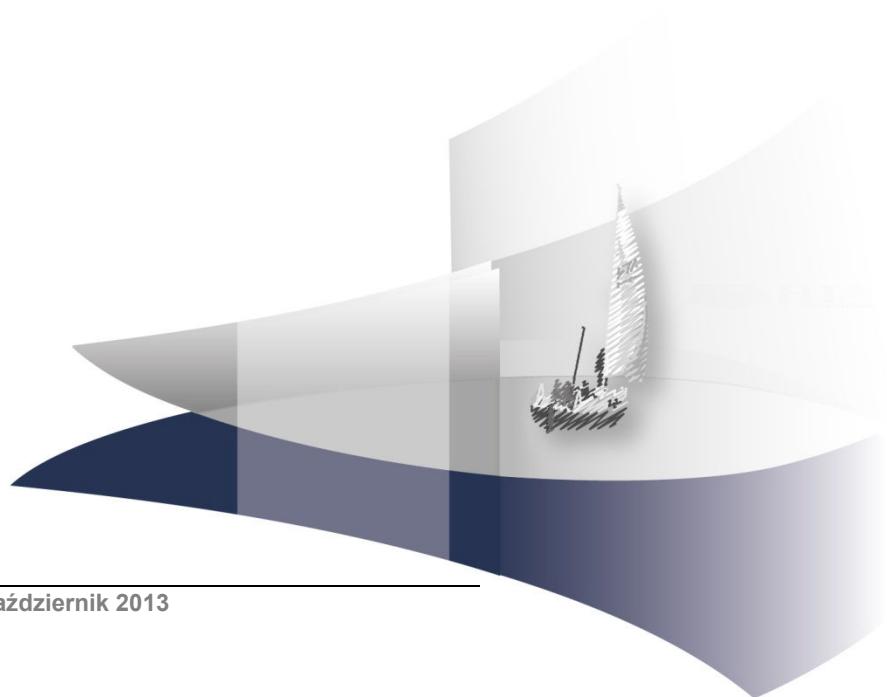


ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET

TOCILIZUMAB (ROACTEMRA®) W LECZENIU MŁODZIEŃCZEGO IDIOPATYCZNEGO ZAPALENIA STAWÓW O POCZĄTKU WIELOSTAWOWYM LUB UOGÓLNIONYM

Wersja 1.0



HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

ul. Starowiślna 17/3
31-038 Kraków
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;
Faks: +48 (0) 12 395-38-32
www.hta.pl

Projekt zakończono: październik 2013

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Zgodnie z procedurami firmy HTA Consulting analizę poddano wewnętrznej kontroli jakości w następujących obszarach:

[Redacted text block]

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Roche Polska Sp. z o.o.

ul. Domaniewska 39 B
02-672 Warszawa

[Redacted text block]

SPIS TREŚCI

[Redacted Table of Contents]

[Redacted content]

13. SPIS ELEMENTÓW	109
13.1. Spis tabel	109
14. ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE ANALIZY ZE WZGLĘDU NA MINIMALNE WYMAGANIA MINISTERSTWA ZDROWIA.....	115
15. ANEKS	117
15.1. Analiza wrażliwości	117
.....	
.....	
.....	
.....	
.....	
15.2. Źródła danych	140
15.3. Analiza danych.....	142
15.3.1. Populacja pacjentów z MIZS leczonych biologicznie przed 2014 rokiem.....	143
15.3.2. Populacja pacjentów z MIZS nieleczonych biologicznie przed 2014 rokiem	149
15.3.3. Synteza danych	155
15.4. Rozpowszechnienie TOC w populacji docelowej	159
15.5. Postępowanie z pacjentem w trakcie terapii biologicznej	163
15.5.1. Skuteczność terapii biologicznej	163
15.5.2. Zamiana terapii	169
15.5.3. Nieaktywna choroba.....	172
15.5.4. Czas do nawrotu choroby	175
15.6. Charakterystyka pacjentów	179
15.7. Dawkowanie leków w analizie BIA.....	181

INDEKS SKRÓTÓW

ADA	Adalimumab
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
BIA	Analiza wpływu na budżet (<i>Budget Impact Analysis</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
DMARD	Leki modyfikujące przebieg choroby (<i>Disease-modifying antirheumatic drug</i>)
ETA	Etanercept
GBL	Główny Biblioteka Lekarska
GUS	Główny Urząd Statystyczny
GKS	Glikokortykosteroidy
ILAR	Międzynarodowej Ligi Towarzystw Reumatologicznych (<i>International League of Associations for Rheumatology</i>)
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
MIZS	Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów
MTX	Metotreksat
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NLPZ	Niesteroidowe leki przeciwzapalne
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
PTR	Polskie Towarzystwo Reumatologiczne
RF	Czynnik reumatoidalny (<i>Rheumatoid factor</i>)

STRESZCZENIE

■ Cel

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych tocilizumabu (RoActemra®) w leczeniu pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów.

■ Metodyka

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów. Uwzględniono 2-letni horyzont czasowy, począwszy od 1 stycznia 2014 roku. W analizie założono, że tocilizumab (TOC) będzie finansowany w ramach wykazu leków refundowanych w części obejmującej leki stosowane w programach lekowych.

[Redacted text block]

Liczebność populacji docelowej wyznaczono kompilując dane pochodzące z raportów „Ewidencji pacjentów z RZS i MIZS”, danych Głównego Urzędu Statystycznego, polskich badań epidemiologicznych oraz badań obserwacyjnych odnalezionych w ramach przeszukań baz informacji medycznych.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Udziały leków biologicznych uwzględnionych w analizie [redacted] oszacowano na podstawie danych z raportów „Ewidencji pacjentów z RZS i MIZS”, zapisów obowiązującego programu lekowego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym” oraz projektu programu lekowego pt. „Leczenie młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) tocilizumabem” dostarczonego przez Zamawiającego. W scenariuszu prognozowanym założono, że pacjenci rozpoczynający leczenie biologiczne w kolejnych latach analizy podejmują terapię tocilizumabem. U pacjentów, u których terapię rozpoczęto przed 2014 rokiem w ramach PL i która jest kontynuowana w kolejnych latach analizy, udziały leków biologicznych przyjęto na poziomie podanym w raportach ewidencji.

