany instrument dzielenia ryzyka, roczne wydatki budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza „istniejącego” uległyby [REDAKTOWANE] w pierwszym roku refundacji oraz [REDAKTOWANE] w drugim roku refundacji.

W przypadku wprowadzenia refundacji sekukinumabu u osób w wieku 6-17 lat w ramach proponowanego programu lekowego, nie uwzględniając wnioskowanego instrumentu dzielenia ryzyka, roczne wydatki budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza „istniejącego” uległyby [REDAKTOWANE] w pierwszym roku refundacji oraz [REDAKTOWANE] w drugim roku refundacji.

Wydatki świadczeniodawców związane z koniecznością pokrycia kosztu niewykorzystanego sekukinumabu w okresie 2 lat wyniosą:

- w wariantcie z RSS: [REDAKTOWANE] w pierwszym roku refundacji oraz [REDAKTOWANE] w drugim roku refundacji,
- w wariantcie bez RSS: [REDAKTOWANE] w pierwszym roku refundacji oraz [REDAKTOWANE] w drugim roku refundacji.

Należy zwrócić uwagę, że wydatki świadczeniodawców wyliczono w związku z faktem, że część pacjentów wymaga stosowania dawki 75 mg, a na obecnym etapie wnioskowane jest objęcie refundacją leku w ampułkostrzykawkach o zawartości 150 mg. Wspomniane wydatki nie wystąpią więc, jeżeli w ocenianym horyzoncie czasowym objęte refundacją zostanie opakowanie leku Cosentyx® 75 mg/0,5 ml, dzięki któremu możliwe będzie dostarczenie do pacjenta dokładnie takiej ilości leku jakiej potrzebuje. Wnioskodawca zadeklarował plany złożenia wniosku o objęcie refundacją leku Cosentyx® 75 mg/0,5 ml w momencie jego dostępności w Polsce.

Wnioski końcowe

Aktualny program lekowy B.33 dotyczący leczenia młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów nie zawiera opcji terapeutycznych, tj. refundacji dla postaci ERA i MŁZS. Adalimumab, etanercept i tofacytynib są zarejestrowane do zastosowania w odpowiednio: ERA, ERA/MŁZS (od 12 r.ż.) i MŁZS, nie są jednak finansowane w tych podgrupach chorych. 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 [28]. Zatem pacjenci z MIZS postać ERA i MŁZS nie mają standardowego dostępu do leczenia biologicznego – istnieje w tym zakresie niezaspokojona potrzeba medyczna.

Wprowadzenie refundacji produktu Cosentyx® (150 mg/ml) w ramach proponowanego programu lekowego przyczyni się w sposób zdecydowany do poprawy dostępności leczenia dla pacjentów z ERA i MŁZS. Równocześnie z uwagi na proponowany

Produkt leczniczy Cosentyx® (sekukinumab) w leczeniu chorych na młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych oraz młodzieńcze łuszczycowe zapalenie stawów – analiza wpływu na system ochrony zdrowia

CERTARA[®]

INAR

instrument dzielenia ryzyka wydatki płatnika publicznego na lek w ramach rozpatrywanego programu lekowego w sposób zauważalny zostaną ograniczone, co umożliwi optymalną alokację środków przez płatnika publicznego.

1. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA

1.1. Cel analizy

Analizę wpływu na budżet płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych przeprowadzono w celu oszacowania skutków finansowych dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) objęcia refundacją terapii sekukinumabem:

- produkt leczniczy Cosentyx®, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/ml, 2 amp.-strz.; 2 wstrz.

w leczeniu chorych z aktywnym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów (MIZS) z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych (ERA, ang. *enthesitis-related arthritis*) oraz aktywnym młodzieńczym łuszczycowym zapaleniem stawów (MŁZS, ang. *juvenile psoriatic arthritis*), w wieku lat 6 i starszych, u których nie osiągnięto wystarczającej odpowiedzi na leczenie konwencjonalne, lub którzy nie tolerują leczenia konwencjonalnego, spełniających kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego „Leczenie aktywnej postaci reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (ICD-10: M05, M06, M08)”.

Obecnie terapia sekukinumabem jest finansowana przez płatnika publicznego w ramach czterech programów lekowych: B.35 „Leczenie aktywnej postaci łuszczycowego zapalenia stawów (ŁZS) (ICD-10 L40.5, M07.1, M07.2, M07.3)”; B.36 „Leczenie aktywnej postaci zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M45)”; B.47 „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)”, B.82 „Leczenie pacjentów z aktywną postacią spondyloartropatii (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10: M46.8)” [28].

Analiza została przeprowadzona na zlecenie firmy *Novartis Polska Sp. z o.o.*

1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Cosentyx®

W poniższej tabeli przedstawiono wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Cosentyx®. Prognozowany termin wprowadzenia refundacji ww. produktu w analizowanej populacji to lipiec 2023 roku.

Tabela 1. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Cosentyx® (sekukinumab)

Element informacji o produkcie leczniczym	Wartość / opis składowej
Nazwa handlowa ¹	Cosentyx®
Nazwa międzynarodowa ¹	Sekukinumab
Postać i dawka produktu leczniczego ¹	▪ roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/ml
Zawartość opakowania jednostkowego ¹	▪ roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/ml: 2 amp.-strz.; 2 wstrz.
Wnioskowane wskazanie	Leczenie pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów, spełniających kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego
Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej	Lek dostępny w ramach programu lekowego B.33 „Leczenie aktywnej postaci reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (ICD-10: M05, M06, M08)”
Kategoria odpłatności świadczeniobiorcy ¹	Bezpłatnie ²
Grupa limitowa	Istniejąca grupa limitowa 1180.0, Sekukinumab

Element informacji o produkcie leczniczym	Wartość / opis składowej
Cena zbytu netto ¹ [PLN]	■ [REDAKTOWANE] za opakowanie 150 mg/ml, 2 amp.-strz.; 2 wstrz.
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

¹ Zgodnie z wnioskiem o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Cosentyx®;

² Zgodnie z art. 14 ust. 1 Ustawy o refundacji [36] lek stosowany w ramach programu lekowego kwalifikowany jest do odpłatności bezpłatnie

1.3. Grupa limitowa dla produktu leczniczego Cosentyx®

Zgodnie z art. 15 ust. 2 ustawy refundacyjnej [36] do grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania przy zastosowaniu następujących kryteriów:

- 1) tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane;
- 2) podobnej skuteczności.

Aktualnie terapia sekukinumabem (produkt leczniczy Cosentyx®, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/ml; 2 amp.-strz.; 2 wstrz.) jest finansowana przez płatnika publicznego w ramach czterech programów lekowych (PL) (B.35, B.36, B.47 oraz B.82) – grupa limitowa 1180.0. Zgodnie z proponowanym wskazaniem refundacyjnym sekukinumab będzie stosowany w leczeniu młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (rozszerzenie wskazań refundacyjnych sekukinumabu), podtypy ERA i MŁZS (**w takich wskazaniach nie jest refundowany żaden lek biologiczny**).

Zgodnie z dotychczasowym schematem konstrukcji grup limitowych dla leków stosowanych w programach lekowych (zachowanie jednorodności w odniesieniu do poszczególnych substancji czynnych) preparat Cosentyx® w przypadku refundacji zostanie zakwalifikowany do istniejącej grupy limitowej 1180.0, Sekukinumab. Kwalifikacja sekukinumabu do istniejącej odrębnej grupy limitowej wynika też z art. 15 ust. 2 (żadna substancja o podobnej skuteczności nie jest refundowana w tych samych wskazaniach lub przeznaczeniach), a tym samym szczególne sytuacje przewidziane w art. 15 ust. 3 nie mają zastosowania.

1.4. Metodyka i założenia

Analizę przeprowadzono zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie wymagań minimalnych, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [32] (zwanym dalej *Rozporządzeniem w sprawie wymagań minimalnych*) oraz zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT [3] (zwanymi dalej *Wytycznymi AOTMiT*).

W analizie dla każdego z poszczególnych lat horyzontu czasowego oszacowano wpływ na roczne wydatki płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia) wprowadzenia refundacji sekukinumabu w analizowanej populacji (MIZS ERA i MŁZS). Wpływ zmian w założeniach analizy na uzyskane wyniki badano w ramach analizy wrażliwości

oraz analizy scenariuszy skrajnych. Obliczenia wykonano w arkuszu kalkulacyjnym programu Microsoft® Office Excel, dołączonym do niniejszego dokumentu.

1.4.1. Populacja

Populację docelową stanowią pacjenci od 6 roku życia z rozpoznaniem:

- a) młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów zgodnie z kryteriami ILAR z obecnością co najmniej 3 stawów obrzękniętych lub z ograniczoną ruchomością i tkliwością oraz co najmniej jednego aktywnego (lub w wywiadzie) zapalenia przyczepów ścięgnistych z nietolerancją lub niezadowalającą odpowiedzią na co najmniej jeden niesteroidowy lek przeciwzapalny stosowany w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez chorego dawce przez okres jednego miesiąca, chyba, że występują przeciwwskazania do jego stosowania oraz nietolerancją lub niezadowalającą odpowiedzią na co najmniej jeden lek modyfikujący przebieg choroby stosowany w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez chorego dawce przez okres dwóch miesięcy, chyba, że występują przeciwwskazania do jego stosowania, albo
- b) zapalenia stawów z zapaleniem przyczepów ścięgnistych zgodnie z kryteriami ILAR z obecnością co najmniej 3 stawów obrzękniętych lub z ograniczoną ruchomością i tkliwością oraz co najmniej jednego aktywnego (lub w wywiadzie) zapalenia przyczepów ścięgnistych z nietolerancją lub niezadowalającą odpowiedzią na co najmniej jeden niesteroidowy lek przeciwzapalny stosowany w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez chorego dawce przez okres jednego miesiąca, chyba, że występują przeciwwskazania do jego stosowania oraz nietolerancją lub niezadowalającą odpowiedzią na co najmniej jeden lek modyfikujący przebieg choroby stosowany w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez chorego dawce przez okres dwóch miesięcy, chyba, że występują przeciwwskazania do jego stosowania.

Są to osoby, które obecnie nie są objęte leczeniem w ramach programu lekowego B.33 [28]. W ramach aktualnego programu lekowego B.33 leczeniem objęci są pacjenci od 2 roku życia (do terapii adalimumabem lub tocilizumabem w postaci dożyłnej) albo od 4 roku życia (do terapii etanerceptem), spełniający kryteria rozpoznania:

- wielostawowej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) z co najmniej 5 obrzękniętymi stawami i co najmniej 3 stawami o ograniczonej ruchomości oraz bolesnością, przyspieszonym powyżej normy OB. lub CRP i oceną przez lekarza aktywności choroby na co najmniej 4 w 10-punktowej skali, mimo leczenia dwoma, wymienionymi w programie lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi w obowiązujących dawkach (w tym metotreksatem) przez minimum 3 miesiące każdym, albo
- nielicznostawowej postaci MIZS, rozszerzającej się i przetrwałej ponad 6 miesięcy, przy występujących czynnikach złej prognozy (wg ACR) i z obecnością co najmniej 2 stawów obrzękniętych lub z ograniczoną ruchomością i bolesnością i oceną przez lekarza aktywności choroby na co najmniej 5 w 10-punktowej skali z towarzyszącym bólem, tkliwością lub obiema tymi cechami, mimo leczenia dwoma, wymienionymi w programie lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi w obowiązujących dawkach (w tym metotreksatem) przez minimum 3 miesiące każdym, albo
- MIZS z dominującym zapaleniem błony naczyniowej oka niepoddającym się leczeniu dwoma, wymienionymi w programie lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi w obowiązujących dawkach (w tym metotreksatem) przez minimum 3 miesiące każdym, niezależnie od ilości zajętych stawów.

Ponadto do programu kwalifikują się pacjenci od 2 roku życia (do terapii tocilizumabem w postaci dożyłnej) lub pacjenci od 8 miesiąca życia z masą ciała co najmniej 10 kg (do terapii anakiną), z rozpoznaniem:

- MIZS o początku uogólnionym (rozpoznanie na podstawie kryteriów ILAR z 1997 r.) z dominującymi objawami układowymi, jeżeli mimo stosowania przez co najmniej 2 tygodnie pełnych dawek glikokortykosteroidów (GKS) (doustnie 1-2 mg/kg m.c./dobę, maksymalnie 60 mg/dobę lub metyloprednizolonu 10-30 mg/kg m.c./wlew przez 3 dni i ewentualnie powtarzane przez kolejne tygodnie) utrzymuje się lub wystąpiła ponownie gorączka i utrzymują się układowe objawy wysokiej aktywności choroby, rozumianej jako wartość 5 lub więcej w 10-punktowej skali, wg oceny lekarza, albo
- MIZS o początku uogólnionym (rozpoznanie na podstawie kryteriów ILAR z 1997 r.) z zajęciem co najmniej 5 stawów lub z zajęciem co najmniej 2 stawów i towarzyszącą gorączką powyżej 38°C, jeżeli 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.

Do terapii anakiną kwalifikują się także pacjenci z MIZS o początku uogólnionym, poddani leczeniu co najmniej:

- dwoma inhibitorami TNF alfa oraz tocilizumabem, lub
- tocilizumabem, u których zastosowanie pozostałych leków w programie jest przeciwwskazane, ponieważ:
 - wystąpiła ciężka reakcja uczuleniowa na substancję czynną lub pomocniczą leku, 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 części programu lekowego dotyczącej MIZS).

W tabeli poniżej przedstawiono proponowane kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego dla sekukinumabu w leczeniu MIZS.

Tabela 2. Projekt nowego programu lekowego B.33 – główne kryteria kwalifikacji

Nazwa programu	Główne kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego dla sekukinumabu
Leczenie aktywnej postaci reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (ICD-10: M05, M06, M08*)	<p>Do terapii sekukinumabem kwalifikują się pacjenci od 6 roku życia z rozpoznaniem:</p> <p>a) młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów zgodnie z kryteriami ILAR z obecnością co najmniej 3 stawów obrzękniętych lub z ograniczoną ruchomością i tkliwością oraz co najmniej jednego aktywnego (lub w wywiadzie) zapalenia przyczepów ścięgniętych z nietolerancją lub niezadawalającą odpowiedzią na co najmniej jeden niesteroidowy lek przeciwzapalny stosowany w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez chorego dawce przez okres jednego miesiąca, chyba, że występują przeciwwskazania do jego stosowania oraz nietolerancją lub niezadawalającą odpowiedzią na co najmniej jeden lek modyfikujący przebieg choroby stosowany w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez chorego dawce przez okres dwóch miesięcy, chyba, że występują przeciwwskazania do jego stosowania, albo</p> <p>b) zapalenia stawów z zapaleniem przyczepów ścięgniętych zgodnie z kryteriami ILAR z obecnością co najmniej 3 stawów obrzękniętych lub z ograniczoną ruchomością i tkliwością oraz co najmniej jednego aktywnego (lub w wywiadzie) zapalenia przyczepów ścięgniętych z nietolerancją lub niezadawalającą odpowiedzią na co najmniej jeden niesteroidowy lek przeciwzapalny stosowany w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez chorego dawce przez okres jednego miesiąca, chyba, że występują przeciwwskazania do jego stosowania oraz nietolerancją lub niezadawalającą odpowiedzią na co najmniej jeden lek modyfikujący przebieg choroby stosowany w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez chorego dawce przez okres dwóch miesięcy, chyba, że występują przeciwwskazania do jego stosowania.</p>

Szczegółowy opis ww. programu lekowego znajduje się w analizie problemu decyzyjnego [23].

Szczegółowy opis oszacowania populacji docelowej zamieszczono w rozdziale 1.5.4.

1.4.2. Perspektywa

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). Substancje lecznicze stosowane w ramach programów lekowych wydawane są świadczeniobiorcy bezpłatnie, dlatego pominięto perspektywę wspólną (płatnik publiczny + pacjent). Jedynym kosztem uwzględnionym w analizie, który jest współdzielony przez płatnika publicznego i pacjentów, jest koszt terapii konwencjonalnymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (cDMARDs, ang. *conventional disease-modifying antirheumatic drugs*), niemniej jednak średni koszt ponoszony przez świadczeniobiorcę jest tak niewielki (średnio 1,61 PLN/tydzień), że nie ma znaczącego wpływu na wynik analizy.

Przyjęta perspektywa jest zgodna z *Rozporządzeniem w sprawie wymagań minimalnych* [32].

Dodatkowo, w związku z faktem, że część pacjentów będzie stosować dawkę 75 mg, a na obecnym etapie wnioskowane jest objęcie refundacją leku w ampułkostrzykawkach o zawartości 150 mg, w raporcie przyjęto, że koszt substancji, która pozostanie niewykorzystana będzie ponoszony przez świadczeniodawcę (NFZ ponosi koszt jedynie podanych miligramów substancji). W związku z powyższym dodatkowo w ramach analizy podstawowej przedstawiono koszty sekukinumabu ponoszone przez świadczeniodawcę w horyzoncie 2-letnim. Należy przy tym zwrócić uwagę, że Wnioskodawca zadeklarował plan dostarczenia do Polski opakowań leku Cosentyx® 75mg/0,5 ml, których objęcie refundacją spowoduje możliwość dostarczenia pacjentom opakowań leku zawierających dokładnie tyle substancji ile potrzebują. **W takim przypadku, świadczeniodawca nie będzie ponosić żadnych dodatkowych kosztów w związku z nabyciem sekukinumabu.**

1.4.3. Horyzont czasowy

W analizie wpływu na budżet dokonuje się oceny wpływu danej technologii medycznej na jednoroczny budżet opieki zdrowotnej w okresie kilku lat następujących po wprowadzeniu nowej lub zaprzestaniu finansowania dotychczas refundowanej technologii. Zaleca się stosowanie przedziału czasu wystarczającego do ustalenia równowagi na rynku (tj. osiągnięcia docelowej stabilnej wielkości sprzedaży bądź liczby leczonych pacjentów) lub obejmującego co najmniej pierwsze 2 lata (tj. 24 miesiące) od daty rozpoczęcia finansowania danej technologii medycznej ze środków publicznych [3].

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia wprowadzenia refundacji produktu Cosentyx® w analizowanej populacji docelowej przeprowadzono dla dwuletniego horyzontu czasowego (lata 07.2023-06.2025). Przyjęcie powyższego horyzontu czasowego związane jest z proponowanym terminem rozpoczęcia refundacji produktu leczniczego Cosentyx® oraz jest zgodne z art. 11 ust. 3 pkt. 3 ustawy refundacyjnej (dotyczący wydania pierwszej decyzji administracyjnej o objęciu refundacją na okres 2 lat). Przedział czasowy proponowany w analizie jest wystarczający do osiągnięcia stabilizacji na rynku oraz przedstawienia wydatków płatnika publicznego związanych z poszerzoną refundacją sekukinumabu w ramach programu lekowego.