W analizie, ze względu na wybór perspektywy, uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne: koszty ponoszone na leki, kwalifikację do leczenia, podania leków, monitorowanie terapii i terapię wspomagającą. Nie uwzględniono bezpośrednich kosztów niemedycznych oraz kosztów pośrednich. [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

1. WPROWADZENIE DO ANALIZY

1.1. Cel analizy

Celem analizy wpływu na budżet (BIA) jest oszacowanie przewidywanych wydatków płatnika publicznego i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych tocilizumabu (RoActemra®) [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

1.2. Problem zdrowotny

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS) to najczęściej występująca przewlekła artropatia zapalna o nieznannej etiologii u pacjentów w wieku rozwojowym. Stanowi heterogenną grupę przewlekłych zapaleń stawów manifestujących się przed 16 rokiem życia i trwających co najmniej 6 tygodni. [1, 2] MIZS zaliczane jest do chorób autoimmunologicznych wieku dziecięcego. [2] Choroba ta charakteryzuje się występowaniem krańcowo różnych postaci klinicznych, przy czym w każdej z nich obserwuje się procesy zapalne stawów.

Obecnie obowiązująca klasyfikacja ILAR obejmuje 7 podtypów choroby, charakteryzujących się odmiennym obrazem klinicznym, laboratoryjnym oraz rokowaniem. Podtypy wyodrębnia się na podstawie objawów klinicznych występujących w pierwszych 6 miesiącach trwania choroby.

Tabela 1.
Klasyfikacja MIZS według ILAR [3]

Kliniczny podtyp MIZS		Kryteria klasyfikacji	
I	Uogólnione (uMIZS)	Zapalenie ≥ 1 stawu z gorączką (towarzyszącą zapaleniu stawu lub poprzedzającą jego wystąpienie) pojawiającą się codziennie, przez co najmniej 3 doby oraz ≥ 1 z następujących objawów: <ul style="list-style-type: none"> • przemijająca wysypka rumieniowa, • uogólnione powiększenie obwodowych węzłów chłonnych, • powiększenie wątroby i/lub śledziony, • zapalenie błon surowiczych 	
II	Nielicznostawowe (skąpostawowe, nMIZS)	przetrwałe (npMIZS)	Stan zapalny w obrębie 1–4 stawów we wczesnej fazie choroby (≤ 6 miesięcy) i w czasie całego jej przebiegu.
		rozszerzające się (nrMIZS)	Stan zapalny w obrębie 1–4 stawów we wczesnej fazie choroby (≤ 6 miesięcy) i >4 stawach w czasie całego dalszego przebiegu.
III	Wielostawowe seronegatywne (RF-)	Zapalenie ≥ 5 stawów w pierwszych 6 miesiącach choroby; Ujemny test na obecność czynnika reumatoidalnego (RF).	
IV	Wielostawowe seropoztywne (RF+)	Zapalenie ≥ 5 stawów w pierwszych 6 miesiącach choroby; 2 pozytywne testy na obecność RF przeprowadzone w odstępach 3 miesięcznych w czasie pierwszych 6 miesięcy trwania choroby.	
V	Łuszczycowe zapalenie stawów	Zapalenie stawów z towarzyszącą łuszczycą lub zapalenie stawów i dodatkowo ≥ 2 z poniższych kryteriów: zapalenie paliczków, zagłębienia w paznokciach/onycholiza, łuszczyca u krewnego pierwszego stopnia.	
VI	Zapalenie stawów z zapaleniem przyczepów ścięgien	Zapalenie stawów z zapaleniem przyczepów ścięgien lub zapalenie stawów, lub zapalenie przyczepów ścięgien oraz ≥ 2 z poniższych kryteriów: tkliwość stawów biodrowo-krzyżowych i/lub lędźwiowo-krzyżowy ból o etiologii zapalnej, obecność antygenu HLA-B27, początek zapalenia stawów u chłopców >6 . r.ż., ostre (objawowe) zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej oka, w wywiadzie u krewnych pierwszego stopnia: zapalenie stawów, zapalenie przyczepów ścięgien, zapalenie stawów krzyżowo biodrowych z nieswoistym zapaleniem jelit, zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, lub ostre zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej oka.	
VII	Inne	Zapalenie stawów, które nie spełnia powyższych kryteriów lub spełnia kryteria dwóch lub więcej kategorii.	

1.3. Stan aktualny

Z powodu nieznannej etiologii choroby, leczenie MIZS nie jest leczeniem przyczynowym. Jego celem jest zmniejszenie aktywności zapalnej, złagodzenie dolegliwości i zapobiegnięcie wystąpieniu powikłań choroby. Terapia ma charakter wielokierunkowy, dostosowany indywidualnie do każdego pacjenta, z uwzględnieniem aktywności i postaci choroby, rozległości i charakteru zmian w narządzie ruchu i narządach wewnętrznych. Postępowanie terapeutyczne poza farmakoterapią obejmuje kompleksową rehabilitację leczniczą, psychiatryczną i środowiskową, a w najcięższych przypadkach leczenie operacyjne.

Przed ustaleniem ostatecznego rozpoznania standardowo stosuje się u dzieci niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) m.in. ibuprofen, naproksen, diklofenak. Nie hamują one progresji zmian

stawowych i nie ograniczają uszkodzenia tkanek, działają zaś przeciwbólowo i przeciwgorączkowo. [1, 2]

Po rozpoznaniu podtypu MIZS oraz ustaleniu stopnia aktywności choroby, u chorych włącza się leki ingerujące w mechanizmy patogenetyczne schorzenia, tzw. leki modyfikujące przebieg choroby (DMARD), glikokortykosteroidy (GKS) oraz leczenie biologiczne. Wybór odpowiedniego leku uzależniony jest od stopnia nasilenia schorzenia oraz mechanizmu działania preparatu. [1, 2]

Lekiem pierwszego rzutu w przypadku wMIZS i nMIZS jest najczęściej MTX. Lek ten, zmniejsza objawy kliniczne choroby i opóźnia postęp zmian radiologicznych. U chorych stosowany również bywa leflunomid lub sulfasalazyna. Leki DMARD bardzo skutecznie kontrolują objawy MIZS, są w stanie spowolnić, a nawet zahamować progresję zmian stawowych i narządowych oraz wprowadzają pacjentów w remisję. [1, 2]

Glikokortykosteroidy, są lekami o bardzo silnym i szybkim działaniu przeciwzapalnym i immunosupresyjnym, nie modyfikują jednak przebiegu choroby. Stosuje się je najczęściej systemowo w małych dawkach podtrzymujących, jako element uzupełniający terapię DMARD. Przy zaostrzeniu stanu zapalnego w jednym ze stawów możliwe jest podanie dostawowe GKS. [1, 2]

W przypadku braku odpowiedzi na klasyczne leczenie, pacjentom z grupy wMIZS oraz nMIZS podaje się leki biologiczne. Leki te mogą być podawane w skojarzeniu z klasycznymi lekami DMARD oraz NLPZ i GKS. W grupie leków biologicznych wyróżnia się szereg preparatów. Wytyczne rekomendują podjęcie terapii obejmującej:

- w przebiegu wMIZS, nrMIZS oraz pacjentów z uMIZS z dominacją objawów stawowych:
 - antagonistów TNF- α (etanercept, adalimumab),
- w przebiegu uMIZS z dominacją objawów narządowych:
 - anakinra,
 - tocilizumab.

Spośród wymienionych interwencji anakinra nie została dopuszczona do obrotu u pacjentów z MIZS, w związku z czym ich stosowanie w tej grupie chorych odbywa się poza wskazaniem rejestracyjnym. Nie jest on również finansowany ze środków publicznych na terenie Polski, przez co, zważywszy na jego wysoką cenę, należy przyjąć, iż nie jest dostępny dla pacjentów.

Dokładną ścieżkę postępowania terapeutycznego u pacjentów z MIZS omówiono w opracowanej dla rozważanego wskazania analizie efektywności klinicznej [4].

Leki stosowane w leczeniu MIZS w Polsce

W Polsce w terapii pacjentów z MIZS refundacją ze środków publicznych objęto następujące preparaty DMARD: metotreksat, leflunomid, sulfasalazyna, chlorochina cyklosporyna A oraz azatiopryna. Należy przy tym podkreślić, iż spośród wymienionych leków jedynie metotreksat został

zarejestrowany do stosowania u dzieci i młodzieży ze stwierdzonym wMIZS po niepowodzeniu NLPZ, w związku z czym stosowanie większości preparatów odbywa się poza wskazaniami rejestracyjnymi. Zgodnie z opinią eksperta z zakresu reumatologii dziecięcej lek ten jest preferowany w leczeniu pacjentów w rozważanym wskazaniu. Większość preparatów DMARD objętych refundacją w MIZS wydawane jest za odpłatnością ryczałtową, za wyjątkiem preparatu chlorochiny, który wydawany jest za 30% odpłatnością (Tabela 2) [5].

Dodatkowo, podskórne podanie MTX zostało objęte refundacją w ramach programu lekowego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) o dużej i umiarkowanej aktywności choroby lekami modyfikującymi przebieg choroby (ICD-10 M05, M06, M 08)” i może być podawany pacjentom, u których w trakcie leczenia MTX podawanym doustnie wystąpiły działania niepożądane lub objawy nietolerancji uniemożliwiające dalsze podawanie leku tą drogą. [5]

Tabela 2.
Niebiologiczne leki DMARD dostępne w Polsce

Niebiologiczne DMARD	Status refundacyjny	Preparat (producent)
Doustne	Refundowane: Ryczałt we wskazaniach pozarejestracyjnych: Choroby autoimmunologiczne	Methotrexat-Ebewe (Ebewe Pharma) Trexan (Orion)
	Refundowane: Ryczałt dla chorych z wMIZS po niepowodzeniu NLPZ Program lekowy dla osób z nietolerancją metotreksatu w postaci doustnej (bezpłatnie)	Ebetrexat (Ebewe Pharma) Metex (Medac)
Metotreksat Pozajelitowe	Refundowane: Ryczałt we wskazaniach pozarejestracyjnych: Choroby autoimmunologiczne	Metex (Medac)
	Brak refundacji	Methotrexat-Ebewe (Ebewe Pharma)
Leflunomid	Refundowane: Ryczałt dla chorych z wMIZS po niepowodzeniu MTX	Arava (Sanofi-aventis) Leflunomide medac (Medac)
	Brak refundacji	Leflunomide Sandoz (Sandoz)
Sulfazalazyna	Refundowane: Ryczałt we wskazaniach pozarejestracyjnych: Choroby autoimmunologiczne	Salazopyrin (Pfizer) Sulfasalazin (Krka)
Chlorochina	Refundowane: 30% we wskazaniach pozarejestracyjnych: Choroby autoimmunologiczne	Arechin (Polfa Pabianice)
Cyklosporyna A	Refundowane: Ryczałt we wskazaniach pozarejestracyjnych: Choroby autoimmunologiczne	Equoral (Teva) Sandimmun Neoral (Novartis) Cyclaid (Apotex)
Azatiopryna	Refundowane: Ryczałt we wskazaniach pozarejestracyjnych: Choroby autoimmunologiczne	Imuran (Aspen) Azathioprine VIS (VIS)

W Polsce pacjenci z agresywnym przebiegiem MIZS mogą korzystać z leków biologicznych, które finansowane są aktualnie w ramach programu lekowego: „Leczenie reumatoidalnego zapalenia

stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym” (ICD-10 M05, M06, M08). [5]