1.4.4. Źródła danych

W analizie wykorzystano:

- źródła danych populacyjnych: dane epidemiologiczne dotyczące chorobowości i zapadalności na MIZS postaci ERA i MŁZS; dane Narodowego Funduszu Zdrowia dotyczące liczby pacjentów objętych programem lekowym; opinie ekspertów klinicznych (liczba pacjentów kwalifikująca się do proponowanego PL, udziały w rynku leków stosowanych u chorych z ERA i MŁZS);
- źródła danych kosztowych: dane Wnioskodawcy (cena dla produktu leczniczego zawierającego sekukinumab z uwzględnieniem RSS), obwieszczenie Ministra Zdrowia, taryfikatory NFZ, dane NFZ dotyczące średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych.

1.4.5. Porównywane scenariusze

W analizie wpływu na system ochrony zdrowia porównano skutki dla budżetu refundacyjnego Narodowego Funduszu Zdrowia dwóch scenariuszy sytuacyjnych:

- scenariusza „istniejącego”, zakładającego brak refundacji sekukinumabu (Cosentyx®, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/ml, 2 amp.-strz.; 2 wstrz.) w populacji osób z MIZS z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych oraz młodzieńczym łuszczycowym zapaleniem stawów w ramach grupy limitowej 1180.0, Sekukinumab;
- scenariusza „nowego”, w którym od lipca 2023 roku sekukinumab (Cosentyx®, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/ml, 2 amp.-strz.; 2 wstrz.) uzyskuje refundację w ramach proponowanego programu lekowego w populacji osób z MIZS z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych oraz młodzieńczym łuszczycowym zapaleniem stawów w ramach grupy limitowej 1180.0, Sekukinumab.

1.4.6. Forma przedstawienia wyników

Dla każdego z poszczególnych lat horyzontu czasowego przedstawiono najbardziej prawdopodobną różnicę pomiędzy kosztem scenariusza „nowego” i kosztem scenariusza „istniejącego”, tj. koszt inkrementalny (IC, ang. *incremental cost*). W kosztach scenariuszy oraz w koszcie inkrementalnym wyszczególniono składową wydatków stanowiących refundację ceny wnioskowanej technologii. Wyniki przedstawiono z perspektywy płatnika publicznego za świadczenia zdrowotne (Narodowy Fundusz Zdrowia).

Wpływ zmian w założeniach analizy na uzyskane wyniki badano w ramach analizy wrażliwości, w tym scenariuszy minimalnego i maksymalnego (przyjęte założenia zaprezentowano w rozdziale 1.9.2).

1.4.7. Dyskontowanie

W analizie wpływu na system ochrony zdrowia nie przeprowadzono dyskontowania kosztów, ponieważ ten typ analizy przedstawia przepływ środków finansowych w czasie, wobec czego dyskontowanie nie jest wymagane [3].

1.4.8. Współczynnik *compliance*

W analizie przyjęto współczynnik *compliance* na poziomie 100%, co oznacza pełne stosowanie się pacjentów do wskazań terapii. Biorąc pod uwagę schemat dawkowania sekukinumabu w MIZS (w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4., a następnie co miesiąc) oraz fakt, że lek Cosentyx® należy stosować w ramach PL, który jest odpowiednio monitorowany, nie ma podstaw by twierdzić, że współczynnik ten jest znacząco niższy.

1.4.9. Kalkulator

Dokument elektroniczny *Cosentyx_MIZS_AE_BIA.xlsm* umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania w niniejszej analizie, zwany kalkulatorem, został wykonany w arkuszu kalkulacyjnym Excel należącym do pakietu *Microsoft® Office*.

W kalkulatorze nie zastosowano zaokrągleń, natomiast w dokumencie Word przedstawiono wartości zaokrąglone (z zaokrągleniami do wyświetlanej dokładności).

1.5. Oszacowanie populacji

1.5.1. Obraz kliniczny poszczególnych typów MIZS

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS) to przewlekła, heterogenna grupa autoimmunologiczno-zapalnych, układowych chorób tkanki łącznej, ujawniających się w wieku dziecięcym. Objawy w postaci bolesności i obrzęku stawów, długotrwałej gorączki, nawracających wysypek skórnych czy zapalenia błon surowiczych, pozwalające na rozpoznanie choroby, występują u dziecka przez co najmniej 6 tygodni [1, 14].

Z uwagi na niejednorodność obrazu klinicznego choroby, obserwowanego w czasie wspomnianych wyżej sześciu pierwszych tygodni trwania schorzenia oraz odmienności w wynikach laboratoryjnych badań diagnostycznych, Międzynarodowa Liga Towarzystw Reumatologicznych (ILAR, ang. *International League of Associations for Rheumatology*), wyróżniła sześć, scharakteryzowanych w tabeli poniżej, typów klinicznych omawianej patologii.

Tabela 3. Obraz kliniczny poszczególnych typów MIZS

Typ MIZS	Objawy zawarte w definicji wg ILAR	Charakterystyka objawów zawartych w definicji ILAR i objawów towarzyszących
Zapalenie stawów o początku uogólnionym	Zapalenie jednego lub więcej stawów z towarzyszącą gorączką trwającą co najmniej 2 tygodnie (codziennie przez co najmniej 3 kolejne dni) oraz występowanie co najmniej jednego z wymienionych objawów: <ul style="list-style-type: none"> nawracające wysypki skórne, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych, powiększenie wątroby i/lub śledziony, zapalenie błony surowiczej 	<ul style="list-style-type: none"> symetryczne zapalenie stawów (najczęściej stawy biodrowe, nadgarstkowe, odcinek szyjny kręgosłupa), bóle stawów i tkliwość mięśni; gorączka wynosząca co najmniej 39°C pojawiająca się jedno- lub dwukrotnie w ciągu dnia, z towarzyszącymi dreszczami; wysypka o barwie łososiowej zlokalizowana na tułowiu i twarzy towarzysząca gorączce, ustępująca wraz z obniżeniem temperatury ciała; zapalenie osierdzia przebiegające z dusznością i bólem w klatce piersiowej, rzadziej zapalenie opłucnej lub otrzewnej
Zapalenie stawów o początku nielicznostawowym	<ul style="list-style-type: none"> postać przetrwała - zapalenie obejmujące mniej niż 4 stawy (w pierwszych 6 miesiącach trwania choroby); postać rozszerzająca się - zapalenie obejmujące więcej niż 4 stawy (w pierwszych 6 miesiącach trwania choroby) 	<ul style="list-style-type: none"> zapalenie dużych stawów, tj. kolanowego, łokciowego, skokowego, niesymetryczne wraz z obrzękiem i zaburzeniem ruchomości; rzadkie stany podgorączkowe
Zapalenie stawów o początku wielostawowym RF(+)	<ul style="list-style-type: none"> Zapalenie obejmujące 5 lub więcej stawów (w pierwszych 6 miesiącach trwania choroby) 	<ul style="list-style-type: none"> symetryczne zapalenie stawów rąk oraz stóp; deformacje struktur stawowych pod postacią „palców butonierkowatych” lub „łabędzich szyjek” wynikające z przykurczu lub przeprostu stawów palców; guzki reumatoidalne zlokalizowane na przedramieniu lub rękach; zmiany pozastawowe: zapalenie naczyń skóry, gorączka, krwawienia z przewodu pokarmowego, nefropatia, zawał serca, wady zastawkowe

Typ MIZS	Objawy zawarte w definicji wg ILAR	Charakterystyka objawów zawartych w definicji ILAR i objawów towarzyszących
Zapalenie stawów o początku wielostawowym RF(-)	<ul style="list-style-type: none"> Zapalenie obejmujące 5 lub więcej stawów (w pierwszych 6 miesiącach trwania choroby) 	<ul style="list-style-type: none"> asymetryczne zapalenie stawów z towarzyszącym bólem i obrzękiem, najczęściej dotyczące stawu kolanowego, nadgarstka, łokciowego, skokowego; zapalenie błony maziowej stawów; przykurcz zgięciowy, sztywność stawów; objawy pozastawowe: osłabienie, stany podgorączkowe, utraty masy ciała
Łuszczykowe zapalenie stawów	<p>Zapalenie stawów z towarzyszącą łuszczycą lub zapalenie stawów wraz z obecnością co najmniej dwóch towarzyszących objawów:</p> <ul style="list-style-type: none"> zapalenie palców (dactylitis), onycholiza (zmiany łuszczykowe na paznokciach), występowanie łuszczyki u krewnego pierwszego stopnia. 	<ul style="list-style-type: none"> zapalenie stawów kolanowych, skokowych, palców rąk, śródstopia, biodrowych, krzyżowo-biodrowych, zapalenie palców rąk oraz stóp pod postacią „palców kiełbaskowatych”, zmiany skórne pod postacią łuszczyki pospolitej zlokalizowane najczęściej na paznokciach w formie bruzd, zażółceń lub zagłębień („objaw naparstka”), objawy pozastawowe: zapalenie aorty, osierdzia, wady zastawkowe, choroba śródmiąższowa płuc
Zapalenie stawów z zapaleniem przyczepów ścięgien	<p>Zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgien lub zapalenie stawów wraz z obecnością co najmniej dwóch towarzyszących objawów:</p> <ul style="list-style-type: none"> ból stawów krzyżowo-biodrowych lub zapalny ból okolicy lędźwiowo-krzyżowej trwający obecnie lub stwierdzony w przeszłości, obecność antygenu HLA-B27, początek zapalenia stawów u chłopców po 6 roku życia, ostre zapalenie błony naczyniowej oka, występowanie u krewnego pierwszego stopnia zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, zapalenia stawów z zapaleniem przyczepów ścięgien, zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych z zapalną chorobą jelit, objawu Reitera lub ostrego zapalenia błony naczyniowej oka. 	<ul style="list-style-type: none"> zapalenie przyczepów ścięgien obejmujące połączenie ścięgna Achillesa z kością piętową, rozcięgno podeszwy, śródstopie, przyczepy ścięgna miednicy lub kręgosłupa lędźwiowego z towarzyszącym obrzękiem i tkliwością; zapalenie stawów dotyczące głównie bioder lub innych stawów dolnej części ciała

Wnioskowane wskazanie dotyczy młodzieńczego łuszczykowego zapalenia stawów oraz zapalenia stawów z zapaleniem przyczepów ścięgien i dla tych subpopulacji poszukiwano danych epidemiologicznych.

1.5.2. Dane NFZ dotyczące MIZS

Liczby pacjentów (unikalne, niepowtarzające się identyfikatory pacjenta) z rozpoznaniem wg ICD-10: M08 Młodzieńcze zapalenie stawów z rozszerzeniami (określonym jako rozpoznanie główne) w latach 2014-2017 zaczerpnięto z analizy weryfikacyjnej dla golilumabu (nr OT.4331.9.2018) [2].

Tabela 4. Dane NFZ dotyczące liczby pacjentów z MIZS w latach 2014-2017

Rok	Liczba pacjentów
2014	11 082
2015	11 134
2016	11 471
2017	11 027

Wg danych NFZ liczba pacjentów z MIZS w latach 2014-2017 znajdowała się na stabilnym poziomie około 11,1 tys. osób. Przeprowadzona prognoza na podstawie powyższych wartości wskazuje, że w kolejnych latach liczebność populacji może oscylować w granicach 11,2 tys. osób.

Tabela 5. Prognoza liczebności pacjentów z MIZS na podstawie danych NFZ z lat 2014-2017

Rok	Liniowa	Logarytmiczna	Potęgową	Wykładniczą
2018	11 222	11 239	11 236	11 220
2019	11 239	11 253	11 249	11 237
2020	11 256	11 264	11 261	11 254
2021	11 274	11 274	11 270	11 270
2022	11 291	11 283	11 279	11 287

Dane epidemiologiczne dotyczące MIZS

MIZS jest najczęściej rozpoznawaną przewlekłą artropatią dzieci i młodzieży, ujawniającą się częściej u dziewczynek w stosunku do występowania u chłopców. Wyjątek stanowi postać choroby przebiegająca z zapaleniem przyczepów ścięgien, która około trzy razy częściej rozpoznawana jest u przedstawicieli płci męskiej. Wspomniana predyspozycja dziewczynek wynika prawdopodobnie z pobudzającego wpływu estrogenów na układ immunologiczny, którego hiperaktywność leży u podstaw rozwoju MIZS. Zachorowalność na MIZS zależy również od uwarunkowań etnicznych, środowiskowych oraz klimatycznych [14].

Dane epidemiologiczne dotyczące występowania MIZS są niejednorodne i często odmienne, jednak przyjmuje się, że częstość występowania omawianej artropatii waha się od około 4 do 14 zachorowań na 100 tysięcy dzieci ogólnoswiatowej populacji (brak jest danych specyficznych dla Polski). Występujące różnice w danych epidemiologicznych wynikają prawdopodobnie z niejednorodnych definicji i kryteriów rozpoznania artropatii stosowanych w różnych rejonach świata oraz ekspozycji dzieci predysponowanych genetycznie na odmienne wpływy czynników środowiskowych [14].

Celem oszacowania wielkości populacji docelowej przeprowadzono wyszukiwanie danych literaturowych na temat zapadalności na MIZS. W tabeli poniżej przedstawiono zidentyfikowane dane dotyczące zapadalności na MIZS dla czterech krajów europejskich (Dania, Hiszpania, Polska, Wielka Brytania) oraz Stanów Zjednoczonych.

Tabela 6. Dane dotyczące zapadalności na MIZS

Kraj	Okres badania	Zapadalność	Źródło danych
Polska	b.d.	5-6/100 tys. dzieci	Dąbkowska 2019 [14]
Wielka Brytania	2000-2018	5,6/100 tys. osób (do 16 r.ż.)	Costello 2022 [13]
Hiszpania	2004-2006	7/100 tys. dzieci	Modesto 2010 [26]
Stany Zjednoczone	1996-2009	12/100 tys. osobo-lat (do 15 r.ż. włącznie)	Harrold 2013 [19]
Dania	1992-2002	24/100 tys. osobo-lat (do 16 r.ż.)	Cardoso 2021 [6]

Z powyższych danych wynika, że zapadalność na MIZS waha się w granicach od 5-24/100 000 dzieci. Obliczona średnia zapadalność wynosi ok. 12/100 000 dzieci¹. Wartość ta znajduje się najbliżej wyników podawanych w publikacji *Harrod 2013*. M. in. w związku z powyższym w wariantcie podstawowym uwzględniono dane właśnie z tej publikacji.

W celu określenia, która z przedstawionych wielkości jest najbliższa w odniesieniu do danych NFZ przeprowadzono kalkulacje w wykorzystaniem rozkładu wieku chorych w momencie rozpoznania choroby (szczegóły przedstawiono w załączniku 2.1 oraz kalkulatorze dołączonym do opracowania, arkusz „Populacja”).

W tabelach poniżej przedstawiono kalkulacje dotyczące liczby nowych przypadków MIZS oraz chorobowość wyznaczoną w oparciu o skumulowaną zapadalność na MIZS.

Tabela 7. Liczba nowych przypadków MIZS w zależności od wieku - kalkulacje

Parametr	<i>Dąbkowska 2019</i> [14]	n.d. (przykład)	<i>Harrod 2013</i> [19]	n.d. (przykład)	n.d. (przykład)	<i>Cardoso 2021</i> [6]
Zapadalność*	5,5	8,8	12,0	16,0	20,0	24,0
Liczba nowych przypadków MIZS [^]	382	608	834	1 112	1 389	1 667
Wiek	Liczba nowych przypadków w zależności od wieku					
0	30	48	66	88	110	133
1	49	78	108	143	179	215
2	51	81	112	149	186	223
3	47	75	103	137	171	205
4	41	65	89	119	149	179
5	34	55	75	100	125	150
6	28	45	62	82	103	124
7	23	37	50	67	83	100
8	18	29	40	53	67	80
9	15	23	32	42	53	64
10	11	18	25	33	42	50
11	9	14	20	26	33	39
12	7	11	15	20	25	30
13	5	9	12	16	20	24
14	4	7	9	12	15	18
15	3	5	7	9	12	14
16	2	4	5	7	9	11
17	2	3	4	6	7	8

*zapadalność określona na 100 000 dzieci; [^]zapadalność x liczebność populacji/100 000; wielkość populacji osób w wieku 0-17 lat to 6 947 232 wg danych Głównego Urzędu Statystycznego (szczegóły przedstawiono w załączniku 2.1)

W tabeli poniżej przedstawiono skumulowaną zapadalność na MIZS uwzględniającą wiek chorych na podstawie publikacji *Russo 2013* [33], która posłużyła do określenia chorobowości na MIZS.

¹ $(5,5+7+12+24)/4 = 12,13$ – ze względu na fakt, że dane z publikacji *Costello 2022* i *Dąbkowska 2019* są podobne w obliczeniach wykorzystano tylko wartość z publikacji *Dąbkowska 2019*, która jest źródłem z populacji polskiej. Średnia bez pominięcia żadnego ze źródeł danych wynosi 10,82, zastosowano więc podejście konserwatywne.

Tabela 8. Skumulowana zapadalność na MIZS uwzględniająca wiek chorych (chorobowość) - kalkulacje

Prarametr	Dąbkowska 2019 [14]	n.d. (przykład)	Harrold 2013 [19]	n.d. (przykład)	n.d. (przykład)	Cardoso 2021 [6]
Chorobowość	5 094	8 104	11 115	14 819	18 524	22 229
Wiek pacjenta	Liczba pacjentów ogółem (MIZS)					
0	30	48	66	88	110	133
1	80	127	174	232	290	348
2	131	208	285	381	476	571
3	178	283	388	518	647	776
4	219	348	477	637	796	955
5	253	403	553	737	921	1 105
6	282	448	614	819	1 024	1 229
7	305	485	665	886	1 108	1 329
8	323	514	705	939	1 174	1 409
9	337	537	736	982	1 227	1 473
10	349	555	761	1 015	1 269	1 523
11	358	569	781	1 041	1 302	1 562
12	365	581	796	1 062	1 327	1 592
13	370	589	808	1 077	1 347	1 616
14	375	596	817	1 089	1 362	1 634
15	378	601	824	1 099	1 374	1 648
16	380	605	830	1 106	1 383	1 659
17	382	608	834	1 112	1 389	1 667

Biorąc pod uwagę dane NFZ dotyczące liczby chorych z MIZS, która kształtuje się na poziomie 11,1-11,2 tys. osób oraz powyższe kalkulacje, chorobowość wyznaczona na podstawie zapadalności na poziomie 12/100 tys. osób przedstawionej w publikacji *Harrold 2013* [19] wynosząca 11 115 jest najbardziej zbliżona do danych NFZ. Pozostałe z testowanych wartości dają wyniki nieprzystające do wartości raportowanych przez NFZ. Zapadalność na poziomie 12/100 tys. osób jest także zbliżona do średniej wartości zapadalności wyliczonej na podstawie odnalezionych danych epidemiologicznych. Z tego względu przyjęto, że wielkość populacji oszacowanej na podstawie publikacji *Harrold 2013* [19] reprezentuje liczbę chorych na MIZS w Polsce.

Dane epidemiologiczne dotyczące MIZS postaci ERA i MŁZS

Istnieją znaczne różnice w danych epidemiologicznych dotyczących postaci ERA i MŁZS, które można przypisać różnicom w kryteriach diagnostycznych stosowanych w dużych badaniach populacyjnych [12]. Rozbieżności te mogą również wynikać z różnic w częstości występowania i rozpowszechnieniu MIZS wśród różnych grup etnicznych. W obserwacyjnym badaniu kohortowym *Consolaro 2019* [12], do którego włączono 9 081 pacjentów z MIZS ze 130 ośrodków na całym świecie pogrupowanych w osiem obszarów geograficznych odnotowano, że najwyższy odsetek ERA i MŁZS w ogólnej populacji MIZS występuje odpowiednio w Azji Południowo-Wschodniej i Ameryce Północnej.

W tabeli poniżej przedstawione dane dotyczące częstości występowania ERA i MŁZS, które zostały zidentyfikowane dla czterech krajów europejskich (w tym Polski) oraz Stanów Zjednoczonych. Szczegółowe informacje znajdują się w kalkulatorze dołączonym do analizy.

Tabela 9. Częstość występowania ERA i MŁZS wśród chorych z MIZS

Publikacja	Kraj	Populacja (N)	ERA	MŁZS
Canovas 2020 [5]	Wielka Brytania, Stany Zjednoczone, Austria	3 216	8%	6%
Jones 2020 [21]	Wielka Brytania	297	6%	4%
Listing 2018 [22]	Niemcy	953	10%	4%
Milatz 2019 [24]	Niemcy	5 879	18%	6%
Shoop 2021 [34]	Wielka Brytania	1 184	6%	7%
Żuber 2015 [40]	Polska	461	13%	2%
	Razem	11 990	13%	6%

Na podstawie powyższych danych częstość występowania ERA waha się w granicach od 6-18%, natomiast MŁZS 2-7%. Obliczona średnia częstość występowania ERA i MŁZS ważona liczebnością populacji w zidentyfikowanych badaniach wynosi odpowiednio 13% oraz 6%.

Dane epidemiologiczne – nieskuteczność DMARDs

Zgodnie z wnioskowanym wskazaniem sekukinumab ma być stosowany u chorych z ERA i MŁZS, z nietolerancją lub niezadowalającą odpowiedzią na co najmniej jeden lek modyfikujący przebieg choroby². Do leków modyfikujących przebieg choroby zaliczamy konwencjonalne DMARDs, takie jak metotreksat, sulfasalazyna, cyklosporyna (cDMARDs) oraz biologiczne leki modyfikujące przebieg choroby, tj. etanercept, adalimumab (bDMARDs).

➤ Nieskuteczność cDMARDs

W zidentyfikowanym jednośrodkowym, retrospektywnym badaniu Żuber 2015 [40] przeprowadzonym wśród chorych z populacji polskiej, u których zdiagnozowano MIZS między 2007 a 2012 r. w Szpitalu Specjalistycznym im. Ludwika Rydygiera w Krakowie przedstawiono wartości dotyczące nieskuteczności terapii konwencjonalnych DMARDs. U 84% (N=383) chorych wykonano badanie obecności antygenu HLA-B27 we krwi. W publikacji Żuber 2015 podano podział chorych w zależności od typów MIZS. Nieskuteczność terapii cDMARD była częstsza u pacjentów HLA-B27-dodatnich (odpowiednio 23,1% vs 15,2%).

² Zgodnie z proponowanymi kryteriami włączenia do programu lekowego pacjenci również muszą nie odpowiadać na lub nie tolerować co najmniej jednego niesteroidowego leku przeciwzapalnego (NLPZ). Ponieważ NLPZ są stosowane we wcześniejszej linii leczenia MIZS w niniejszej analizie założono, że nieskuteczność NLPZ jest stwierdzona u wszystkich chorych z nieskutecznością konwencjonalnym leków modyfikujących przebieg choroby.

Tabela 10. Nieskuteczność cDMARDs na podstawie badania Żuber 2015 [40]

Parametr	Liczba chorych z nieskutecznością cDMARDs	Populacja (N)	Nieskuteczność cDMARDs	Liczba chorych z ERA	Liczba chorych z MŁZS
HLA-B27+	24	104	23%	44	4
HLA-B27-*	42	279	15%	18	4
Razem	66	383	17%	21%	19%

*wszyscy, u których wykonano HLA-B27 minus chorzy z pozytywnym wynikiem badania HLA-B27

Na podstawie badania Żuber 2015 [40] skalkulowano, że nieskuteczność cDMARDs występuje u 21% chorych z ERA oraz u 19% chorych z MŁZS.

➤ Nieskuteczność bDMARDs

Nieskuteczność terapii biologicznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (etanercept, adalimumab) określono na podstawie badania *Burgos-Vargas 2015* [4] oraz *Horneff 2013* [20].

Badanie *Burgos-Vargas 2015* [4] to wieloośrodkowe, randomizowane badanie III fazy z podwójnie ślełą próbą u pacjentów w wieku ≥ 6 do <18 lat z ERA leczonych adalimumabem przez 12 tygodni, a następnie do 192 tygodni. U 71% pacjentów leczonych adalimumabem uzyskano poprawę ACR 30 (ang. *American College of Rheumatology*). Z powyższego wynika, że u 29% chorych leczenie było nieskuteczne. Ponieważ adalimumab nie ma zarejestrowanego wskazania dla postaci MŁZS [9] założono, że nieskuteczność terapii w tej grupie będzie taka jak dla chorych z ERA.

Nieskuteczność terapii etanerceptem określono na podstawie badania *Horneff 2013* [20], otwartego, wieloośrodkowego badania fazy 3b, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania etanerceptu (ETN) u pacjentów pediatrycznych m.in. z zapaleniem stawów związanym z zapaleniem przyczepów ścięgniastych (ERA) oraz młodzieńczym łuszczycowym zapaleniem stawów (MŁZS). Odpowiedź na leczenie definiowana jako ACR 30 została osiągnięta u 83,3% chorych z ERA oraz 93,1% chorych z MŁZS.

W tabeli poniżej przedstawiono zidentyfikowane wartości.

Tabela 11. Nieskuteczność bDMARDs (ADA, ETA) na podstawie [4, 20]

bDMARDs	Odsetek chorych z nieskutecznością bDMARDs		Źródła danych
	ERA	MŁZS	
Adalimumab	29%	29%	<i>Burgos-Vargas 2015</i> [4]
Etanercept	16,7%	6,9%	<i>Horneff 2013</i> [20]

W celu określenia średniego odsetka chorych z nieskutecznością bDMARDs wykorzystano opinię ekspertów klinicznych, dotyczącą udziałów leków z grupy bDMARDs (szczegóły dotyczące udzielonych odpowiedzi zamieszczono w kalkulatorze dołączonym do analizy, arkusz „Ankieta”, zestawienie wykorzystanych danych zamieszczono również w załączniku 2.3.1, Tabela 47). Bazując na odsetkach wskazanych przez ekspertów skalkulowano udział adalimumab w grupie chorych z ERA [] oraz MŁZS []. Udział etanerceptu stanowił będzie dopełnienie do 100%. Następnie skalkulowano ogólny odsetek nieskuteczności bDMARDs.

Tabela 12. Ogólny odsetek nieskuteczności bDMARDs

bDMARDs	Odsetek chorych z nieskutecznością bDMARDs		Rozkład udziałów		Nieskuteczność bDMARD
	ERA	MŁZS	ERA	MŁZS	
Adalimumab	29%	29%	■	■	■
Etanercept	16,70%	6,90%	■	■	■

*stanowi dopełnienie do 100%

Na podstawie powyższych danych oszacowano, że nieskuteczność bDMARDs występuje u ■ chorych.

1.5.3. Populacja pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Cosentyx® (ChPL) jest on wskazany w leczeniu [7]:

- łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych spełniających kryteria rozpoczęcia leczenia ogólnego;
- łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dzieci i młodzieży w wieku od 6 lat, spełniających kryteria do wdrożenia leczenia ogólnego;
- aktywnej postaci łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych pacjentów, u których odpowiedź na wcześniejsze leczenie lekami modyfikującymi przebieg choroby (DMARD) jest niewystarczająca;
- aktywnej postaci zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa u osób dorosłych, u których odpowiedź na leczenie konwencjonalne była niewystarczająca;
- aktywnej postaci spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK z obiektywnymi objawami zapalenia, na które wskazuje zwiększone stężenie białka C-reaktywnego (CRP) i/lub wynik badania metodą rezonansu magnetycznego (MRI) u osób dorosłych z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ);
- aktywnego zapalenia stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych u pacjentów w wieku 6 lat i starszych, u których nie osiągnięto wystarczającej odpowiedzi na leczenie konwencjonalne, lub którzy nie tolerują leczenia konwencjonalnego;
- aktywnego młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 6 lat i starszych, u których nie osiągnięto wystarczającej odpowiedzi na leczenie konwencjonalne, lub którzy nie tolerują leczenia konwencjonalnego.

Wielkość populacji, w której wnioskowana technologia może być zastosowana określono na podstawie najbardziej aktualnych danych NFZ z 2021 r. [27] dotyczących liczby osób aktywnie leczonych w ramach programów lekowych dotyczących leczenia łuszczycy plackowatej (program lekowy B.47 Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej), łuszczycowego zapalenia stawów (program lekowy B.35 Leczenie aktywnej postaci łuszczycowego zapalenia stawów (ŁZS)), zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (program lekowy B.36 Leczenie aktywnej postaci zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK)) oraz aktywnej postaci spondyloartropatii (program lekowy B.82 Leczenie pacjentów z ciężką, aktywną postacią spondyloartropatii (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK).

Dane NFZ stanowią najlepsze dostępne źródło informacji na temat rzeczywistej populacji stosującej leczenie biologiczne, ponadto przedstawiają realne liczby pacjentów faktycznie leczonych.

W tabeli poniżej przedstawiono łączną liczbę pacjentów leczonych aktywnie w ramach programów lekowych B.35, B.36, B.47 oraz B.82 na podstawie najbardziej aktualnych danych NFZ dla pełnego roku (2021 r.) [27].

Tabela 13. Liczba pacjentów leczonych aktywnie w ramach programów lekowych B.35, B.36, B.47 oraz B.82 wg danych NFZ w 2021 r. [27]

Nazwa programu lekowego	Liczba pacjentów*
B.35 Leczenie aktywnej postaci łuszczycowego zapalenia stawów (ŁZS)	3 329
B.36 Leczenie aktywnej postaci zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK)	4 746
B.47 Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej	2 156
B.82 Leczenie pacjentów z ciężką, aktywną postacią spondyloartropatii (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK	469
łącznie	10 700

*narastająco od początku roku do końca II półrocza 2021 roku

Szacowana liczebność populacji pacjentów z ŁZS, ZZSK, łuszczycą oraz spondyloartropatią, u których wnioskowana technologia może być zastosowana wynosi **10 700** osób.

Aktualnie pacjenci z ERA i MŁZS nie są objęci leczeniem w ramach programu B.33 „Leczenie aktywnej postaci reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów”. Z tego względu liczbę pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana skalkulowano na podstawie danych epidemiologicznych przedstawionych powyżej (rozdział 1.5).

Tabela 14. Liczba pacjentów z MIZS, u których wnioskowana technologia może być zastosowana

Parametr	Wartość		Źródła danych
Liczba chorych z MIZS	11 115		Tabela 8
	ERA	MŁZS	
Częstość występowania ERA i MŁZS	13%	6%	Tabela 9
Liczba chorych z ERA i MŁZS	1 442	632	Kalkulacja*
Nieskuteczność cDMARDs	21%	19%	Tabela 10
Liczba chorych z ERA i MŁZS z nieskutecznością cDMARDs	299	121	Kalkulacja*
Wiek 6+ lat	100%^	83%#	Kalkulacja*
Liczba chorych w wieku 6+ z ERA i MŁZS z nieskutecznością cDMARDs	299	99	Kalkulacja*
Liczba pacjentów z MIZS, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	399		Kalkulacja*

*szczegóły kalkulacji przedstawiono w kalkulatorze dołączonym do analizy (arkusz „Populacja”); ^ założenie na podstawie definicji ERA (wszystkie dzieci są w wieku 6+); # na podstawie przeprowadzonych kalkulacji przedstawionych w Tabeli 8

Łączna populacja pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana wynosi **11 099** chorych (10 700 + 399).

1.5.4. Populacja docelowa, wskazana we wniosku o refundację

Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym dla sekukinumabu populację docelową stanowią pacjenci od 6 roku życia z rozpoznaniem:

- młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów zgodnie z kryteriami ILAR z obecnością co najmniej 3 stawów obrzękniętych lub z ograniczoną ruchomością i tkliwością oraz co najmniej jednego aktywnego (lub w wywiadzie) zapalenia przyczepów ścięgniastych z nietolerancją lub niezadowalającą odpowiedzią na co najmniej jeden niesteroidowy lek przeciwzapalny stosowany w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez chorego dawce przez okres jednego miesiąca, chyba, że występują przeciwwskazania do jego stosowania oraz nietolerancją lub niezadowalającą odpowiedzią na co najmniej jeden lek modyfikujący przebieg choroby stosowany w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez chorego dawce przez okres dwóch miesięcy, chyba, że występują przeciwwskazania do jego stosowania, albo
- zapalenia stawów z zapaleniem przyczepów ścięgniastych zgodnie z kryteriami ILAR z obecnością co najmniej 3 stawów obrzękniętych lub z ograniczoną ruchomością i tkliwością oraz co najmniej jednego aktywnego (lub w wywiadzie) zapalenia przyczepów ścięgniastych z nietolerancją lub niezadowalającą odpowiedzią na co najmniej jeden niesteroidowy lek przeciwzapalny stosowany w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez chorego dawce przez okres jednego miesiąca, chyba, że występują przeciwwskazania do jego stosowania oraz nietolerancją lub niezadowalającą odpowiedzią na co najmniej jeden lek modyfikujący przebieg choroby stosowany w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez chorego dawce przez okres dwóch miesięcy, chyba, że występują przeciwwskazania do jego stosowania.

Definicja populacji docelowej została przyjęta zgodnie z projektem proponowanego programu lekowego [30] (i odpowiada ściśle kryteriom włączenia do badania rejestracyjnego JUNIPERA). Wnioskowane wskazanie refundacyjne dla produktu leczniczego Cosentyx® zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym [7]. Populacja docelowa, wskazana we wniosku jest zatem zawężona w stosunku do populacji wyznaczonej w poprzednim rozdziale zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Cosentyx® [7].

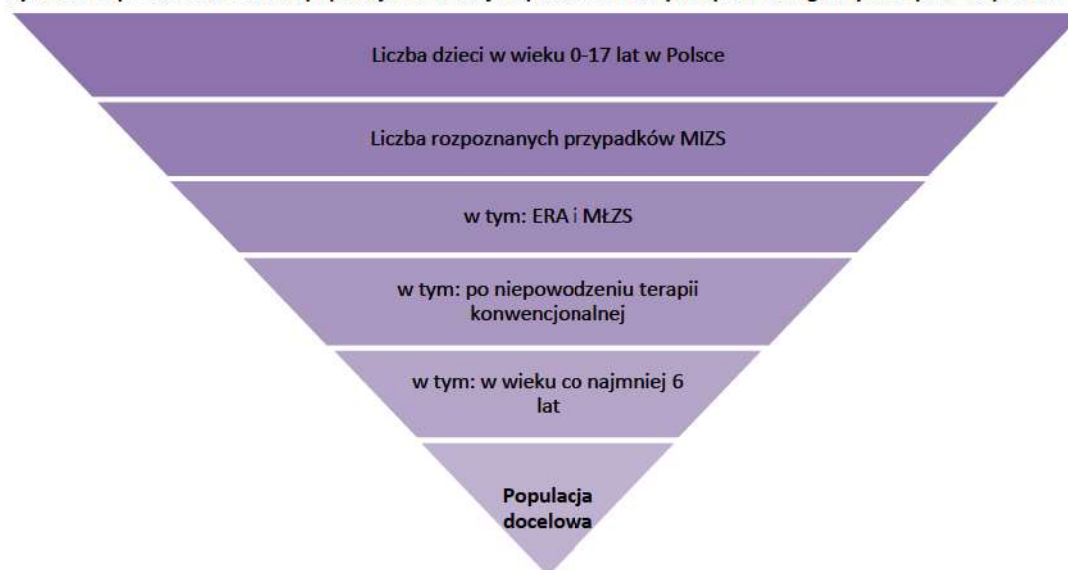
Wielkość populacji docelowej wyznaczono w pierwszej kolejności na podstawie danych epidemiologicznych.

➤ **Wariant I - Populacja docelowa na podstawie danych epidemiologicznych**

Wielkość populacji docelowej wyznaczono na podstawie odnalezionych danych epidemiologicznych oraz opinii ekspertów w dziedzinie reumatologii w kilku krokach, uwzględniając kolejne kryteria jakie pacjenci muszą spełnić, aby zakwalifikować się do proponowanego programu lekowego dla sekukinumabu w leczeniu MIZS postać ERA i MEZS.

Na diagramie poniżej przedstawiono sposób oszacowania liczebności populacji docelowej.

Rysunek 1 Sposób oszacowania populacji docelowej na podstawie danych epidemiologicznych i opinii ekspertów



Punktem wyjściowym do wyznaczenia liczebności populacji docelowej jest wielkość populacji pacjentów w wieku 0-17 lat w Polsce. Na podstawie danych GUS przedstawionych w załączniku 2.1 (Tabela 44) skalkulowano, że populacja osób w wieku 0-17 wynosi łącznie **6 947 232**.

Bazując na kalkulacjach przedstawionych w rozdziale 1.5 (Tabela 7, Tabela 8) oszacowano, że liczba rozpoznanych przypadków MIZS w Polsce wynosi około **11 115 osób**. Wartość ta została wyznaczona na podstawie zapadalności na poziomie 12/100 tys. osób przedstawionej w publikacji *Harrold 2013* [19] i jest najbardziej zbliżona do liczebności chorych na MIZS raportowanej przez NFZ. Należy zatem uznać, iż tak skalkulowana liczebność chorych z MIZS jest najbardziej wiarygodna.

Na podstawie zidentyfikowanych danych dotyczących częstości występowania ERA i MŁZS (Tabela 9) obliczono, że średnia częstość występowania ERA i MŁZS ważona liczebnością populacji w zidentyfikowanych badaniach wynosi odpowiednio 13% oraz 6%.

W kolejnym kroku wyznaczono odsetek chorych z nieskutecznością cDMARDs. Na podstawie badania przeprowadzonego na polskiej populacji *Żuber 2015* [40] oszacowano, że nieskuteczność cDMARDs występuje u 21% chorych z ERA oraz u 19% chorych z MŁZS (Tabela 10).

Jednym z kryteriów obrazu klinicznego ERA jest początek zapalenia stawów u chłopców po 6 roku życia (Tabela 3). Z tego względu przyjęto, że wszyscy pacjenci z ERA to osoby w wieku co najmniej 6 lat. W przypadku chorych z MŁZS odsetek chorych w wieku co najmniej 6 lat obliczono na podstawie kalkulacji przedstawionych w Tabeli 8 uwzględniających podział liczebności chorych z MIZS ze względu na wiek. Przedstawione dane wskazują, że spośród 11 115 chorych z MIZS osoby w wieku 6+ stanowią 83%.