Do programu lekowego kwalifikuje się pacjentów spełniających następujące kryteria:

- pacjentów z MIZS, u których nastąpiło niepowodzenie w stosowaniu terapii co najmniej dwoma tradycyjnymi lekami DMARD, przez okres co najmniej 3 miesięcy każdym, w tym terapii maksymalnymi dawkami MTX (z wyłączeniem okresu dochodzenia do maksymalnej dozwolonej dawki),
- pacjentów z MIZS o agresywnym przebiegu choroby,
- pacjentów z MIZS z ≥ 5 obrzękniętymi i ≥ 3 stawami o ograniczonej ruchomości, z towarzyszącym bólem, tkliwością lub obiema tymi cechami. [5]

Dodatkowo, bez konieczności spełnienia powyższych kryteriów do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci z postacią uogólnioną MIZS (Zespół Still'a), a także osoby z postacią nielicznostawową rozszerzającą i przetrwałą przez ponad 6 miesięcy pomimo leczenia MTX. [5]

W ramach programu lekowego dostępne są następujące leki biologiczne:

- ADA w dawce 40 mg we wstrzyknięciu podskórnym co dwa tygodnie,
- ETA w dawce 0,4 mg/kg masy ciała (maksymalnie 25 mg) podskórnym dwa razy w tygodniu.

Leczenie obydwojma wymienionymi interwencjami wymaga równoczesnego podania MTX w formie doustnej lub podskórnej. U dzieci do 16. roku życia stosowana dawka MTX powinna wynosić 10-20 mg/m² na tydzień (maksymalnie 25 mg/m² na tydzień). [5] Leki mogą być również podawane w monoterapii w przypadku nietolerancji MTX lub u pacjentów, u których kontynuowanie leczenia MTX nie jest wskazane.

Prezes AOTM w stanowisku nr 93/2011 z 19 grudnia 2011 r. uznał za zasadne finansowanie preparatu RoActemra® ze środków publicznych u pacjentów z MIZS w ramach istniejącego programu lekowego „Leczenie lekami biologicznymi reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”, pod warunkiem obniżenia kosztu terapii do poziomu kosztu terapii innymi lekami DMARD. Pomimo pozytywnej rekomendacji refundacyjnej preparat nie został do dnia dzisiejszego wpisany na listę świadczeń gwarantowanych. [6]

Liczba pacjentów, obecnie stosujących tocilizumab

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego RoActemra® [7] tocilizumab w skojarzeniu z metotreksatem (MTX) jest wskazany w leczeniu:

- pacjentów z populacji docelowej analizy,
- dorosłych pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie lub nietolerancję dotychczasowego leczenia jednym lub kilkoma lekami typu DMARD lub inhibitorami TNF.

Obecnie istnieje możliwość finansowania tocilizumabu ze środków publicznych w Polsce w leczeniu czynnego MIZS wyłącznie w ramach katalogu Jednorodnych Grup Pacjentów (JGP – H87 i P20) (zgodnie z informacją dostarczoną przez Zamawiającego, [8, 9]).

Nie odnaleziono danych pozwalających na wiarygodne oszacowanie liczby pacjentów z MIZS leczonych TOC w ramach JGP. We wniosku Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego (PTR) w sprawie rozszerzenia zakresu wskazań określających charakterystykę grup H90 i H96 o kod M08.2 „Młodzieńcze zapalenie stawów o początku uogólnionym” [8] ze stycznia 2013 roku oszacowano, że w przypadku wprowadzenia postulowanych zmian, mających ułatwić podjęcie terapii TOC w rozważanym wskazaniu, liczba ta nie będzie znaczna, sięgająca około 15-20 nowych pacjentów w skali roku. [REDACTED]

Na mocy obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2013 r. TOC (3 kody EAN) objęty został wraz z certolizumabem pegol (CZP) refundacją w ramach programu lekowego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) o przebiegu agresywnym” jako opcja terapeutyczna w pierwszej albo kolejnych liniach leczenia biologicznego, alternatywnie do obowiązującego programu „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”. [5] W ramach programu TOC podawany jest w skojarzeniu z MTX lub w monoterapii dorosłym pacjentom z czynnym RZS o przebiegu agresywnym, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie lub nietolerancję dotychczasowego leczenia lekami typu DMARD lub niewystarczającą odpowiedź na leczenie lub nietolerancję dotychczasowego leczenia w ramach innych programów lekowych dedykowanych leczeniu RZS o przebiegu agresywnym inhibitorami TNF, pod warunkiem, że TOC nie został zastosowany we wcześniejszej linii leczenia.

W opublikowanych przez NFZ informacjach o wartości wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii naliczanych narastająco od początku roku do czerwca 2013 r. [10] podano, że we wskazanym okresie zrefundowano 541 opakowań preparatu TOC (tj. 165,08, 99,49 oraz 276,5 opakowań zawierających fiołki o pojemności odpowiednio 10, 20 i 4 ml). Na podstawie Załącznika do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 26 sierpnia 2013 r. [5] określono wielkość poszczególnych opakowań zawierających TOC i sposób

dawkowania tego leku w terapii RZS. W celu oszacowania średniej wielkości dawki leku średnią masę ciała pacjentów z RZS przyjęto na podstawie wyników polskiego badania obserwacyjnego Niewada 2009 [11]. W badaniu określono charakterystykę chorych z RZS pozostających pod opieką ośrodków reumatologicznych, zarejestrowanych w „Ewidencji Pacjentów w Terapii Biologicznej RZS”. Na podstawie uwzględnionych informacji oszacowano, że dotychczas w ramach programu lekowego terapię TOC podjęto u około 26 pacjentów z RZS.

W obliczeniach przyjęto, że pacjenci z RZS byli leczeni TOC w ramach programu lekowego dla TOC i CZP w sposób ciągły w analizowanym okresie od stycznia do czerwca 2013 roku. Pacjenci z RZS leczeni TOC rozpoczęli terapię tym lekiem najwcześniej w styczniu 2013 roku (tj. w momencie wejścia w życie wskazanego programu lekowego). Ponadto w świetle zapisów przytoczonego programu terapia TOC kontynuowana jest przez okres nie krótszy niż 6 miesięcy (za wyjątkiem przypadku braku uzyskania adekwatnej odpowiedzi na leczenie lub wystąpienia działań niepożądanych). [12] W oparciu o przytoczone informacje przyjęte założenie uznano za zasadne.

Dane dotyczące sprzedaży TOC w dniu zakończenia prac nad analizą (październik 2013 roku) dostępne były jedynie dla pierwszego półrocza obowiązywania decyzji o finansowaniu tego leku w leczeniu RZS w ramach programu lekowego (tj. styczeń-czerwiec 2013 roku). Dostępne dane miesięczne charakteryzowały się silnym trendem wzrostowym, który wynika z krótkiego czasu od wprowadzenia refundacji leku ze środków publicznych i najpewniej ulegnie stabilizacji w najbliższym czasie. W związku z tym oszacowanie trendu zmian liczebności populacji pacjentów z RZS leczonych TOC w Polsce na podstawie tych danych wydaje się być wątpliwe. Wobec tego w obliczeniach wykorzystano dane skumulowane i przyjęto, że w kolejnych półroczach leczeniem TOC obejmowana będzie taka sama liczba pacjentów z RZS co w pierwszym półroczu finansowania tego leku w leczeniu RZS w Polsce, czyli 26 osób. Przy uwzględnieniu tego założenia dokonano prognozy liczby pacjentów z RZS leczonych TOC w kolejnych latach analizy.

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

Liczebność populacji docelowej w roku 2013

Definicję populacji docelowej przedstawiono w rozdziale 2.5. Metodyka wyznaczania aktualnej (na rok 2013) liczebności populacji docelowej jest analogiczna jak w przypadku prognozy przeprowadzonej na lata 2014-2015. Szczegółowe obliczenia dotyczące liczebności populacji docelowej w latach

2014-2015 zaprezentowano w aneksie (rozdz. 15). Uzyskane wyniki przedstawiono dla obu wyróżnionych opcji analizy.

Oszacowana liczebność populacji docelowej w 2013 roku znajduje się w poniższej tabeli. Prognozowaną wielkość populacji pacjentów z uMIZS w kolejnych latach analizy przedstawiono w rozdz. 3.1 (opcja I) i 4.1 (opcja II), zaś prognozowaną wielkość populacji pacjentów z wMIZS lub nrMIZS w rozdz. 5.1 (opcja I) i 6.1 (opcja II).

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego RoActemra® [7] TOC jest wskazany do stosowania u:

- pacjentów z populacji docelowej analizy,
- dorosłych pacjentów z czynnym RZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie lub nietolerancję dotychczasowego leczenia jednym lub kilkoma lekami typu DMARD lub inhibitorami TNF.

Wskazania rejestracyjne innych leków biologicznych stosowanych w RZS (ADA, ETA, infliksymab, rytuksymab, certolizumab pegol) obejmują zbliżone populacje chorych.

W pracy Orlewska 2011 [13] omówiono dostępność leczenia biologicznego u pacjentów z RZS w Polsce na tle innych państw o zbliżonym poziomie produktu krajowego brutto. Oszacowana w pracy liczba chorych z RZS w Polsce sięga 145 tysięcy osób. Jednocześnie w badaniu podano, że tylko u 0,99% z nich stosowane jest leczenie biologiczne. Wartość tego odsetka jest kilkakrotnie niższa od wartości raportowanych dla innych państw europejskich, wynoszących od 5,00% dla Węgier do 1,40% dla Chorwacji. Wyniki badania sugerują, że nie u wszystkich pacjentów z populacji, w której wskazane jest zastosowanie leków biologicznych są one w Polsce podawane. Z uwagi na stosunkowo dawne dopuszczenie leków biologicznych do obrotu uznano, że średni udział terapii biologicznych w populacjach pozostałych państw europejskich (2,77%) odzwierciedla odsetek pacjentów z RZS, u których wnioskowana technologia może być zastosowana. Uwzględniając podane wartości na potrzeby oszacowania liczebności populacji pacjentów, u których TOC może być zastosowany uzyskano, że analizowana populacja liczy 4035 pacjentów. Biorąc po uwagę charakter uwzględnionych danych oraz stały poziom liczebności ogólnej populacji Polski przyjęto, że liczba ta będzie stała w kolejnych latach analizy.

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

Aktualne roczne wydatki płatnika w populacji docelowej analizy

Aktualne wydatki płatnika na leczenie osób z populacji docelowej zostały wyznaczone dla pacjentów z populacji docelowej z roku 2013. Dane dotyczące dawkowania oraz rodzajów leczenia przyjęto analogicznie jak w przypadku szacowania wydatków w scenariuszu aktualnym analizy (szczegółowe dane znajdują się w rozdz. 2.7 oraz 2.9). Szacunki przeprowadzono w dwóch opcjach uwzględnionych w analizie uzyskując w ten sposób zakres, w którym zgodnie z wynikami analizy powinny mieścić się aktualne roczne wydatki płatnika w populacji docelowej.

Otrzymane wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli (Tabela 6).

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

1.4. Interwencja oceniana

Tocilizumab (RoActemra®, TOC) należy do grupy leków immunosupresyjnych z grupy inhibitorów interleukin. Preparat został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 16 stycznia 2009 roku pod nazwą handlową RoActemra®. Produkt leczniczy wskazany jest do stosowania w terapii:

- czynnego uMIZS, u pacjentów w wieku co najmniej 2 lat, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie NLPZ i GKS,
- czynnego wMIZS (czynnik reumatoidalny pozytywny (RF+), negatywny (RF-) oraz postać nielicznostawowa, rozszerzająca), u pacjentów w wieku co najmniej 2 lat, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na wcześniejsze leczenie MTX.