Należy przy tym zwrócić uwagę, że MIZS jest chorobą przewlekłą, w związku z czym w populacji docelowej mogą znajdować się pacjenci z bardzo zróżnicowanym przebiegiem leczenia. Zgodnie z odpowiedziami ekspertów klinicznych

[Redacted text]

W tabeli poniżej przedstawiono sposób kalkulacji odsetka pacjentów stosujących leki biologiczne.

Tabela 15. Kalkulacja pomocnicze – odsetek chorych stosujących bDMARDs

Parametr	Odsetek	Źródło danych	Ogółem	Sposób kalkulacji
Nieskuteczność cDMARD	100%	-	100%	-
bDMARD	█	Tabela 47	█	Tabela 47
Nieskuteczność bDMARD	█	Tabela 12	█	█
2 linia bDMARD	█	Tabela 49	█	█
Odsetek pacjentów na bDMARD			█	█
Odsetek pacjentów niestosujących bDMARD			█	█

W tabeli poniżej zestawiono wartości parametrów uwzględnionych w analizie wraz z liczebnością populacji w kolejnych krokach przeprowadzonych oszacowań. Szczegóły kalkulacji przedstawiono w kalkulatorze dołączonym do analizy (arkusz „Populacja”).

Tabela 16. Kalkulacja populacji docelowej wskazanej we wniosku

Parametr	MIZS	ERA	MŁZS	Łącznie ERA + MŁZS
Chorobowość	100%	13%	6%	-
	11 115	1 442	632	2 075
Niepowodzenie cDMARD	Odsetek	21%	19%	-
	Liczba chorych	299	121	420
Wiek 6+ lat	Odsetek	100%	83%	-
	Liczba chorych	299	99	399
Niestosujący aktualnie bDMARD	Odsetek	█	█	-
	Liczba chorych	█	█	█

Powyższa wielkość przedstawia szacowaną liczbę chorych z ERA i MŁZS, która aktualnie kwalifikuje się do proponowanego programu lekowego.

W celu określenia liczby nowych przypadków z ERA i MŁZS, które rocznie będą się kwalifikować do programu przeprowadzono dodatkowe kalkulacje z wykorzystaniem:

- chorobowości na poziomie 13% dla ERA oraz 6% dla MŁZS;
- odsetka chorych z nieskutecznością cDMARDs na podstawie badania przeprowadzonego na polskiej populacji Żuber 2015 [40] (21% chorych z ERA oraz 19% chorych z MŁZS, Tabela 10);
- rozkładu wiekowego chorych z ERA i MŁZS (analogicznie jak powyżej przyjęto, że pacjenci w wieku 6 lat i powyżej z ERA stanowią 100% populacji, natomiast chorzy z MŁZS w wieku co najmniej 6 lat stanowią 34%

- wartość skalkulowana na podstawie oszacowań przedstawionych w Tabeli 7 uwzględniających podział liczebności nowych chorych z MIZS ze względu na wiek).

W tabeli poniżej zestawiono wartości parametrów uwzględnionych w analizie wraz z liczebnością populacji, tj. liczbą nowych przypadków. Szczegóły kalkulacji przedstawiono w kalkulatorze dołączonym do analizy (arkusz „Populacja”).

Tabela 17. Kalkulacja populacji docelowej wskazanej we wniosku – liczba nowych przypadków

Parametr	MIZS	ERA	MŁZS	Łącznie ERA + MŁZS
Zapadalność	100%	13%	6%	-
	834	108	47	156
Niepowodzenie cDMARD	Odsetek	21%	19%	-
	Liczba chorych	22	9	31
Wiek 6+ lat	Odsetek	100%	34%	-
	Liczba chorych	22	3	25

Na podstawie danych epidemiologicznych skalkulowano wielkość populacji chorych z ERA i MŁZS na ok. [REDAKTOWANE]. Liczba nowych przypadków, która corocznie kwalifikowałaby się do terapii wynosi **25 osób** (22 ERA, 3 MŁZS).

➤ **Wariant II – Populacja docelowa na podstawie opinii ekspertów klinicznych**

Punkt wyjściowy stanowiły liczebności przedstawione w protokole z posiedzenia Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych z dnia 15 grudnia 2021 roku [31].

Tabela 18. Dane z protokołu Zespołu Koordynacyjnego [31]

Liczba pacjentów	Ogółem	MIZS
Ogółem	26 270	2 430
Liczba aktywnie leczonych	17 465	1 616*

*obliczono proporcjonalnie tj. $2\,430 \times 17\,465 / 26\,270$

W programie lekowym B.33 leczonych aktywnie jest 1 616 chorych z MIZS.

[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]

Na podstawie powyższych informacji obliczona została wielkość populacji docelowej, która może zostać objęta leczeniem w proponowanym programie lekowym.

Tabela 19. Prognozowana wielkość populacji chorych z ERA i MŁZS, która może zostać objęta leczeniem na podstawie opinii ekspertów klinicznych

Parametr	Wartość	Źródło danych/sposób kalkulacji
Pacjenci z MIZS leczeni aktywnie w programie lekowym B.33	1 616	Tabela 18

*kalkulacje dotyczące odsetka chorych stosujących bDMARDs przedstawiono w Tabeli 15

Bazując na opinii ekspertów otrzymujemy, że liczba pacjentów z ERA i MŁZS wynosi w Polsce około [REDAKTOWANE] chorych.

➤ Populacja docelowa – podsumowanie wraz z uzasadnieniem wyboru populacji docelowej

Przedstawione w powyższych wariantach dane zostały ocenione oraz dokonano wyboru populacji docelowej wykorzystanej w analizie podstawowej na podstawie następujących kryteriów:

- aktualność,
- spójność (porównano poszczególne źródła między sobą),
- wiarygodność zewnętrzna,
- wymogi prawne i Wytyczne AOTMiT.

W celu określenia wielkości populacji docelowej, która może zostać objęta refundacją w leczeniu MIZS ERA i MŁZS przeprowadzono szereg kalkulacji. W pierwszej kolejności dokonano kalkulacji na podstawie zidentyfikowanych danych epidemiologicznych z uwzględnieniem kryteriów kwalifikacji do proponowanego programu lekowego.

Bazując na danych epidemiologicznych z uwzględnieniem kryteriów kwalifikacji do proponowanego programu lekowego oszacowano, że populacja chorych z ERA i MŁZS kształtuje się na poziomie około [REDAKTOWANE], przy czym nowych przypadków rocznie będzie około 25.

Tabela 20. Populacja docelowa na podstawie danych epidemiologicznych – wariant I

Parametr	1 rok refundacji	2 rok refundacji
Populacja docelowa – wariant I	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

- w kalkulatorze nie zastosowano zaokrągleń, w dokumencie Word przedstawiono wartości zaokrąglone (z zaokrągleniami do wyświetlanej dokładności)

W kolejnym wariantcie oszacowano wielkość populacji docelowej z uwzględnieniem danych z protokołu Zespołu Koordynacyjnego oraz opinii ekspertów klinicznych. Na tej podstawie skalkulowano, że populacja docelowa może kształtować się na poziomie [REDAKTOWANE] chorych. Przyjmując proporcję dotyczącą liczby nowych chorych rocznie (przedstawioną dla wariantu I), w drugim roku programu możemy uzyskać populację na poziomie [REDAKTOWANE] pacjentów.

Tabela 21. Populacja docelowa na podstawie opinii ekspertów klinicznych – wariant II

Parametr	1 rok refundacji	2 rok refundacji
Populacja docelowa – wariant II	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

- w kalkulatorze nie zastosowano zaokrągleń, w dokumencie Word przedstawiono wartości zaokrąglone (z zaokrągleniami do wyświetlanej dokładności)

Analizując otrzymane wartości w analizie podstawowej przyjęto wielkość populacji kwalifikującej się do proponowanego programu lekowego wg oszacowań przeprowadzonych na podstawie danych epidemiologicznych, ponieważ dane epidemiologiczne są preferowane jako źródło danych do szacowania populacji (wariant I kalkulacji). Do oszacowania scenariusza maksymalnego wykorzystane zostały wartości otrzymane na podstawie opinii ekspertów klinicznych skalkulowane w wariantie II (maksymalna realna prognoza bazując na wielkości populacji wg protokołów Zespołu Koordynacyjnego oraz opinii ekspertów klinicznych). W scenariuszu minimalnym natomiast przyjęto wielkość populacji oszacowaną na podstawie zapadalności na MIZS na poziomie 5,5/100 000 osób z publikacji *Dąbkowska 2019* [14] – ponieważ jest to źródło danych dla populacji polskiej. Kalkulacje określające liczebność populacji dla scenariusza minimalnego zostały przeprowadzone w sposób analogiczny jak dla wariantu I z uwzględnieniem zapadalności na poziomie 5,5 (szczegóły przedstawiono w Tabeli 7, Tabela 8 oraz w kalkulatorze, arkusz „Populacja”).

Tabela 22. Populacja docelowa – analiza podstawowa, scenariusze skrajne

Populacja docelowa kwalifikująca się do proponowanego programu lekowego	1 rok refundacji	2 rok refundacji	Komentarz/źródło
Scenariusz minimalny	■	■	Alternatywna wartość zapadalności na poziomie 5,5/100 000 osób.
Analiza podstawowa	■	■	Wariant I – dane epidemiologiczne
Scenariusz maksymalny	■	■	Wariant II – opinia ekspertów (rozdział 2.3)

1.5.5. Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Aktualnie produkt leczniczy Cosentyx® (150 mg/ml, 2 amp.-strz.; 2 wstrz.) jest refundowany w ramach programów lekowych [28]:

- B.35 Leczenie aktywnej postaci łuszczycowego zapalenia stawów (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M 07.3);
- B.36 Leczenie aktywnej postaci zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M45);
- B.47 Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0);
- B.82 „Leczenie pacjentów z aktywną postacią spondyloartropatii (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10: M46.8).

Dane dotyczące populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana zaczerpnięto z Uchwał Rady NFZ w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia narastająco od początku roku do końca II półrocza 2021 roku [27].

W tabeli poniżej przedstawiono liczbę pacjentów stosujących sekukinumab w ramach programów lekowych B.35, B.36, B.47 oraz B.82 w 2021 roku [27].

Tabela 23. Liczba pacjentów stosujących sekukinumab w ramach programów lekowych B.35, B.36 B.47 oraz B.82 wg danych NFZ [27]

Rok	Liczba pacjentów stosujących sekukinumab w ramach programów lekowych			
	B.35. Leczenie aktywnej postaci łuszczycowego zapalenia stawów (ŁZS)	B.36. Leczenie aktywnej postaci zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK)	B.47. Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej	B.82 Leczenie pacjentów z aktywną postacią spondyloartropatii (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK
2021*	896	708	391	bd [^]

*narastająco od początku roku do końca II półrocza 2021 roku; bd - brak danych; [^]sekukinumab jest dostępny w programie lekowym B.82 od lipca 2022

Wielkość liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana określono na podstawie najbardziej aktualnych danych NFZ z 2021 r. Łącznie 1 995 pacjentów jest obecnie objętych leczeniem z zastosowaniem sekukinumabu w ramach programów lekowych B.35, B.36 B.47 oraz B.82.

Tabela 24. Liczebność populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Interwencja	Liczebność populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana (rok 2021)
Sekukinumab (Cosentyx®, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/ml)	1 995 (=896+708+391)

1.5.6. Oszacowanie liczebności populacji – zestawienie

W tabeli poniżej zestawiono oszacowania liczebności populacji:

1. obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana (tj. populacji wyznaczonej w oparciu o Charakterystykę Produktu Leczniczego Cosentyx® [7]);
2. docelowej, wskazanej we wniosku;
3. w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana.

Tabela 25. Zestawienie oszacowań liczebności populacji

Wariant	Liczba pacjentów
Obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	11 099
Docelowa, wskazana we wniosku refundacyjnym	
Liczebność populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją	
W której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	1 995

*liczebność populacji uwzględnia prognozowaną wielkość udziałów ocenianej interwencji (szczegóły kalkulacji znajdują się w kalkulatorze dołączonym do analizy)

1.6. Udziały w rynku

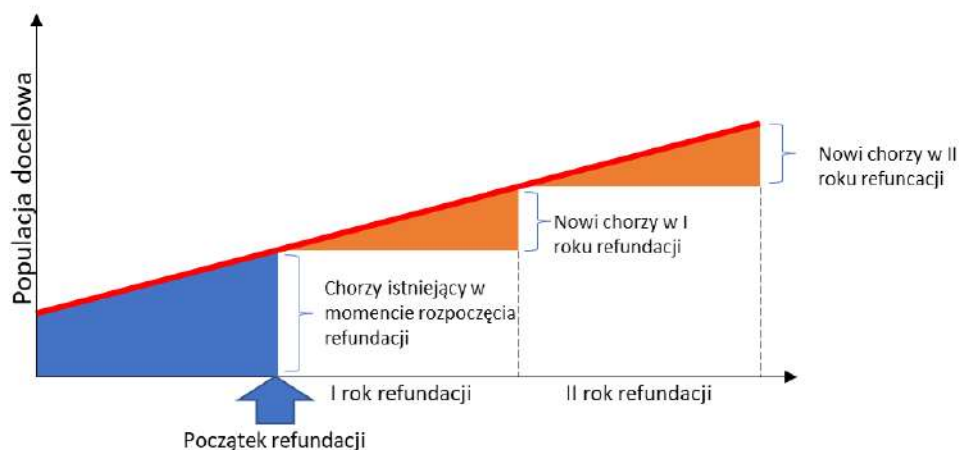
Sekukinumab jest lekiem nowej szansy dla pacjentów pediatrycznych (powyżej 6 roku życia) z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniętych oraz aktywnym młodzieńczym łuszczycowym zapaleniem stawów, u których nie osiągnięto wystarczającej odpowiedzi na leczenie konwencjonalne, lub którzy nie tolerują leczenia konwencjonalnego. Aktualnie w ramach programu

lekowego B.33 leki biologiczne nie są refundowane w podtypach MIZS: ERA i/lub MŁZS. 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 [28]. Biorąc pod uwagę powyższy zapis programu lekowego B.33 pacjenci z MIZS postać ERA i MŁZS po otrzymaniu indywidualnej zgody mogą otrzymać leczenie biologiczne. Nie jest to jednak standardowa praktyka kliniczna.

W celu określenia populacji, w której będzie stosowana oceniana technologia w przypadku objęcia jej refundacją, wytyczne AOTMiT zalecają wziąć pod uwagę stopień wdrażania nowej technologii w rozpatrywanym horyzoncie czasowym oraz zmiany stopnia wykorzystania dotychczas stosowanych technologii. W scenariuszu „istniejącym” powinno się uwzględnić interwencje obecnie stosowane w danej populacji, natomiast scenariusz „nowy” dotyczy rynku po wprowadzeniu technologii (która może być dodana do istniejących lub zastąpić wszystkie lub niektóre z nich) [3].

Ze względu na fakt, że MIZS jest chorobą przewlekłą populacja docelowa obejmuje chorych na różnych etapach terapii, z różną historią leczenia, których przede wszystkim można podzielić na nowych pacjentów, którzy zostaną rozpoznani w przyszłości oraz na pacjentów istniejących, którzy byli rozpoznani z ERA i MŁZS w przeszłości i oczekują na rozpoczęcie terapii sekukinumabem. Chorzy w zależności od swojej historii mogą w różnym stopniu być włączani do terapii sekukinumabem, dlatego też wykonano szczegółową analizę rozkładu populacji. Na poniższym rysunku przedstawiono schemat dynamiki zmian populacji docelowej w czasie przed i po rozpoczęciu refundacji sekukinumabu.

Rysunek 2 Ewolucja populacji docelowej przed i po rozpoczęciu refundacji sekukinumabu

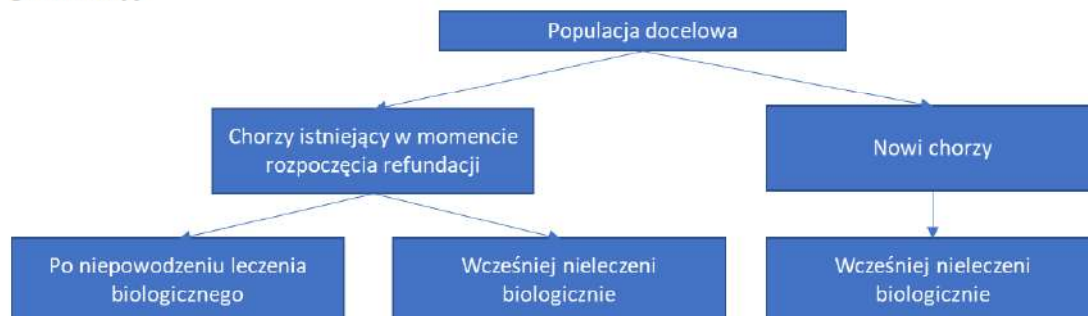


Należy oczekiwać, że w momencie gdy decyzja Ministra Zdrowia o objęciu sekukinumabu refundacją w leczeniu ERA i MŁZS zacznie obowiązywać populacja docelowa będzie składała się ze skumulowanych pacjentów z lat ubiegłych, którzy stosują leczenie konwencjonalne pomimo niezadowalającej odpowiedzi. Liczebność tej grupy, tzw. „chorzy istniejący w momencie rozpoczęcia refundacji”, na rysunku reprezentowana jest poprzez wysokość niebieskiego trapezu. W dwóch kolejnych latach liczebność populacji docelowej będzie wzrastać, gdyż kolejni, nowi pacjenci, będą rozpoznawani z nietolerancją lub brakiem odpowiedzi na leczenie konwencjonalne. Łączna liczba nowych pacjentów na powyższym rysunku jest reprezentowana przez wysokość pomarańczowego trójkąta.

Należy zwrócić uwagę, że niektórzy chorzy istniejący w momencie rozpoczęcia refundacji mogli wcześniej na podstawie indywidualnej zgody stosować leczenie biologiczne w ramach programu lekowego lub JGP. W związku z powyższym tą grupę można podzielić na pacjentów wcześniej nieleczonych lekami biologicznymi oraz

pacjentów po wcześniejszej terapii biologicznej. Wszyscy nowi chorzy natomiast z założenia są wcześniej nieleczeni lekami biologicznymi. Te założenia zaprezentowano na poniższej ilustracji:

Rysunek 3 Podgrupy w populacji docelowej, w których analizowano udziały w rynku sekukinumabu w przypadku objęcia go refundacją



W ramach badania ankietowego w celu oszacowania zapotrzebowania poproszono ekspertów-klinicystów o określenie udziałów sekukinumabu w rynku w przypadku objęcia go refundacją w grupie pacjentów wcześniej nieleczonych biologicznie oraz w grupie pacjentów po niepowodzenie wcześniejszego leczenia biologicznego. Odpowiedzi wskazane przez ekspertów klinicznych [REDAKTOWANE] (patrz rozdział 2.3.4, [REDAKTOWANE]), [REDAKTOWANE]

1.6.1. Udziały w rynku – scenariusz „istniejący”

W scenariuszu „istniejącym” założono, że nowi chorzy (wcześnie nieleczeni bDMARDs) będą stosować konwencjonalne leki modyfikujące przebieg choroby oraz biologiczne leki modyfikujące przebieg choroby, czyli anty-TNF etanercept i adalimumab. Na podstawie opinii ekspertów klinicznych założono, że odsetek pacjentów skierowanych do leczenia biologicznego wynosi ok. [REDAKTOWANE] (szczegóły przedstawiono w Tabeli 15). Należy zwrócić uwagę, że powyższy udział leków biologicznych odnosi się do nowych chorych, co przekłada się w kontekście populacji docelowej na pojedynczych pacjentów.

Chorzy istniejący w momencie rozpoczęcia refundacji będą stosować tylko konwencjonalne leki modyfikujące przebieg choroby. Wynika to z faktu, że z obliczeń populacji docelowej wykluczono chorych, którzy aktualnie leczą się biologicznie i osiągają zadowalającą odpowiedź na leczenie (patrz rozdział 1.5). Tacy chorzy nie będą zmieniać skutecznie prowadzonej terapii na sekukinumab, a zatem nie jest zasadne uwzględnianie ich w obliczeniach. Pozostali pacjenci są to zatem chorzy, u których już stwierdzono niepowodzenie leków biologicznych lub tacy, którzy po prostu nie otrzymują leków biologicznych, ponieważ np. nie mają takiej możliwości, nie otrzymali zgody na terapię niestandardową.

W tabeli poniżej przedstawiono uwzględnione w analizie udziały w rynku w podziale na cykle kwartalne (8 kwartałów w ciągu dwóch lat) oraz w zależności od momentu rozpoczęcia leczenia (nowi, kontynuujący).

Tabela 26. Udziały w rynku – scenariusz „istniejący”

Cykl (kwartał)	Wcześniej nieleczeni bDMARDs						Po niepowodzeniu bDMARDs		
	Nowi			Chorzy w momencie rozpoczęcia refundacji			Chorzy w momencie rozpoczęcia refundacji		
	SEK	Anty-TNF	cDMARDs	SEK	Anty-TNF	cDMARDs	SEK	Anty-TNF	cDMARDs
1	0%			0%	0%	100%	0%	0%	100%
2	0%			0%	0%	100%	0%	0%	100%
3	0%			0%	0%	100%	0%	0%	100%
4	0%			0%	0%	100%	0%	0%	100%
5	0%			0%	0%	100%	0%	0%	100%
6	0%			0%	0%	100%	0%	0%	100%
7	0%			0%	0%	100%	0%	0%	100%
8	0%			0%	0%	100%	0%	0%	100%

W scenariuszu „istniejącym” uwzględniono tylko tych chorych, którzy w przypadku zaistnienia scenariusza „nowego” znajdowaliby się w programie lekowym. Nie uwzględniono pozostałych chorych, którzy w obu scenariuszach otrzymują inne leczenie.

1.6.2. Udziały w rynku – scenariusz „nowy”

Przeprowadzona analiza kliniczna wskazuje, że sekukinumab stanowi lek o udowodnionej skuteczności klinicznej [25]. Biorąc pod uwagę korzyści terapeutyczne, lekarze będą chcieli kierować swoich pacjentów na terapię sekukinumabem w ramach proponowanego programu lekowego. W scenariuszu „nowym” założono zatem, że znaczna część pacjentów kwalifikujących się do proponowanego programu lekowego zacznie korzystać z nowej terapii.

Analogicznie jak w scenariuszu „istniejącym” założono, że pacjenci z populacji docelowej prognozowanej dla dwóch lat refundacji (Tabela 22) wcześniej nieleczeni bDMARDs będą stosować konwencjonalne leki modyfikujące przebieg choroby oraz biologiczne leki modyfikujące przebieg choroby, czyli anty-TNF etanercept i adalimumab oraz sekukinumab. W przypadku chorych, u których wystąpiło niepowodzenie bDMARDs wszyscy chorzy będą leczeni klasycznymi DMARDs oraz sekukinumabem.

Wielkość udziałów w przypadku wprowadzenia refundacji sekukinumabu w populacji docelowej (ERA, MŁZS) w ramach proponowanego programu lekowego B.33 określono na podstawie opinii ekspertów medycznych (szczegóły przedstawiono w załączniku 2.3.4., Tabela 51). Wg ekspertów [redacted] będzie stosować sekukinumab w przypadku uzyskania refundacji, natomiast udział sekukinumabu w populacji chorych, [redacted] w pierwszym oraz [redacted] w drugim roku refundacji sekukinumabu. Udziały pozostałych uwzględnionych terapii (anty-TNF, cDMARDs) zostaną odpowiednio pomniejszone proporcjonalnie do ich aktualnych udziałów.

Biorąc pod uwagę formalności związane z wdrożeniem nowego programu lekowego należy się spodziewać, że od pierwszego roku rozpoczęcia finansowania sekukinumabu w ramach programu liczba pacjentów, którzy zostaną objęci nowym PL będzie stopniowo wzrastać w kolejnych cyklach (kwartałach). Przyjęto konserwatywnie jednakowe tempo włączania pacjentów do PL w pierwszym roku oraz że zakładany udział dla pierwszego roku na poziomie [redacted] zostanie osiągnięty w czwartym kwartale [redacted].

W tabeli poniżej przedstawiono uwzględnione w analizie udziały w rynku w podziale na cykle kwartałne (8 kwartałów w ciągu dwóch lat) oraz w zależności od momentu rozpoczęcia leczenia (nowi, kontynuujący).

Tabela 27. Udziały w rynku – scenariusz „nowy”

Cykl (kwartał)	Wcześniej nieleczeni bDMARDs						Po niepowodzeniu bDMARDs		
	Nowi			Chorzy w momencie rozpoczęcia refundacji			Chorzy w momencie rozpoczęcia refundacji		
	SEK	Anty-TNF	cDMARDs	SEK	Anty-TNF	cDMARDs	SEK	Anty-TNF	cDMARDs
1					0%			0%	
2					0%			0%	
3					0%			0%	
4					0%			0%	
5					0%			0%	
6					0%			0%	
7					0%			0%	
8					0%			0%	

1.6.3. Rozkład populacji z uwzględnieniem udziałów w rynku

W tabeli poniżej uwzględniono szacowaną wielkość populacji docelowej w porównywanych scenariuszach w zależności od momentu rozpoczęcia leczenia (nowi, kontynuujący).

Liczbę nowych pacjentów (liczba rozpoczynających leczenie w ramach programu lekowego w danym roku) skalkulowano na podstawie danych dotyczących zapadalności. Liczbę chorych w momencie rozpoczęcia refundacji obliczono jako różnicę liczebności pacjentów objętych programem oraz nowych chorych.

Tabela 28. Populacja docelowa w porównywanych scenariuszach w zależności od momentu rozpoczęcia leczenia

Wariant	1 rok refundacji	2 rok refundacji
Ogółem		
Minimalny		
Prawdopodobny		
Maksymalny		
Nowi chorzy		
Minimalny		
Prawdopodobny		
Maksymalny		
Chorzy w momencie rozpoczęcia refundacji		
Minimalny		
Prawdopodobny		
Maksymalny		

Liczbę chorych po niepowodzeniu leczenia biologicznych DMARDs skalkulowano na podstawie opinii ekspertów (szczegółowe kalkulacje przedstawiono w kalkulatorze dołączonym do analizy, arkusz „Populacja_ankieta”).

Tabela 29. Pomocniczo – odsetek chorych po niepowodzeniu leczenia biologicznego

Parametr	Wartość	Sposób kalkulacji	Wartość	Sposób kalkulacji
Po niepowodzeniu bDMARD na cDMARD				
na cDMARD ogółem				

*Tabela 15

Przy założeniu, że ok. ■ chorych ma niepowodzenie bDMARDs skalkulowano liczbę pacjentów dla porównywanych scenariuszy.

Tabela 30. Populacja docelowa – chorzy po niepowodzeniu bDMARD

Po niepowodzeniu bDMARD	1 rok refundacji	2 rok refundacji
Minimalny		
Prawdopodobny		
Maksymalny		

Różnica pomiędzy populacją chorych w momencie rozpoczęcia terapii (Tabela 28), a liczbą chorych po niepowodzeniu bDMARDs (Tabela 30) stanowi populację chorych wcześniej nieleczonych biologicznie.

Tabela 31. Populacja docelowa – chorzy wcześniej nieleczeni bDMARD

Wcześniej nieleczeni bDMARD	1 rok refundacji	2 rok refundacji
Minimalny		
Prawdopodobny		
Maksymalny		
w tym: Nowi chorzy		
Minimalny		
Prawdopodobny		
Maksymalny		
w tym: Chorzy w momencie rozpoczęcia refundacji		
Minimalny		
Prawdopodobny		
Maksymalny		

W tabelach poniżej przedstawiono przepływ pacjentów w czasie trwania programu lekowego dla scenariusza „istniejącego” i „nowego” skalkulowany z uwzględnieniem liczebności pacjentów rozpoczynających leczenie (nowi chorzy) oraz kontynuujących w kolejnych kwartałach funkcjonowania tego programu w podziale na stosowane leczenie oraz przy zakładanych powyżej udziałach w rynku.

Tabela 32. Rozkład populacji kwalifikującej się do PL - scenariusz „istniejący”

Cykle (kwartały)	1	2	3	4	5	6	7	8
Liczba pacjentów stosujących sekukinumab								
1	0							
2	0	0	0	0	0	0	0	0
3	0	0	0	0	0	0	0	0
4	0	0	0	0	0	0	0	0
5	0	0	0	0	0	0	0	0
6	0	0	0	0	0	0	0	0
7	0	0	0	0	0	0	0	0
8	0	0	0	0	0	0	0	0
Liczba pacjentów stosujących anti-TNF								
1	2							
2	2	2	0	0	0	0	0	0
3	2	2	2	0	0	0	0	0
4	2	2	2	2	0	0	0	0
5	2	2	2	2	2	0	0	0
6	2	2	2	2	2	2	0	0
7	2	2	2	2	2	2	2	0
8	2	2	2	2	2	2	2	2
Liczba pacjentów stosujących cDMARDs								
1								
2								
3								
4								

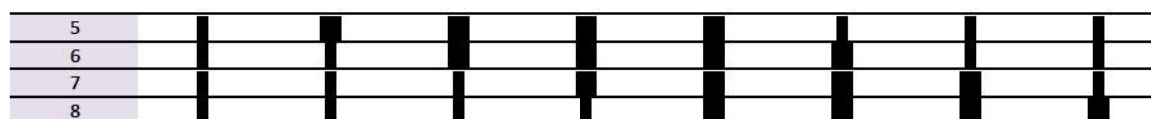


Tabela 33. Rozkład populacji kwalifikującej się do PL - scenariusz „nowy”

Cykle (kwartały)	1	2	3	4	5	6	7	8
Liczba pacjentów stosujących sekukinumab								
1	█							
2		█						
3			█					
4				█				
5					█			
6						█		
7							█	
8								█
Liczba pacjentów stosujących anti-TNF								
1	█							
2		█						
3			█					
4				█				
5					█			
6						█		
7							█	
8								█
Liczba pacjentów stosujących cDMARDs								
1	█							
2		█						
3			█					
4				█				
5					█			
6						█		
7							█	
8								█

1.7. Koszty i zużyte zasoby

Analizę kosztów przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego za usługi zdrowotne (NFZ). W analizie uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne:

- koszty leków, w tym:
 - koszt technologii wnioskowanej, sekukinumabu;
 - koszt konwencjonalnych i biologicznych leków modyfikujących przebieg choroby;
- koszty kwalifikacji do programu lekowego,
- koszty podania leku w ramach programu lekowego,
- koszty diagnostyki i monitorowania skuteczności leczenia,
- koszty zaostrzeń MIZS,
- koszty zdarzeń niepożądanych.

Wyceny monetarnej zużytych zasobów dokonano na podstawie taryfikatorów opłat Narodowego Funduszu Zdrowia oraz Ministerstwa Zdrowia (dotyczących usług medycznych oraz leków), zgodnie z przyjętą perspektywą analizy. Dla kluczowych kosztów mających największy udział w koszcie całkowitym i inkrementalnym

wykorzystano najlepsze dostępne źródła danych. Koszty oszacowano metodą kosztów ogólnych. Szczegółowych kalkulacji dokonano w arkuszu programu Excel, natomiast w tabelach przedstawiono wartości przy zaokrągleniu do dwóch miejsc po przecinku. W obliczeniach zastosowano wycenę świadczeń, która obowiązuje od 1 października 2017 r.

Tabela 34. Wycena punktowa NFZ

Parametr	Wycena punktowa (pkt.)	Źródła danych
Wycena świadczeń	1 pkt. = 1 PLN	[37]

Opierając się na Wytycznych przeprowadzania ocen technologii medycznych [3], w ramach niniejszej analizy wpływu na budżet nie uwzględniono dyskontowania.

W opracowaniu uwzględniono analogiczne założenia i dane wejściowe dla kosztów jak w Analizie ekonomicznej [15]. Informacje na temat proponowanego sposobu finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych przedstawiono w rozdziale 1.2 niniejszego opracowania. Szczegółowy opis kalkulacji kosztów przedstawiono w Analizie ekonomicznej [15].

1.7.1. Średnie koszty na cykl/pacjenta na podstawie analizy ekonomicznej

Na podstawie wyników modelu analizy ekonomicznej [15] określono średnie koszty i zużycie zasobów w okresie pierwszych 24 miesięcy od rozpoczęcia leczenia z wykorzystaniem sekukinumabu, cDMARDs oraz bDMARDs, tj. leków anty-TNF (tabela poniżej).

Tabela 35. Średnie koszty na cykl/pacjenta na podstawie Analizy ekonomicznej [15]

Cykl (kwartał):	1	2	3	4	5	6	7	8
Koszt całkowity leczenia sekukinumabem [PLN]								
Koszt z RSS								
Koszt bez RSS								
Koszt sekukinumabu [PLN]								
SEK z RSS								
SEK bez RSS								
Koszt całkowity leczenia anty-TNF [PLN]								
Koszt z RSS	2 643,84	2 154,74	2 126,81	2 100,29	1 950,38	1 930,57	1 871,18	1 853,97
Koszt bez RSS	2 643,84	2 154,74	2 126,81	2 100,29	1 950,38	1 930,57	1 871,18	1 853,97
Koszt całkowity leczenia cDMARDs [PLN]								
Koszt z RSS	718,85	718,83	718,81	718,79	718,77	718,75	718,72	718,70
Koszt bez RSS	718,85	718,83	718,81	718,79	718,77	718,75	718,72	718,70

1.7.2. Zużyte zasoby – opakowania leku Cosentyx®

W tabeli poniżej przedstawiono sposób kalkulacji zużytych opakowań leku Cosentyx® w rozważanej populacji chorych.

Tabela 36. Kalkulacja zużytych opakowań leku Cosentyx®

Cykl (kwartał)	Koszty SEK [PLN]		Liczba miligramów 150 mg*	Odsetek dzieci stosujących dawkę 150 mg*	Liczba miligramów (150)	Liczba miligramów (75)	Liczba opakowań (2x150)	Liczba opakowań/rok (2x150)
	SEK z RSS	SEK bez RSS						
1								
2								
3								
4								
5								
6								
7								
8								

*odsetek dzieci stosujących dawkę 150 mg określony na podstawie analizy ekonomicznej [15]

1.8. Zestawienie parametrów i danych wejściowych

W poniższej tabeli zestawiono parametry wejściowe analizy ekonomicznej wykorzystane do kalkulacji w/w parametrów oraz wartości przyjęte w analizie wrażliwości (szczegóły w [15]).

Tabela 37. Wartości parametrów uwzględnionych w Analizie ekonomicznej [15]

Wynik	Wartość uwzględniona w analizie podstawowej	Wariant 1	Wariant 2	Wariant 3	Źródło
Długość cyklu (dni)	91,31	91,31	n.d.	n.d.	Założenie
VAT	8%	8%	n.d.	n.d.	Ustawa o refundacji [36]
Marża hurtowa	5%	5%	n.d.	n.d.	Ustawa o refundacji [36]
Cena zbytu netto Cosentyx® (150mg x 2 amp-strz.) [PLN]			n.d.	n.d.	Dane od Zamawiającego, Obwieszczenie MZ [28]
Cena zbytu netto Cosentyx® (150mg x 2 amp-strz.) z RSS [PLN]			n.d.	n.d.	Dane od Zamawiającego
Charakterystyki początkowe					
Średni wiek w momencie rozpoczęcia leczenia	12,00	12,00	13,50	6,00	JUNIPERA, Program lekowy [30]
Odsetek kobiet	32%	32%	0%	100%	JUNIPERA, wartości skrajne

Wynik	Wartość uwzględniona w analizie podstawowej	Wariant 1	Wariant 2	Wariant 3	Źródło
Odsetek ERA	68%	68%	59%	100%	Canovas 2020 [5], Jones 2020 [21], Listing 2018 [22], Milatz 2019 [24], Shoop 2021 [34], Żuber 2015 [40], JUNIPERA
Odsetek MŁZS	32%	32%	41%	0%	Canovas 2020 [5], Jones 2020 [21], Listing 2018 [22], Milatz 2019 [24], Shoop 2021 [34], Żuber 2015 [40], JUNIPERA
Przeciętna masa ciała (kg)	55,39	47,43	55,39	62,11	GUS 2020 [17]
Przeciętna powierzchnia ciała (m ²)	1,60	1,40	1,60	1,70	CCLG 2008 [11]
Skuteczność					
Skuteczność modelowana w oparciu o dane dla populacji	ERA i MŁZS	ERA i MŁZS	MŁZS	n.d.	Założenie
Dawkowanie					
Odsetek pacjentów stosujących dawkę SEK 150 mg	Obliczenia na podstawie GUS	Obliczenia na podstawie GUS	100%	0%	GUS 2020 [17], wartości skrajne
Liczba dawek SEK w I cyklu	7,00	7	n.d.	n.d.	ChPL Cosentyx® [7]
Liczba dawek SEK w II i kolejnych cyklach	3,00	3	n.d.	n.d.	ChPL Cosentyx [7]
Średnia dawka metotreksatu (mg/m ² p.c.)	12,50	12,50	10,00	15,00	Ferrara 2018 [16]
Średnia dawka sulfasalazyny (mg/kg mc)	25,00	25,00	20	30	ChPL Sulfasalazin EN Krka® [10]
Średnia dawka cyklosporyny (mg/kg mc)	4,00	4,00	3	5	ChPL Equoral® [8], Pal 2019 [29]
Skład cDMARDs					
Metotreksat stosowany w cDMARDs	■	■	■	n.d.	Ankieta (rozdział 2.3)
Sulfasalazyna stosowana w cDMARDs	■	■	■	n.d.	Ankieta (rozdział 2.3)
Cyklosporyna stosowana w cDMARDs	■	■	■	n.d.	Ankieta (rozdział 2.3)
Odsetek pacjentów stosujących poszczególne substancje w ramach cDMARDs					
Metotreksat (ERA)	■	■	■	■	Ankieta (rozdział 2.3)
Metotreksat (MŁZS)	■	■	■	■	Ankieta (rozdział 2.3)
Sulfasalazyna (ERA)	■	■	■	■	Ankieta (rozdział 2.3)
Sulfasalazyna (MŁZS)	■	■	■	■	Ankieta (rozdział 2.3)
Cyklosporyna (ERA)	■	■	■	■	Ankieta (rozdział 2.3)
Cyklosporyna (MŁZS)	■	■	■	■	Ankieta (rozdział 2.3)
Koszty z RSS [PLN]					
Koszt SEK (150 mg) bez RSS	■	■	n.d.	n.d.	Dane od Zamawiającego
Koszt SEK (150 mg) z RSS	■	■	n.d.	n.d.	Dane od Zamawiającego
Koszty związane z leczeniem w programie lekowym [PLN]					
Koszt kwalifikacji (jednorazowy)	338,00	338,00	n.d.	n.d.	Zarządzenie Prezesa NFZ dot. programów lekowych [37]