Lek zarejestrowano również w innych wskazaniach [7].

[REDACTED]

Szczegółowy opis ocenianej interwencji przedstawiono w przeprowadzonej analizie klinicznej [4].

1.5. Założenia analizy

Analizę BIA przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym, począwszy od 1 stycznia 2014 roku (zakładanego momentu rozpoczęcia finansowania TOC ze środków publicznych w populacji docelowej). Tak przyjęty horyzont czasowy obejmuje czas obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki.

W analizie wyznaczono wydatki, jakie poniesie płatnik publiczny oraz pacjenci w przypadku zachowania obecnego statusu refundacyjnego leków (scenariusz aktualny) oraz wydatki, które płatnik publiczny i pacjenci musieliby ponieść w przypadku rozpoczęcia finansowania TOC w populacji docelowej analizy. Przedstawiono również wydatki inkrementalne, czyli różnicę w wydatkach płatnika publicznego (płatnika publicznego i pacjentów) między scenariuszem prognozowanym a aktualnym.

[REDACTED]

Definicja ta została przyjęta na podstawie projektu programu lekowego „Leczenie młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) tocilizumabem” otrzymanego od Zamawiającego [12] (nazywanego dalej projektem PL). [REDACTED]

W analizie przyjęto założenie, że TOC będzie finansowany wraz z adalimumabem (ADA) i etanerceptem (ETA) w populacji docelowej począwszy od 1 stycznia 2014 roku w ramach programu lekowego. Aktualnie ADA i ETA finansowane są w populacji docelowej w ramach PL „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym” [5] (nazywanego dalej PL). [REDACTED]

W celu oszacowania liczebności populacji docelowej w Polsce w latach 2014-2015, korzystając z danych pochodzących z comiesięcznych raportów „Ewidencji pacjentów z RZS i MIZS” [14], wyznaczono liczbę pacjentów z MIZS leczonych biologicznie w Polsce przed 2014 rokiem, u których leczenie kontynuowane będzie w styczniu 2014 roku. Następnie kompilując dane publikowane przez Główny Urząd Statystyczny (GUS) [15] z danymi z polskich badań epidemiologicznych [16–18] i badań obserwacyjnych oszacowano liczbę pacjentów z MIZS nieleczonych biologicznie w Polsce przed 2014 rokiem, u których w kolejnych latach analizy rozpoczęte zostanie leczenie biologiczne. Na podstawie polskich badań obserwacyjnych wydzielono w ramach obu populacji pacjentów z uMIZS oraz populację pacjentów z wMIZS lub nrMIZS. W analizie wrażliwości przeprowadzono obliczenia na podstawie alternatywnych źródeł danych w celu zbadania zmienności wyników analizy związanych z niepewnością oszacowania liczebności populacji docelowej.

Analizę przeprowadzono w dwóch opcjach. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Udziały TOC oraz pozostałych leków uwzględnionych w analizie BIA (ADA, ETA i MTX) określono na podstawie opisów projektu PL dla TOC [12] i PL dla ETA i ADA [5], danych z „Ewidencji pacjentów z RZS i MIZS” [14] oraz przy uwzględnieniu opinii eksperta z zakresu reumatologii dziecięcej. W scenariuszu prognozowanym przyjęto, że TOC będzie terapią pierwszej linii w populacji docelowej analizy. Aktualnie ETA jest terapią najczęściej stosowaną w leczeniu pacjentów z MIZS w ramach programu lekowego. W analizie wrażliwości założono, że u pacjentów z populacji docelowej ETA będzie terapią pierwszej linii leczenia biologicznego (za wyjątkiem opcji I analizy, gdzie dla pacjentów w wieku poniżej 4 lat, dla których jedynym lekiem biologicznym dopuszczonym w ramach programu lekowego będzie TOC).

Sposób postępowania w trakcie terapii biologicznej u pacjentów z MIZS określono zgodnie z zapisami projektu PL oraz przy uwzględnieniu opinii eksperta z zakresu reumatologii dziecięcej. Wartości parametrów określających przebieg leczenia w populacji docelowej (tj. czas do przerwania terapii, wystąpienia nieaktywnej choroby bądź jej nawrotów) wyznaczono na podstawie danych z odnalezionych badaniach obserwacyjnych [17, 19].

W analizie BIA uwzględniono koszty ponoszone na leki biologiczne (TOC, ADA, ETA) oraz koszty związane z diagnostyką (kwalifikacja do leczenia), podaniem leków, monitorowaniem terapii i terapią wspomagającą. Cenę preparatu RoActemra® otrzymano od Zamawiającego. Koszty pozostałych leków są zgodne z cenami pochodzącymi z wykazu leków refundowanych (stan na dzień 1 września 2013) [5]. W analizie przyjęto, że zachowany zostanie obowiązujący podział na grupy limitowe dla uwzględnionych leków biologicznych (każda substancja czynna znajduje się w osobnej grupie [5]).

Schematy dawkowania poszczególnych leków przyjęto zgodnie z odpowiednimi charakterystykami produktów leczniczych (ChPL) [7, 20, 21] oraz zapisami projektu PL dla TOC [12] i PL dla ETA i ADA [5]. W przypadku leków stosowanych w terapii wspomagającej dawkowanie określono na podstawie wielkości dawki dobowej przyjętej przez Ministerstwo Zdrowia, służącej do wyznaczania odpłatności płatnika i pacjentów za leki refundowane, w przypadku których dochodzi do współpłacenia.

W poniższej tabeli (Tabela 7) znajduje się zestawienie źródeł danych wykorzystanych w opracowanej analizie.