Wynik	Wartość uwzględniona w analizie podstawowej	Wariant 1	Wariant 2	Wariant 3	Źródło
Koszt podania leków biologicznych na cykl	108,16	108,16	n.d.	n.d.	Zarządzenie Prezesa NFZ dot. programów lekowych [37]
Koszt monitorowania w programie lekowym na cykl	194,69	194,69	n.d.	n.d.	Zarządzenie Prezesa NFZ dot. programów lekowych [37]
Koszt anty-TNF na cykl	1 391,39	1 391,39	n.d.	n.d.	Zarządzenie Prezesa NFZ dot. programów lekowych [37]
Koszty cDMARDs [PLN]					
Koszt cDMARDs dla subpopulacji (ERA/MŁZS)	Ogółem	ERA	MŁZS	Ogółem	-
w perspektywie płatnika publicznego	532,78	493,81	614,42	532,78	Obwieszczenie MZ w sprawie wykazu leków refundowanych [28], dane refundacyjne NFZ za 2021 r., ankieta
Koszt monitorowania w trakcie stosowania cDMARDs	75,00	75,00	n.d.	n.d.	Zarządzenie Prezesa NFZ dot. opieki ambulatoryjnej [39]
Odsetek pacjentów stosujących SEK niewymagających jednoczesnego podawania cDMARDs	32%	30%	35%	32%	JUNIPERA
Koszty zdarzeń niepożądanych [PLN]					
Koszt zaostrzeń (koszt jednostkowy)	474,00	474,00	44,00	430	Zarządzenie Prezesa NFZ dot. rehabilitacji leczniczej [38], Zarządzenie Prezesa NFZ dot. opieki ambulatoryjnej
Koszt zdarzeń niepożądanych SEK na cykl	61,78	61,78	n.d.	n.d.	JUNIPERA (dane od Zamawiającego)
Koszt zdarzeń niepożądanych anty-TNF na cykl	61,78	61,78	n.d.	n.d.	Założenie
Koszt zdarzeń niepożądanych cDMARDs na cykl	46,91	46,91	n.d.	n.d.	JUNIPERA (dane od Zamawiającego)
Parametry do BIA					
Odsetek pacjentów po niepowodzeniu bDMARD wśród pacjentów stosujących cDMARD	9%	9%	n.d.	n.d.	Ankieta (rozdział 2.3)
Udziały w rynku sekukinumabu					
Minimalny udział SEK - chorzy wcześniej nieleczeni lekami biologicznymi - 1 rok	■	■	■	■	Ankieta (rozdział 2.3), wartości skrajne
Minimalny udział SEK - chorzy wcześniej nieleczeni lekami biologicznymi - 2 rok	■	■	■	■	Ankieta (rozdział 2.3), wartości skrajne
Maksymalny udział SEK - chorzy stosowali już leki biologiczne - 1 rok	■	■	■	■	Ankieta (rozdział 2.3), wartości skrajne
Maksymalny udział SEK - chorzy stosowali już leki biologiczne - 2 rok	■	■	■	■	Ankieta (rozdział 2.3), wartości skrajne

1.9. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia

Liczbę leczonych pacjentów w ramach proponowanego programu lekowego dla scenariusza „istniejącego” oraz scenariusza „nowego” przedstawiono w Tabeli 32 oraz Tabela 33. Szczegółowe obliczenia przedstawiono w kalkulatorze *Cosentyx_MIZS_AE_BIA.xlsm* stanowiącym integralną część niniejszego raportu.

W tabeli poniżej przedstawiono koszty ponoszone na leczenie populacji docelowej w porównywanych scenariuszach dla analizowanego horyzontu czasowego w podziale na cykle (kwartały).

Tabela 38. Koszty ponoszone na leczenie populacji docelowej w porównywanych scenariuszach dla analizowanego horyzontu czasowego

Cykl (kwartał)	Koszty z RSS [PLN]				Koszty bez RSS [PLN]			
	SEK	Anty-TNF	cDMARDs	Łącznie	SEK	Anty-TNF	cDMARDs	Łącznie
Scenariusz „istniejący”								
1	0,00	4 184,21	57 305,49	61 489,70	0,00	4 184,21	57 305,49	61 489,70
2	0,00	7 594,36	114 609,45	122 203,81	0,00	7 594,36	114 609,45	122 203,81
3	0,00	10 960,30	171 911,88	182 872,18	0,00	10 960,30	171 911,88	182 872,18
4	0,00	14 284,27	229 212,78	243 497,05	0,00	14 284,27	229 212,78	243 497,05
5	0,00	17 370,99	232 650,28	250 021,27	0,00	17 370,99	232 650,28	250 021,27
6	0,00	20 426,36	236 087,31	256 513,67	0,00	20 426,36	236 087,31	256 513,67
7	0,00	23 387,75	239 523,86	262 911,60	0,00	23 387,75	239 523,86	262 911,60
8	0,00	26 321,89	242 959,93	269 281,82	0,00	26 321,89	242 959,93	269 281,82
Scenariusz „nowy”								
1		3 347,37	46 560,34			3 347,37	46 560,34	
2		5 238,65	82 374,30			5 238,65	82 374,30	
3		6 412,52	107 442,15			6 412,52	107 442,15	
4		6 879,64	121 764,18			6 879,64	121 764,18	
5		7 329,00	122 449,42			7 329,00	122 449,42	
6		7 817,98	123 134,40			7 817,98	123 134,40	
7		8 293,87	123 819,19			8 293,87	123 819,19	
8		8 820,49	124 503,87			8 820,49	124 503,87	

1.9.1. Analiza podstawowa

Prognoza finansowa obejmuje przedstawienie rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) z uwzględnieniem RSS (opis proponowanego RSS dla sekukinumabu zamieszczono w rozdziale 1.2) oraz bez uwzględnienia RSS, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniach scenariusza „istniejącego” i „nowego” oraz przedstawienie wydatków (+) lub oszczędności (-) inkrementalnych.

W analizie wpływu na system ochrony zdrowia wykonano w trzech wariantach

- wariant prawdopodobny (analiza podstawowa), uwzględniający realistyczne wartości parametrów dotyczących wielkości analizowanej populacji i wpływu refundacji wnioskowanej technologii na budżet płatnika publicznego,
- wariant minimalny, uwzględniający skrajne założenia i wartości z zakresu niepewności parametrów dotyczących wielkości analizowanej populacji, generujące minimalny wpływ ocenianej decyzji na budżet płatnika publicznego,

- wariant maksymalny, uwzględniający skrajne założenia i wartości zakresu niepewności parametrów dotyczących wielkości analizowanej populacji, generujące maksymalny wpływ ocenianej decyzji na budżet płatnika publicznego.

Minimalną oraz maksymalną wielkość populacji docelowej wykorzystaną w analizie scenariuszy skrajnych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 39. Populacja docelowa – scenariusze skrajne

Populacja docelowa	1 rok refundacji	2 rok refundacji	Komentarz/źródło
Wariant minimalny	■	■	Alternatywna wartość zapadalności na poziomie 5,5/100 000 osób
Analiza podstawowa	■	■	Wariant I – dane epidemiologiczne
Wariant maksymalny	■	■	Wariant II – opinia ekspertów (rozdział 2.3)

Rozkład populacji uwzględnionej w ramach scenariuszy skrajnych przedstawiono w Tabeli 28, Tabela 30, Tabela 31. Szczegółowe zestawienie znajduje się w kalkulatorze dołączonym do opracowania.

Wyniki analizy podstawowej oraz scenariuszy skrajnych przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 40. Wyniki analizy wpływu na budżet w wersji z uwzględnieniem RSS

Wariant	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy		Wynik inkrementalny	
	I rok refundacji	II rok refundacji	I rok refundacji	II rok refundacji	I rok refundacji	II rok refundacji
Koszty całkowite						
Minimalny	279 612	476 084	■	■	■	■
Prawdopodobny	610 063	1 038 728	■	■	■	■
Maksymalny	1 194 735	2 046 583	■	■	■	■
Koszt sekukinumabu						
Minimalny	0	0	■	■	■	■
Prawdopodobny	0	0	■	■	■	■
Maksymalny	0	0	■	■	■	■
Koszt sekukinumabu ponoszony przez świadczeniodawcę (perspektywa świadczeniodawcy)						
Minimalny	0	0	■	■	■	■
Prawdopodobny	0	0	■	■	■	■
Maksymalny	0	0	■	■	■	■

Tabela 41. Wyniki analizy wpływu na budżet w wersji bez uwzględnienia RSS

Wariant	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy		Wynik inkrementalny	
	I rok refundacji	II rok refundacji	I rok refundacji	II rok refundacji	I rok refundacji	II rok refundacji
Koszty całkowite						
Minimalny	279 612	476 084	■	■	■	■
Prawdopodobny	610 063	1 038 728	■	■	■	■
Maksymalny	1 194 735	2 046 583	■	■	■	■
Koszt sekukinumabu						
Minimalny	0	0	■	■	■	■
Prawdopodobny	0	0	■	■	■	■
Maksymalny	0	0	■	■	■	■
Koszt sekukinumabu ponoszony przez świadczeniodawcę (perspektywa świadczeniodawcy)						
Minimalny	0	0	■	■	■	■
Prawdopodobny	0	0	■	■	■	■
Maksymalny	0	0	■	■	■	■

W przypadku wprowadzenia refundacji sekukinumabu u osób w wieku 6-17 lat w ramach proponowanego programu lekowego, uwzględniając wnioskowany instrument dzielenia ryzyka, roczne wydatki budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza „istniejącego” uległyby [REDAKTOWANE] w pierwszym roku refundacji oraz [REDAKTOWANE] w drugim roku refundacji.

W przypadku wprowadzenia refundacji sekukinumabu u osób w wieku 6-17 lat w ramach proponowanego programu lekowego, nie uwzględniając wnioskowanego instrumentu dzielenia ryzyka, roczne wydatki budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza „istniejącego” uległyby [REDAKTOWANE] w pierwszym roku refundacji oraz [REDAKTOWANE] w drugim roku refundacji.

Wydatki świadczeniodawców związane z koniecznością pokrycia kosztu niewykorzystanego sekukinumabu w okresie 2 lat wyniosą:

- w wariantcie z RSS: [REDAKTOWANE] w pierwszym roku refundacji oraz [REDAKTOWANE] w drugim roku refundacji,
- w wariantcie bez RSS: [REDAKTOWANE] w pierwszym roku refundacji oraz [REDAKTOWANE] w drugim roku refundacji.

Należy zwrócić uwagę, że wydatki świadczeniodawców wyliczono w związku z faktem, że część pacjentów wymaga stosowania dawki 75 mg, a na obecnym etapie wnioskowane jest objęcie refundacją leku w ampułkostrzykawkach o zawartości 150 mg. Wspomniane wydatki nie wystąpią więc, jeżeli w ocenianym horyzoncie czasowym objęte refundacją zostanie opakowanie leku Cosentyx® 75 mg/0,5 ml, dzięki któremu możliwe będzie dostarczenie do pacjenta dokładnie takiej ilości leku jakiej potrzebuje. Wnioskodawca zadeklarował plany złożenia wniosku o objęcie refundacją leku Cosentyx® 75 mg/0,5 ml w momencie jego dostępności w Polsce.

1.9.2. Analiza wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości oceniono wpływ zmiany kluczowych parametrów na wyniki analizy podstawowej. W tabelach poniżej przedstawiono w formie tabelarycznej zestawienie testowanych parametrów oraz wyniki analizy wrażliwości.

Realizacja wszystkich wariantów dodatkowej analizy wrażliwości nie spowodowała zmiany wniosków w odniesieniu do wyników analizy podstawowej - finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych wiąże się z dodatkowymi wydatkami dla płatnika publicznego.

Tabela 42. Wyniki analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru	Wynik inkrementalny w wariancie prawdopodobnym		Koszty sekukinumabu	
			I rok refundacji	II rok refundacji	I rok refundacji	II rok refundacji
Wynik analizy podstawowej						
Średni wiek w momencie rozpoczęcia leczenia	12,0	6,0				
Średni wiek w momencie rozpoczęcia leczenia	12,0	13,5				
Odsetek kobiet	32%	0%				
Odsetek kobiet	32%	100%				
Odsetek ERA	68%	59%				
Odsetek ERA	68%	100%				
Przeciętna masa ciała (kg)	47,43	47,43				
Przeciętna masa ciała (kg)	47,43	62,11				
Przeciętna powierzchnia ciała (m ²)	1,60	1,40				
Przeciętna powierzchnia ciała (m ²)	1,60	1,70				
Średnia dawka metotreksatu (mg/m ² p.c.)	12,50	10,00				
Średnia dawka metotreksatu (mg/m ² p.c.)	12,50	15,00				

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru	Wynik inkrementalny w wariancie prawdopodobnym		Koszty sekukinumabu	
			I rok refundacji	II rok refundacji	I rok refundacji	II rok refundacji
Średnia dawka sulfasalazyny (mg/kg mc)	25,00	20,00	█	█	█	█
Średnia dawka sulfasalazyny (mg/kg mc)	25,00	30,00	█	█	█	█
Średnia dawka cyklosporyny (mg/kg mc)	4,00	3,00	█	█	█	█
Średnia dawka cyklosporyny (mg/kg mc)	4,00	5,00	█	█	█	█
Odsetek pacjentów stosujących SEK niewymagających jednoczesnego podawania cDMARDs	█	█	█	█	█	█
Odsetek pacjentów stosujących SEK niewymagających jednoczesnego podawania cDMARDs	█	█	█	█	█	█
Metotreksat stosowany w cDMARDs	tak	nie	█	█	█	█
Sulfasalazyna stosowana w cDMARDs	tak	nie	█	█	█	█
Cyklosporyna stosowana w cDMARDs	nie	tak	█	█	█	█
Odsetek pacjentów stosujących dawkę SEK 150 mg	Obliczenia na podstawie GUS	100%	█	█	█	█

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru	Wynik inkrementalny w wariancie prawdopodobnym			
			I rok refundacji	II rok refundacji	I rok refundacji	II rok refundacji
Odsetek pacjentów stosujących dawkę SEK 150 mg	Obliczenia na podstawie GUS	0%	█	█	█	█
Skuteczność modelowana w oparciu o dane dla populacji	ERA i MŁZS	MŁZS	█	█	█	█
Minimalny udział SEK - chorzy wcześniej nieleczeni lekami biologicznymi - 1 rok	█	█	█	█	█	█
Minimalny udział SEK - chorzy wcześniej nieleczeni lekami biologicznymi - 2 rok	█	█	█	█	█	█
Minimalny udział SEK - chorzy, którzy stosowali już leki biologiczne - 1 rok	█	█	█	█	█	█
Minimalny udział SEK - chorzy, którzy stosowali już leki biologiczne - 2 rok	█	█	█	█	█	█
Maksymalny udział SEK - chorzy, którzy stosowali już leki biologiczne - 1 rok	█	█	█	█	█	█
Maksymalny udział SEK - chorzy, którzy stosowali już leki biologiczne - 2 rok	█	█	█	█	█	█

Tabela 43. Wyniki analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru	Wynik inkrementalny w wariancie prawdopodobnym		Koszty sekukinumabu	
			I rok refundacji	II rok refundacji	I rok refundacji	II rok refundacji
Średni wiek w momencie rozpoczęcia leczenia	12,0	6,0				
Średni wiek w momencie rozpoczęcia leczenia	12,0	13,5				
Odsetek kobiet	32%	0%				
Odsetek kobiet	32%	100%				
Odsetek ERA	68%	59%				
Odsetek ERA	68%	100%				
Przeciętna masa ciała (kg)	47,43	47,43				
Przeciętna masa ciała (kg)	47,43	62,11				
Przeciętna powierzchnia ciała (m ²)	1,60	1,40				
Przeciętna powierzchnia ciała (m ²)	1,60	1,70				
Średnia dawka metotreksatu (mg/m ² p.c.)	12,50	10,00				
Średnia dawka metotreksatu (mg/m ² p.c.)	12,50	15,00				

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru	Wynik inkrementalny w wariancie prawdopodobnym		Koszty sekukinumabu	
			I rok refundacji	II rok refundacji	I rok refundacji	II rok refundacji
Średnia dawka sulfasalazyny (mg/kg mc)	25,00	20,00				
Średnia dawka sulfasalazyny (mg/kg mc)	25,00	30,00				
Średnia dawka cyklosporyny (mg/kg mc)	4,00	3,00				
Średnia dawka cyklosporyny (mg/kg mc)	4,00	5,00				
Odszetek pacjentów stosujących SEK niewymagających jednoczesnego podawania cDMARDs						
Odszetek pacjentów stosujących SEK niewymagających jednoczesnego podawania cDMARDs						
Metotreksat stosowany w cDMARDs	tak	nie				
Sulfasalazyna stosowana w cDMARDs	tak	nie				
Cyklosporyna stosowana w cDMARDs	nie	tak				
Odszetek pacjentów stosujących dawkę SEK 150 mg	Obliczenia na podstawie GUS	100%				

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru	Wynik inkrementalny w wariancie prawdopodobnym		Koszty sekukinumabu	
			I rok refundacji	II rok refundacji	I rok refundacji	II rok refundacji
Odsetek pacjentów stosujących dawkę SEK 150 mg	Obliczenia na podstawie GUS	0%	█	█	█	█
Skuteczność modelowana w oparciu o dane dla populacji	ERA i MŁZS	MŁZS	█	█	█	█
Minimalny udział SEK - chorzy wcześniej nieleczeni lekami biologicznymi - 1. rok	█	█	█	█	█	█
Minimalny udział SEK - chorzy wcześniej nieleczeni lekami biologicznymi - 2. rok	█	█	█	█	█	█
Minimalny udział SEK - chorzy, którzy stosowali już leki biologiczne - 1. rok	█	█	█	█	█	█
Minimalny udział SEK - chorzy, którzy stosowali już leki biologiczne - 2. rok	█	█	█	█	█	█
Maksymalny udział SEK - chorzy, którzy stosowali już leki biologiczne - 1. rok	█	█	█	█	█	█
Maksymalny udział SEK - chorzy, którzy stosowali już leki biologiczne - 2. rok	█	█	█	█	█	█

W ramach analizy wrażliwości oceniono zmienność wyników inkrementalnych w wariancie prawdopodobnym analizy podstawowej. Wyniki charakteryzowały się dużą stabilnością. W wersji z uwzględnieniem RSS zakres zmienności dla wyników inkrementalnych wynosił [redacted] w pierwszym roku refundacji i [redacted] w drugim roku refundacji.