Tabela 7.
Zestawienie źródeł danych wykorzystanych w niniejszej analizie

	Parametr	Źródło	Referencje
	Pacjenci z MIZS leczeni biologicznie przed 2014 rokiem		
	Liczba pacjentów leczonych biologicznie przed 2014 rokiem	Raporty comiesięczne „Ewidencji pacjentów z RZS i MIZS”, opinia eksperta z zakresu reumatologii dziecięcej	[9, 14]
	Pacjenci z MIZS nieleczeni biologicznie przed 2014 rokiem		
Dane populacyjne	Liczba osób w Polsce w wieku poniżej 18 lat	Dane GUS	[22]
	Zapadalność MIZS w Polsce	Wolny-Niedzielska 2005, Zygmunt 2005	[16, 18]
	Odsetek pacjentów z uMIZS i wMIZS lub nrMIZS	Wolny-Niedzielska 2005	[16]
	Niepowodzenie dotychczasowej terapii (NLPZ i GKS w terapii uMIZS oraz MTX w terapii wMIZS lub nrMIZS)	Albers 2009, Bartoli 2008, Klein 2012, Hinks 2011	[23–26]
	Rozpowszechnienie	Rozpowszechnienie leków biologicznych w populacji docelowej	PL dla ADA i ETA, opinia eksperta z zakresu reumatologii dziecięcej
Udziały leków	Udziały rozpatrywanych leków w rynku leków biologicznych	Dane z „Ewidencji pacjentów z RZS i MIZS”, opinia eksperta z zakresu reumatologii dziecięcej	[9, 14]
Postępowanie w trakcie terapii biologicznej	Schemat dawkowania leków	ChPL, projekt PL dla TOC i PL dla ADA i ETA	[5, 7, 12, 20, 21]
	Odsetek pacjentów, u których zakończono terapię (z powodu remisji lub z innych powodów)	Dane z „Ewidencji pacjentów z RZS i MIZS”, Żuber 2011, Analiza ekonomiczna	[14, 17, 27]
	Odsetek pacjentów z nawrotem choroby	Baszisz 2011	[19]
	Cena TOC	Dane otrzymane od Zamawiającego	x
Koszty	Koszty leków i świadczeń medycznych	Aktualne (na dzień 15 września 2013) katalogi NFZ dotyczące wyceny świadczeń medycznych, obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2013 r.	[5]

2. METODYKA I DANE ŹRÓDŁOWE

2.1. Sposób przeprowadzenia analizy

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w następujący sposób:

1. Zdefiniowano populację docelową dla TOC w leczeniu MIZS. Na podstawie odnalezionych źródeł danych oszacowano liczebność populacji docelowej.
2. Przeprowadzono prognozę liczebności populacji docelowej w kolejnych 2 latach, począwszy od 1 stycznia 2014 roku.

4. Na potrzeby analizy BIA oszacowano rozpowszechnienie i udziały leków biologicznych w populacji docelowej. Obliczenia przeprowadzono w dwóch opcjach.

5. Obliczono przewidywane wydatki płatnika w populacji docelowej w latach 2014–2015 w przypadku utrzymania aktualnego statusu refundacyjnego, czyli w przypadku braku wprowadzenia programu lekowego dla TOC w leczeniu MIZS.
6. Obliczono przewidywane wydatki płatnika w populacji docelowej w latach 2014–2015 dla scenariusza prognozowanego, czyli w przypadku podjęcia przez płatnika pozytywnej decyzji o rozpoczęciu finansowania TOC w leczeniu MIZS w ramach programu lekowego.
7. Wyznaczono wydatki inkrementalne, czyli różnicę w wydatkach pomiędzy scenariuszem prognozowanym a scenariuszem aktualnym. W przypadku, gdy wydatki inkrementalne są ujemne, oznacza to oszczędności dla płatnika. W przypadku oszacowania dodatnich wydatków inkrementalnych, oznaczają one dodatkowe nakłady finansowe płatnika.
8. Przeprowadzono analizę wrażliwości dla zmiennych, które w największym stopniu wpływają na wyniki analizy wpływu na budżet oraz takich, których oszacowanie charakteryzuje się największą niepewnością. Dla każdej zmiennej zdefiniowano wariant oznaczony w sposób następujący: na pierwszym miejscu umieszczono opcję analizy (I lub II), następnie symbol jednostki chorobowej (dla uMIZS - u, dla wMIZS lub nrMIZS - w) a na końcu literę określającą zmienną (od A do L). Przykładowo dla trzeciej zmiennej opcji II analizy dla pacjentów z uMIZS będzie to oznaczenie Iu3C. W obrębie danego wariantu badany parametr podlegał zmianie, przyjmując wartości: podstawową oznaczoną cyfrą 0 (np. wariant Iu3A0) oraz wartości uwzględnione w analizie wrażliwości oznaczone cyframi 1 i 2 (np. wariant Iu3A1 i Iu3A2).

2.2. Forma analizy

Analiza wpływu na budżet składa się z dwóch części – niniejszego dokumentu oraz arkusza kalkulacyjnego wykonanego w programie MS Excel 2010®, umożliwiającego obliczenie prognozowanych wydatków płatnika w zależności od przyjętych założeń. Arkusz kalkulacyjny umożliwia również przeprowadzenie jednokierunkowych i wielokierunkowych analiz wrażliwości.

2.3. Perspektywa analizy

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [28], analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów, przy uwzględnieniu współpłacenia za leki.

2.4. Horyzont czasowy analizy

Analizę opracowano w 2-letnim horyzoncie czasowym przy założeniu, że TOC będzie finansowany ze środków publicznych w ramach wykazu leków refundowanych w części dotyczącej programów lekowych począwszy od 1 stycznia 2014 roku. Zgodnie z wytycznymi AOTM [29] horyzont czasowy analizy wpływu na budżet powinien obejmować okres do momentu ustalenia się stanu równowagi lub co najmniej w ciągu 2 lat od wprowadzenia nowej technologii. Dodatkowo, zgodnie z ustawą refundacyjną z dnia 12 maja 2011 roku [30], pierwsza decyzja refundacyjna wydawana jest na 2 lata.