1.9.3. Aktualne roczne wydatki płatnika publicznego

Zgodnie z informacjami uzyskanymi od Wnioskodawcy, produkt leczniczy Cosentyx® nie jest aktualnie stosowany we wnioskowanym wskazaniu (ERA, MŁZS) w Polsce (patrz rozdział 1.5.5). Aktualny program lekowy B.33 dotyczący leczenia młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów nie zawiera opcji terapeutycznych, tj. refundacji dla postaci ERA i MŁZS. Adalimumab, etanercept i tofacytynib są zarejestrowane do zastosowania w odpowiednio: ERA, ERA/ MŁZS (od 12 r.ż.) i MŁZS, nie są jednak finansowane w tych podgrupach chorych. 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 [28]. Zatem pacjenci z MIZS postać ERA i MŁZS mogą zostać objęci leczeniem biologicznym tylko w określonych sytuacjach otrzymując indywidualną zgodę. W związku z powyższym przyjęto, że aktualne roczne wydatki płatnika publicznego będą się kształtowały podobnie jak w scenariuszu „istniejącym”, tj. na poziomie ok. 610 063 PLN, przy czym wydatki na sekukinumab wynoszą 0 zł.

1.9.4. Analiza racjonalizacyjna

Ponieważ analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) wykazała wzrost kosztów refundacji [32, 36], w osobnym dokumencie przedstawiono również analizę racjonalizacyjną.

1.10. Ograniczenia i dyskusja

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów to przewlekła, heterogenna grupa autoimmunologiczno-zapalnych, układowych chorób tkanki łącznej, ujawniających się w wieku dziecięcym. Choroba wiąże się z dużym ryzykiem powikłań zapalenia błony naczyniowej oka, które może prowadzić do utraty wzroku. Dzieci, które zachorowały we wczesnym dzieciństwie, obarczone są ryzykiem wystąpienia zaburzeń rozwojowych, w tym zaburzeń wzrostu. Leczenie ma na celu eliminację lub minimalizację aktywności zapalnej i immunologicznej choroby, a tym samym niedopuszczenie do rozwoju powikłań, w tym – dysfunkcji narządów wewnętrznych czy narządu wzroku [14].

Obecny program B.33 leczenia MIZS w Polsce nie uwzględnia pacjentów z podtypami ERA i MŁZS. W celu uzyskania ewentualnego dostępu do leczenia konieczne jest występowanie o indywidualną zgodę na leczenie do Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych. Istnieje zatem niezaspokojona potrzeba medyczna w tym zakresie.

Przeprowadzona analiza porównawcza efektywności klinicznej sekukinumabu z placebo potwierdziła znamienne statystycznie korzyść kliniczną (czas do wystąpienia zaostrzenia choroby, odpowiedź na leczenie wg kryteriów ACR 30 oraz ACR 70) związaną z zastosowaniem ocenianej interwencji w leczeniu dzieci i młodzieży z aktywnym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów (MIZS) z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniętych oraz aktywnym młodzieńczym łuszczykowym zapaleniem stawów [25]. A zatem stosowanie produktu leczniczego

Cosentyx® pozwala na osiągnięcie celu terapeutycznego – pozwala na eliminację lub minimalizację aktywności zapalnej i immunologicznej choroby.

W celu określenia wielkości populacji docelowej, która może zostać objęta refundacją w leczeniu MIZS ERA oraz MŁZS przeprowadzono szereg kalkulacji. W pierwszej kolejności dokonano kalkulacji na podstawie zidentyfikowanych danych epidemiologicznych z uwzględnieniem kryteriów kwalifikacji do proponowanego programu lekowego. Z zidentyfikowanych danych epidemiologicznych wynika, że zapadalność na MIZS waha się w granicach od 5-24/100 000 dzieci w zależności od źródła. Obliczona średnia zapadalność jest w przybliżeniu równa wartości z publikacji *Harrod 2013* [19] wynoszącej 12/100 000 dzieci. Dane dotyczące Polski podają przy tym zapadalność na poziomie 5-6/100 000 chorych (*Dąbkowska 2019* [14, 35]), ale konserwatywnie zdecydowano się uwzględnić dane wskazujące na wyższą zapadalność. W celu określenia, która z przedstawionych wielkości zapadalności jest najbliższa w odniesieniu do danych NFZ przeprowadzono także dodatkowe kalkulacje w wykorzystaniem rozkładu wieku chorych w momencie rozpoznania choroby (Tabela 7, Tabela 8), które potwierdziły, iż zapadalność na poziomie 12/100 000 dzieci zidentyfikowana w publikacji *Harrod 2013* [19] jest najbardziej rzeczywista. Biorąc pod uwagę powyższe w analizie podstawowej wykorzystano ten współczynnik do dalszych kalkulacji, a wielkość populacji z MIZS na jego podstawie ustalono na 11 115 chorych. Liczebność ta jest zbieżna z danymi z protokołów Zespołu Koordynacyjnego. Wykorzystując odsetki chorych z podtypem ERA i MŁZS zidentyfikowane w publikacjach oraz opinię ekspertów klinicznych wielkość populacji docelowej w pierwszym roku oszacowano [REDACTED], a liczbę nowych przypadków na 25 chorych rocznie³.

W kolejnym kroku oszacowano wielkość populacji docelowej z uwzględnieniem danych z protokołu Zespołu Koordynacyjnego oraz opinii ekspertów klinicznych. Na tej podstawie skalkulowano, że populacja docelowa może kształtować się na poziomie [REDACTED]. Biorąc pod uwagę liczbę chorych z MIZS aktualnie leczonych w ramach programu B.33 (wg ekspertów obecnie w programie lekowym B.33 leczonych jest niewiele ponad 1000 pacjentów, w 14 ośrodkach leczenia biologicznego) oszacowana wartość wydaje się być zdecydowanie zawyżona. Z tego względu ten wariant został wykorzystany w ramach scenariusza maksymalnego.

Wielkość udziałów w rynku dla sekukinumabu oraz pozostałych terapii określono na podstawie opinii ekspertów klinicznych udzielonych w ramach badania ankietowego przeprowadzonego w trakcie prac nad raportem HTA dla produktu Cosentyx®. Biorąc pod uwagę konstrukcję programu B.33 (żaden z leków biologicznych nie jest dostępny w terapii ERA i MŁZS w ramach tego programu) należy się spodziewać, że populacja chorych objętych programem będzie się zwiększać w kolejnych latach (co zostało uwzględnione w analizie). Należy jednak podkreślić, iż rzeczywista liczebność populacji docelowej oraz rzeczywisty udział analizowanych interwencji w przypadku uzyskania refundacji produktu Cosentyx® w analizowanej populacji są trudne do oszacowania. Tym niemniej należy się spodziewać, że w przypadku uzyskania refundacji sekukinumabu lekarze będą chcieli kierować swoich pacjentów na terapię sekukinumabem w ramach proponowanego programu lekowego. Stąd zakładane odbieranie udziałów wydaje się prawidłowym założeniem.

³ W doniesieniu autorów polskich sumarycznie kohorta z młodzieńczymi spondyloartropatiami, składająca się z pacjentów z rozpoznaniem MIZS: ERA i MŁZS wyniosła 12,4% (informacja uzyskana podczas spotkania ekspertów Advisory Board).

1.11. Aspekty etyczne, społeczne, prawne, wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

W wyniku rozpoczęcia finansowania ocenianej technologii medycznej w analizowanej populacji (MIZS) nie wystąpi konieczność dodatkowych szkoleń personelu medycznego, czy też tworzenia nowych wytycznych określających sposób podawania leku. Wdrożenie terapii odbywać się będzie w oparciu o zasady leczenia zdefiniowane w opisie istniejącego programu lekowego B.33.

Aspekty społeczne i etyczne	Tak	Nie	Komentarz
Czy grupy pacjentów mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej (wymień które)?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Czy niekwestionowany jest równy dostęp technologii medycznej przy jednakowych potrzebach?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Czy spodziewana jest duża korzyść dla wąskiej grupy osób?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Technologia lekowa będzie dostępna w ramach programu lekowego, co powoduje, że jest skierowana do zawężonej populacji chorych.
Czy spodziewana jest korzyść mała, ale powszechna?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Czy technologia stanowi odpowiedź na niezaspokojone dotychczas potrzeby grup społecznie upośledzonych?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Brak refundacji dla populacji ERA i/lub MŁZS w ramach aktualnego programu, jedyną możliwość dostępu do leczenia to uzyskanie indywidualnej zgody
Czy technologia stanowi odpowiedź dla osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	j.w.
Czy pozytywna decyzja w odniesieniu do ocenianej technologii może powodować problemy społeczne, w tym:			
wpływać na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
grozić niezaakceptowaniem postępowania przez poszczególnych chorych	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
powodować lub zmieniać stygmatyzację	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
wywoływać lęk	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
powodować dylematy moralne	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
stwarzać problemy dotyczące płci lub rodzinne	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Czy decyzja dotycząca rozważanej technologii nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Czy decyzja dotycząca rozważanej technologii stwarza konieczność dokonania zmian w prawie/przepisach?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Finansowanie sekukinumabu jest zgodne z obowiązującym prawem, wymaga jedynie zmian w wykazie leków refundowanych.
Czy decyzja dotycząca rozważanej technologii oddziałuje na prawa pacjenta lub prawa człowieka?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Czy stosowanie technologii nakłada konieczność szczególnego informowania pacjenta lub uzyskiwania jego zgody?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Czy stosowanie technologii nakłada potrzebę zapewnienia pacjentowi poufności postępowania?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Czy stosowanie technologii nakłada potrzebę uwzględniania indywidualnych preferencji, potrzeby czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze metody postępowania?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	

1.12. Wyniki i wnioski końcowe

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia refundacji terapii sekukinumabem u pacjentów w wieku 6-17 lat z ERA i MŁZS objętych leczeniem w ramach proponowanego programu lekowego przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne (NFZ) dla dwuletniego horyzontu czasowego.

W analizie wpływu na system ochrony zdrowia porównano skutki dla budżetu refundacyjnego Narodowego Funduszu Zdrowia dwóch scenariuszy sytuacyjnych:

- scenariusza „istniejącego”, zakładającego brak refundacji sekukinumabu (Cosentyx®, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/ml, 2 amp.-strz.; 2 wstrz.) w populacji osób z MIZS z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych oraz młodzieńczym łuszczycowym zapaleniem stawów w ramach grupy limitowej 1180.0, Sekukinumab;
- scenariusza „nowego”, w którym od lipca 2023 roku sekukinumab (Cosentyx®, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/ml, 2 amp.-strz.; 2 wstrz.) uzyskuje refundację w ramach proponowanego programu lekowego w populacji osób z MIZS z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych oraz młodzieńczym łuszczycowym zapaleniem stawów w ramach grupy limitowej 1180.0, Sekukinumab.

W przypadku wprowadzenia refundacji sekukinumabu u osób w wieku 6-17 lat w ramach proponowanego programu lekowego, uwzględniając wnioskowany instrument dzielenia ryzyka, roczne wydatki budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza „istniejącego” uległyby [REDAKTOWANE] w pierwszym roku refundacji oraz [REDAKTOWANE] w drugim roku refundacji.

W przypadku wprowadzenia refundacji sekukinumabu u osób w wieku 6-17 lat w ramach proponowanego programu lekowego, nie uwzględniając wnioskowanego instrumentu dzielenia ryzyka, roczne wydatki budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza „istniejącego” uległyby [REDAKTOWANE] w pierwszym roku refundacji oraz [REDAKTOWANE] w drugim roku refundacji.

Wnioski końcowe

Sekukinumab jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG1/κ, które selektywnie wiąże się i neutralizuje prozapalną cytokinę, interleukinę-17A (IL-17A). Działanie sekukinumabu jest ukierunkowane na IL-17A i hamuje interakcję IL-17A z receptorem dla IL-17, znajdującym się na różnych typach komórek, w tym keratynocytach. W konsekwencji sekukinumab hamuje uwalnianie prozapalnych cytokin, chemokin i mediatorów uszkodzenia tkanek oraz zmniejsza udział IL-17A w wywoływaniu chorób autoimmunologicznych i zapalnych. Sekukinumab dociera do skóry w klinicznie istotnych stężeniach i obniża miejscowe markery zakażenia [7]. Przeprowadzona analiza statystyczna [25] wykazała, że sekukinumab jako terapia dodana w analizowanej populacji cechuje się lepszą skutecznością od dotychczas stosowanej standardowej terapii (cDMARDs). Wyższą skuteczność terapii sekukinumabem±DMARDs w porównaniu do placebo±DMARDs odnotowano w odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego: czas do wystąpienia zaostrzenia choroby (ang. *disease flare*) w populacji pacjentów z ERA oraz MŁZS. Istotną statystycznie różnicę między grupami zaobserwowano także dla parametrów: odpowiedź na leczenie wg kryteriów ACR 30 oraz kryteriów ACR 70 w ogólnej populacji pacjentów MIZS. Wyniki te wskazywały na korzyść chorych leczonych SEK±DMARDs. Biorąc pod uwagę przesłanki patogenetyczne i wyniki badań (w tym badanie rejestracyjne dla sekukinumabu JUNIPERA), blokery IL-17 stanowią skuteczną i bezpieczną opcję terapeutyczną, która wcześniej zastosowana może zapobiec niepełnosprawności ruchowej oraz powikłaniom pozastawowym u pacjentów z MIZS: ERA i MŁZS.

Aktualnie żaden z leków biologicznych nie jest dostępny w terapii ERA i MŁZS w ramach programu lekowego B.33, istnieje więc w tym zakresie niezapokojona potrzeba medyczna. Wprowadzenie refundacji produktu Cosentyx® (roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/ml) w ramach proponowanego programu lekowego przyczyni się w sposób zdecydowany do poprawy dostępności do skutecznego leczenia w analizowanej grupie pacjentów. Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują przy tym na stosunkowo niewielkie prognozowane wydatki inkrementalne płatnika publicznego w przypadku objęcia refundacją sekukinumabu w ERA i MŁZS. Równocześnie z uwagi na proponowany instrument dzielenia ryzyka wydatki płatnika publicznego na lek w ramach rozpatrywanego programu lekowego zostaną ograniczone, co umożliwi optymalną alokację środków przez płatnika publicznego.

2. ZAŁĄCZNIKI

2.1. Liczba osób w Polsce na podstawie danych GUS

Liczebność populacji Polski w wieku 0-17 lat na podstawie danych Głównego Urzędu Statystycznego [18] przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 44. Liczba ludności Polski w wieku 0-17 lat – dane GUS [18]

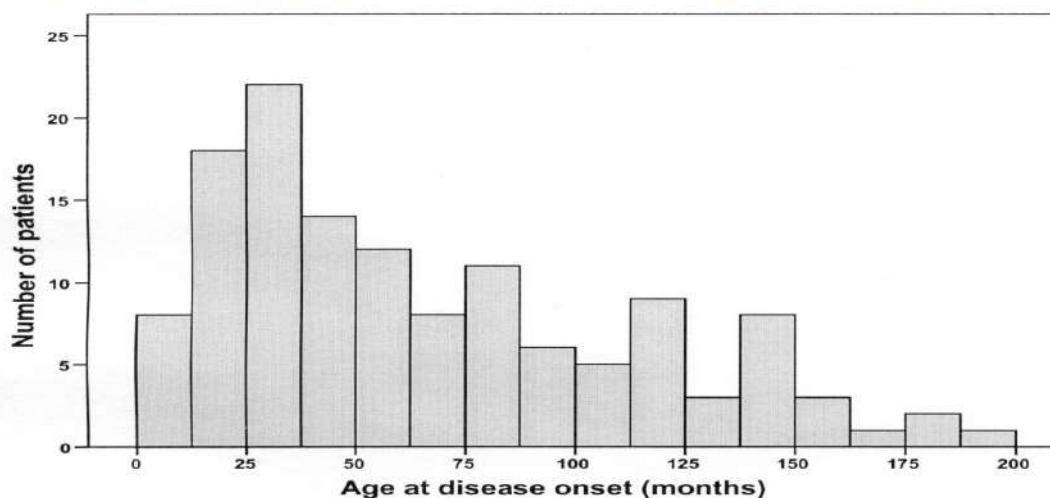
Dolny wiek	Liczba ludności	Dolny wiek	Liczba ludności
0	338 511	9	393 986
1	363 875	10	406 103
2	381 175	11	424 120
3	396 977	12	432 413
4	396 284	13	417 281
5	380 679	14	393 027
6	375 891	15	375 651
7	374 490	16	362 485
8	380 945	17	353 339

Populacja osób w wieku 0-17 wynosi łącznie 6 947 232.

2.2. Wiek na początku choroby (Russo 2013 [33])

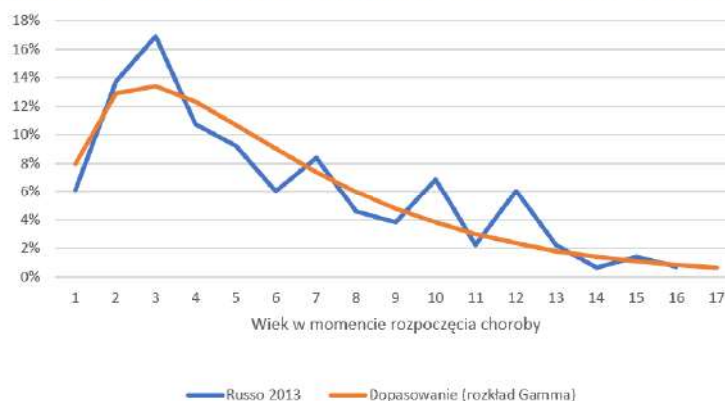
W zidentyfikowanej publikacji Russo 2013 [33] dokonano przeglądu doświadczeń z pacjentami z układowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów, aby ocenić objawy kliniczne i wyniki leczenia u dzieci, u których choroba pojawiła się przed 18 miesiącem życia i porównać je z wynikami pacjentów, u których choroba pojawiła się później. Mediana wieku w momencie rozpoczęcia choroby wynosiła 60 miesięcy (Rysunek 4).

Rysunek 4 Wiek w momencie rozpoczęcia choroby w kohorcie pacjentów z układowym MIZS na podstawie Russo 2013 [33]



Na podstawie powyższych danych skalkulowano, jak rozkłada się wiek chorych w momencie rozpoznania MIZS. W tym celu dane z wykresu powyżej zostały sczytane, a następnie dopasowano krzywą prognostyczną, która najbardziej odpowiada do wartości przedstawionych w publikacji Russo 2013 [33].

Wykres 1. Dopasowanie krzywej prognostycznej dla wieku chorych w momencie rozpoczęcia choroby



Szczegóły przedstawionych obliczeń znajdują się w kalkulatorze dołączonym do analizy (arkusz „Epidemiologia”).

Tabela 45. Kalkulacje wieku chorych w momencie rozpoznania MIZS na podstawie Russo 2013 [33]

Górny wiek rozpoznania (msc.)	Górny wiek rozpoznania (rok)	Liczba rozpoznań [33]*	Russo 2013 [33]	Dopasowanie (rozkład gamma)
13	1,0	8,01	6%	8%
25	2,0	17,96	14%	13%
38	3,0	22,10	17%	13%
50	4,0	14,07	11%	12%
63	5,0	12,07	9%	11%
75	6,0	7,93	6%	9%
88	7,0	11,01	8%	7%
100	8,0	5,97	5%	6%
113	9,0	5,02	4%	5%
125	10,0	9,00	7%	4%
138	11,0	2,97	2%	3%
150	12,0	7,94	6%	2%
163	13,0	2,95	2%	2%
175	14,0	0,90	1%	1%
188	15,0	1,89	1%	1%
200	16,0	0,99	1%	1%
213	17,0			1%
225	18,0			0%

*wartości szcztane z wykresu (Rysunek 4)

Powyzsze kalkulacje zostaly wykorzystane do sprawdzenia jak ksztaltuje sie liczba nowych przypadkow MIZS uwzgledniajaca wskaźniki epidemiologiczne zidentyfikowane w trakcie prac nad analiza.

2.3. Zestawienie wyników badania ankietowego

2.3.1. Populacja niestosujaca wczesniej leczenia biologicznego

[Redacted content]

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

W tabeli poniżej przedstawiono średni odsetek skalkulowany na podstawie powyższych danych. Szczegółowe kalkulecje przedstawiono w kalkulatorze dołączonym do analizy (arkusz „Ankieta”).

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

2.3.2. Populacja wcześniej leczona lekami biologicznymi

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

W tabeli poniżej przedstawiono średni odsetek skalkulowany na podstawie powyższych danych. Szczegółowe kalkulacje przedstawiono w kalkulatorze dołączonym do analizy (arkusz „Ankieta”).

2.3.3. Odsetek pacjentów w programie B.33 którzy mają ERA/MŁZS

2.3.4. Prognozowany udział sekukinumabu

Minimalne i maksymalne wartości wykorzystane zostały w analizie wrażliwości.

3. PIŚMIENICTWO

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów. Raport nr : AOTMiT-BOR434-7/2015:
https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/089/RPT/AOTMiT BOR 434 7 2015 20150710 MZIS.pdf
2. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wniosek o objęcie refundacją leku Simponi (golimumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie golimumabem młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”, Analiza weryfikacyjna, Nr: OT.4331.9.2018
[https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/060/AWA/60 OT 4331 9 SIMPONI \[golimumab\] MIZS 2 018.05.30.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/060/AWA/60 OT 4331 9 SIMPONI [golimumab] MIZS 2 018.05.30.pdf)
3. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. *Health Technology Assessment*). Wersja 3.0, Warszawa, sierpień 2016.
4. Burgos-Vargas R., Tse Shirley M.L., Horneff G. et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Multicenter Study of Adalimumab in Pediatric Patients With Enthesitis-Related Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015 Nov;67(11):1503-12. doi: 10.1002/acr.22657.
5. Cánovas R, Cobb J, Brozynska M, Bowes J, Li YR, Smith SL, Hakonarson H, Thomson W, Ellis JA, Abraham G, Munro JE, Inouye M. Genomic risk scores for juvenile idiopathic arthritis and its subtypes. *Ann Rheum Dis*. 2020 Dec;79(12):1572-1579. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217421. Epub 2020 Sep 4. PMID: 32887683; PMCID: PMC7677485.
6. Cardoso I, Frederiksen P, Specht IO, Händel MN, Thorsteinsdottir F, Heitmann BL, Kristensen LE. Age and Sex Specific Trends in Incidence of Juvenile Idiopathic Arthritis in Danish Birth Cohorts from 1992 to 2002: A Nationwide Register Linkage Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Aug 6;18(16):8331. doi: 10.3390/ijerph18168331. PMID: 34444082; PMCID: PMC8394352.
7. Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) dla produktu leczniczego Cosentyx® (sekukinumab):
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cosentyx-epar-product-information_pl.pdf [data dostępu: 30.06.2022 r.]
8. Charakterystyka Produktu Leczniczego Equoral®.
9. Charakterystyka Produktu leczniczego Humira® (adalimumab): https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/humira-epar-product-information_pl.pdf (ostatni dostęp: 27.06.2022).
10. Charakterystyka Produktu Leczniczego Sulfasalazin EN Krka®.
11. Chemoterapy Standarization Group 2008, Estimation of Body-Surface area in infants and children,
<https://www.ouh.nhs.uk/oxparc/professionals/documents/Body-surfaceareaCCLGChart1.pdf> [dostęp online 29.06.2022]
12. Consolaro, A., Giancane, G., Alongi, A., van Dijkhuizen, E. H. P., Aggarwal, A., et al. (2019). Phenotypic variability and disparities in treatment and outcomes of childhood arthritis throughout the world: an observational cohort study. *Lancet Child Adolesc Health* 3(4): 255-263.
13. Costello R, McDonagh J, Hyrich KL, Humphreys JH. Incidence and prevalence of juvenile idiopathic arthritis in the United Kingdom, 2000-2018: results from the Clinical Practice Research Datalink. *Rheumatology (Oxford)*. 2022 May 30;61(6):2548-2554. doi: 10.1093/rheumatology/keab714. PMID: 34586398; PMCID: PMC9157126.
14. Dąbkowska K., Wojdas M., Winsz-Szczotka K. Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów – postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne. *Farm Pol*, 2019, 75 (1): 34–43.
15. [redacted] et al. Produkt leczniczy Cosentyx® (sekukinumab) w leczeniu chorych na młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniętych oraz młodzieńcze łuszczycowe zapalenie stawów – analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Instytut Arcana a Certara Company, 2022 (praca niepublikowana).
16. Ferrara G, Mastrangelo G, Barone P, La Torre F, Martino S, Pappagallo G, Ravelli A, Taddio A, Zulian F, Cimaz R; Rheumatology Italian Study Group. Methotrexate in juvenile idiopathic arthritis: advice and recommendations from the MARAJIA expert consensus meeting. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2018 Jul 11;16(1):46. doi: 10.1186/s12969-018-0255-8. PMID: 29996864; PMCID: PMC6042421.
17. Główny Urząd Statystyczny 2020, Waga osób w wieku 0-14 lat, <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/zdrowie/zdrowie/waga-osob-w-wieku-0-14-lat,24,1.html> [dostęp online: 29.06.2022]

18. Główny Urząd Statystyczny Baza demografia: <https://demografia.stat.gov.pl/BazaDemografia/Tables.aspx> [dostęp online 30.06.2022]
19. Harrold LR, Salman C, Shoor S, Curtis JR, Asgari MM, Gelfand JM, Wu JJ, Herrinton LJ. Incidence and prevalence of juvenile idiopathic arthritis among children in a managed care population, 1996-2009. *J Rheumatol.* 2013 Jul;40(7):1218-25. doi: 10.3899/jrheum.120661. Epub 2013 Apr 15. PMID: 23588938; PMCID: PMC5657479.
20. Horneff G., Burgos-Vargas R., Constantin T. Efficacy and safety of open-label etanercept on extended oligoarticular juvenile idiopathic arthritis, enthesitis-related arthritis and psoriatic arthritis: part 1 (week 12) of the CLIPPER study. *Ann Rheum Dis.* 2014 Jun;73(6):1114-22. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-203046. Epub 2013 May 21.
21. Jones AP, Clayton D, Nkhoma G, Sherratt FC, Peak M, Stones SR, Roper L, Young B, McErlane F, Moitt T, Ramanan AV, Foster HE, Williamson PR, Deepak S, Beresford MW, Baildam EM. Different corticosteroid induction regimens in children and young people with juvenile idiopathic arthritis: the SIRJIA mixed-methods feasibility study. *Health Technol Assess.* 2020 Jul;24(36):1-152. doi: 10.3310/hta24360. PMID: 32758350; PMCID: PMC7443738.
22. Listing M, Mönkemöller K, Liedmann I, Niewerth M, Sengler C, Listing J, Foell D, Heiligenhaus A, Klein A, Horneff G, Ganser G, Haas JP, Klotsche J, Minden K. The majority of patients with newly diagnosed juvenile idiopathic arthritis achieve a health-related quality of life that is similar to that of healthy peers: results of the German multicenter inception cohort (ICON). *Arthritis Res Ther.* 2018 May 30;20(1):106. doi: 10.1186/s13075-018-1588-x. PMID: 29848349; PMCID: PMC597761.
23. ██████████ et al. Produkt leczniczy Cosentyx® (sekukinumab) w leczeniu chorych na młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniętych oraz młodzieńcze łuszczykowe zapalenie stawów – analiza problemu decyzyjnego. Instytut Arcana a Certara Company, 2022 (praca niepublikowana).
24. Milatz F, Klotsche J, Niewerth M, Geisemeyer N, Trauzeddel R, Weißbarth-Riedel E, Kallinich T, Peitz J, Hartmann M, Minden K. Participation in school sports among children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis in the German National Paediatric Rheumatologic Database, 2000-2015: results from a prospective observational cohort study. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2019 Feb 11;17(1):6. doi: 10.1186/s12969-019-0306-9. PMID: 30744659; PMCID: PMC6371582.
25. Moczyński W., et al. Produkt leczniczy Cosentyx® (sekukinumab) w leczeniu chorych na młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniętych oraz młodzieńcze łuszczykowe zapalenie stawów – analiza efektywności klinicznej. Instytut Arcana a Certara Company, 2022 (praca niepublikowana).
26. Modesto, C., Anton, J., Rodríguez, B., Bou, R., Arnal, C., et al. (2010). Incidence and prevalence of juvenile idiopathic arthritis in Catalonia (Spain). *J Scandinavian journal of rheumatology* 39(6): 472-479.
27. Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ. Uchwały Rady Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia: <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzania-prezesa/uchwaly-rady-nfz/> [Uchwała Nr 3/2022/IV, data dostępu: 30.06.2022 r.]
28. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 czerwca 2022 w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2022 r. (dostęp: 30.06.2022)
29. Pal P, Giri PP, Sinha R. Cyclosporine in Resistant Systemic Arthritis - A Cheaper Alternative to Biologics. *Indian J Pediatr.* 2019 Jul;86(7):590-594. doi: 10.1007/s12098-019-02912-9. Epub 2019 Apr 1. PMID: 30937723.
30. Projekt programu lekowego B.33 „Leczenie aktywnej postaci reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (ICD-10: M05, M06, M08).
31. Protokół Nr 148 z posiedzenia Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych dnia 15 grudnia 2021 roku: https://www.nfz.gov.pl/download/gfx/nfz/pl/defaultaktualnosc/367/9/1/protokol_nr_148.pdf
32. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
33. Russo RA, Katsicas MM. Patients with very early-onset systemic juvenile idiopathic arthritis exhibit more inflammatory features and a worse outcome. *J Rheumatol.* 2013 Mar;40(3):329-34. doi: 10.3899/jrheum.120386. Epub 2013 Jan 15. PMID: 23322471.
34. Shoop-Worrall SJW, Hyrich KL, Wedderburn LR, Thomson W, Geifman N; CAPS the CLUSTER Consortium. Patient-reported wellbeing and clinical disease measures over time captured by multivariate trajectories of disease activity in

- individuals with juvenile idiopathic arthritis in the UK: a multicentre prospective longitudinal study. *Lancet Rheumatol.* 2020 Dec 4;3(2):e111-e121. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30269-1. Erratum in: *Lancet Rheumatol.* 2021 Mar 24;3(4):e250. PMID: 33554133; PMCID: PMC7843954.
35. Stajszczyk M., Władysiek M., Rutkowski J. Leczenia chorób zapalnych stawów w Polsce. Wpływ zniesienia ograniczeń czasu leczenia oraz optymalizacji dawkowania w programach lekowych na budżet płatnika publicznego. CEESTAHC / Polskie Towarzystwo Reumatologiczne, Kraków, 2020.
 36. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2022 r., poz. 463, z późn. zm.).
 37. Zarządzenia Prezesa NFZ Zarządzenie Nr 77/2022/DGL z dnia 1 czerwca 2022 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe wraz z załącznikami.
 38. Zarządzenie Nr 65/2021/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 09.04.2021 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzajach rehabilitacja lecznicza oraz programy zdrowotne w zakresie świadczeń - leczenie dzieci i dorosłych ze śpiączką.
 39. Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 25/2020/DSOZ zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna.
 40. Żuber Z, Turowska-Heydel D, Sobczyk M, Chudek J. Prevalence of HLA-B27 antigen in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Reumatologia.* 2015;53(3):125-130. doi:10.5114/reum.2015.53133
 41. Żuber Z. Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów. *Pediatrics po dyplomie.* 2012;16(2):23-32. <https://podyplomie.pl/pediatrics/12212,mlodziencze-idiopatyczne-zapalenie-stawow>

4. SPIS TABEL

Tabela 1. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Cosentyx® (sekukinumab)	9
Tabela 2. Projekt nowego programu lekowego B.33 – główne kryteria kwalifikacji	12
Tabela 3. Obraz kliniczny poszczególnych typów MIZS	16
Tabela 4. Dane NFZ dotyczące liczby pacjentów z MIZS w latach 2014-2017	17
Tabela 5. Prognoza liczebności pacjentów z MIZS na podstawie danych NFZ z lat 2014-2017	18
Tabela 6. Dane dotyczące zapadalności na MIZS.....	18
Tabela 7. Liczba nowych przypadków MIZS w zależności od wieku - kalkulacje	19
Tabela 8. Skumulowana zapadalność na MIZS uwzględniająca wiek chorych (chorobowość) - kalkulacje	20
Tabela 9. Częstość występowania ERA i MŁZS wśród chorych z MIZS.....	21
Tabela 10. Nieskuteczność cDMARDs na podstawie badania Żuber 2015 [40]	22
Tabela 11. Nieskuteczność bDMARDs (ADA, ETA) na podstawie [4, 20]	22
Tabela 12. Ogólny odsetek nieskuteczności bDMARDs	23
Tabela 13. Liczba pacjentów leczonych aktywnie w ramach programów lekowych B.35, B.36, B.47 oraz B.82 wg danych NFZ w 2021 r. [27]	24
Tabela 14. Liczba pacjentów z MIZS, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	24
Tabela 15. Kalkulacja pomocnicze – odsetek chorych stosujących bDMARDs	27
Tabela 16. Kalkulacja populacji docelowej wskazanej we wniosku.....	27
Tabela 17. Kalkulacja populacji docelowej wskazanej we wniosku – liczba nowych przypadków	28
Tabela 18. Dane z protokołu Zespołu Koordynacyjnego [31]	28
Tabela 19. Prognozowana wielkość populacji chorych z ERA i MŁZS, która może zostać objęta leczeniem na podstawie opinii ekspertów klinicznych	29
Tabela 20. Populacja docelowa na podstawie danych epidemiologicznych – wariant I.....	29
Tabela 21. Populacja docelowa na podstawie opinii ekspertów klinicznych – wariant II.....	29
Tabela 22. Populacja docelowa – analiza podstawowa, scenariusze skrajne	30
Tabela 23. Liczba pacjentów stosujących sekukinumab w ramach programów lekowych B.35, B.36 B.47 oraz B.82 wg danych NFZ [27]	31
Tabela 24. Liczebność populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	31
Tabela 25. Zestawienie oszacowań liczebności populacji.....	31
Tabela 26. Udziały w rynku – scenariusz „istniejący”	34
Tabela 27. Udziały w rynku – scenariusz „nowy”	35
Tabela 28. Populacja docelowa w porównywanych scenariuszach w zależności od momentu rozpoczęcia leczenia.....	35
Tabela 29. Pomocniczo – odsetek chorych po niepowodzeniu leczenia biologicznego	35
Tabela 30. Populacja docelowa – chorzy po niepowodzeniu bDMARD.....	36
Tabela 31. Populacja docelowa – chorzy wcześniej nieleczeni bDMARD	36
Tabela 32. Rozkład populacji kwalifikującej się do PL - scenariusz „istniejący”	36
Tabela 33. Rozkład populacji kwalifikującej się do PL - scenariusz „nowy”	37
Tabela 34. Wycena punktowa NFZ.....	38
Tabela 35. Średnie koszty na cykl/pacjenta na podstawie Analizy ekonomicznej [15]	38

Tabela 36. Kalkulacja zużytych opakowań leku Cosentyx®.....	39
Tabela 37. Wartości parametrów uwzględnionych w Analizie ekonomicznej [15]	39
Tabela 38. Koszty ponoszone na leczenie populacji docelowej w porównywanych scenariuszach dla analizowanego horizontu czasowego.....	42
Tabela 39. Populacja docelowa – scenariusze skrajne	43
Tabela 40. Wyniki analizy wpływu na budżet w wersji z uwzględnieniem RSS	43
Tabela 41. Wyniki analizy wpływu na budżet w wersji bez uwzględnienia RSS.....	43
Tabela 42. Wyniki analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS	45
Tabela 43. Wyniki analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS.....	48
Tabela 44. Liczba ludności Polski w wieku 0-17 lat – dane GUS [18].....	56
Tabela 45. Kalkulacje wieku chorych w momencie rozpoznania MIZS na podstawie <i>Russo 2013</i> [33]	57
Tabela 46. Technologie medyczne stosowane u chorych z ERA i MŁZS wcześniej niestosujących leków biologicznych (bDMARDs).....	58
Tabela 47. Technologie medyczne stosowane u chorych z ERA i MŁZS wcześniej niestosujących leków biologicznych (bDMARDs) – podsumowanie	58
Tabela 48. Technologie medyczne stosowane u chorych z ERA i MŁZS po niepowodzeniu terapii lekiem biologicznym (bDMARDs).....	58
Tabela 49. Technologie medyczne stosowane u chorych z ERA i MŁZS po niepowodzeniu terapii lekiem biologicznym (bDMARDs) – podsumowanie	59
Tabela 50. Odsetek pacjentów w programie lekowym B.33, którzy mają postać ERA/ MŁZS	59
Tabela 51. Prognozowany udział sekukinumabu w zależności od wcześniej stosowanego leczenia biologicznego.....	59

5. SPIS WYKRESÓW I RYSUNKÓW

Wykres 1. Dopasowanie krzywej prognostycznej dla wieku chorych w momencie rozpoczęcia choroby	57
Rysunek 1 Sposób oszacowania populacji docelowej na podstawie danych epidemiologicznych i opinii ekspertów	26
Rysunek 2 Ewolucja populacji docelowej przed i po rozpoczęciu refundacji sekukinumabu	32
Rysunek 3 Podgrupy w populacji docelowej, w których analizowano udziały w rynku sekukinumabu w przypadku objęcia go refundacją	33
Rysunek 4 Wiek w momencie rozpoczęcia choroby w kohorcie pacjentów z układowym MIZS na podstawie Russo 2013 [33]	56