2.5. Populacja docelowa

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W niniejszym rozdziale przedstawiono podsumowanie sposobu kalkulacji liczebności zdefiniowanej w analizie populacji.

Definicja ta obejmuje szerszą grupę pacjentów niż ta, w której leczenie biologiczne aktualnie jest finansowane we wskazaniu MIZS. W szczególności w opcji I analizy, zgodnie z obowiązującym opisem PL przyjęto, że obecnie nie jest możliwe podjęcie terapii biologicznej u pacjentów z MIZS w

wieku poniżej 4 lat. Ponadto leki biologiczne są najczęściej stosowane długoterminowo, dlatego wprowadzenie nowego leku biologicznego do PL wpłynie w głównej mierze na warunki pacjentów z MIZS, u których rozpoczynane jest leczenie tego typu. Z tego względu w celu oszacowania liczebności populacji docelowej analizy osobno wyznaczono liczebność populacji pacjentów z MIZS leczonych biologicznie przed 2014 rokiem, u których terapia ta będzie kontynuowana w kolejnych latach analizy oraz liczebność populacji pacjentów nieleczonych biologicznie przed 2014 rokiem, u których terapia zostanie podjęta w latach 2014-2015. Suma liczebności obu grup pacjentów przyjęto w analizie jako oszacowanie liczebności populacji docelowej w kolejnych latach 2014-2015. [REDACTED]

Na potrzeby analizy oszacowanie liczebności pierwszej z wymienionych powyżej populacji (w obu uwzględnionych opcji analizy) przeprowadzono w oparciu o dane z polskich rejestrów pacjentów z MIZS leczonych biologicznie.

Oszacowanie drugiej z wymienionych populacji w opcji I analizy wymagało wyznaczenia liczby pacjentów z MIZS, którzy w 2013 roku mają mniej niż 4 lata (tj. nie kwalifikują się do leczenia biologicznego w ramach obowiązującego PL), a w latach 2014-2015 są w wieku 2 lat lub powyżej (zgodnie z definicją populacji docelowej analizy). [REDACTED]

[REDACTED]. W związku z tym w wykonanych krokach obliczeniowych wyznaczono kolejno (z podziałem na poszczególne lata życia w zakresie od 0 do 17):

- liczbę pacjentów, u których zdiagnozowano MIZS w latach 2010-2015,

Szczegółowy opis przeprowadzenia obliczeń znajduje się w aneksie (rozd. 15).

Pacjenci z MIZS leczeni biologicznie przed 2014 rokiem

Liczbę pacjentów z MIZS leczonych biologicznie w Polsce przed 2014 rokiem, u których w kolejnych latach analizy terapia jest kontynuowana, wyznaczono w oparciu o dane pochodzące z comiesięcznych raportów „Ewidencji pacjentów z RZS i MIZS” [14] oraz protokołów z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych [31]. W dokumentach tych znajdują się dane dotyczące liczby pacjentów objętych terapią lekami biologicznymi w ramach programów lekowych dostępnych dla pacjentów z RZS, MIZS oraz ZZSK (zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa) od momentu utworzenia ewidencji w 2009 roku. Analiza danych

zawartych w raportach pozwala na wyodrębnienie danych dotyczących liczby pacjentów z MIZS objętych leczeniem biologicznym w ramach PL.

Na podstawie zgromadzonych danych oszacowano liczbę pacjentów z MIZS w trakcie terapii biologicznej w grudniu 2013 roku. Wartość ta została przyjęta w analizie jako oszacowanie liczby pacjentów z MIZS leczonych biologicznie w Polsce przed 2014 rokiem z zastosowaniem ETA i ADA.

[REDACTED]

Tabela 8.
Prognozowana liczba pacjentów z MIZS leczonych biologicznie przed 2014 rokiem, u których terapia jest kontynuowana w kolejnych latach analizy

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

Pacjenci z MIZS nieleczeni biologicznie przed 2014 rokiem

W celu wyznaczenia liczby pacjentów z populacji docelowej nieleczonych biologicznie przed 2014 rokiem, u których terapia zostanie rozpoczęta w latach 2014-2015 w kolejnych krokach obliczeniowych oszacowano wartości następujących parametrów:

- liczebność populacji Polski w wieku do 18 lat z podziałem na poszczególne lata życia w latach 2010-2015,
- zapadalność MIZS w Polsce,

[REDACTED]

Zapadalność MIZS w Polsce określono na podstawie dwóch prac (Wolny-Niedzielska 2005 [16] i Zygmunt 2005 [18]) odnalezionych w ramach przeprowadzonego przeszukania polskich badań epidemiologicznych (opisanego w rozdz. 15.1.1). Wyznaczoną na ich podstawie wartość zapadalności zastosowano do danych GUS [32] dotyczących prognozowanej liczebności ludności Polski w wieku do 18 lat w latach 2012-2015.

[REDACTED]

[Redacted text block]

Liczbę pacjentów, u których terapia biologiczna podjęta zostanie w 2015 roku wyznaczono analogicznie jako liczbę pacjentów w wieku 2 lat w tym roku, zdiagnozowanych we wcześniejszych latach (2013-2014) lub w wieku 2 lat i powyżej w tym roku, zdiagnozowanych w 2015 roku.

Podsumowanie sposobu kalkulacji liczebności populacji docelowej przedstawiono w tabeli poniżej. Szczegółowy sposób przeprowadzenia obliczeń przedstawiono w aneksie (rozdz. 15).

Tabela 9.
Prognozowana liczba pacjentów rozpoczynających leczenie w latach 2014–2015

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

2.6. Rozpowszechnienie leków biologicznych w populacji docelowej

Zgodnie z opinią Zespołu Ekspertów ds. Reumatologii Dziecięcej przy Konsultancie Krajowym w Dziedzinie Reumatologii [33] terapia podejmowana u pacjentów z MIZS powinna być intensywna, najlepiej skojarzona, z uwagi na znaczny wpływ choroby na stan zdrowia pacjenta. Pacjenci z populacji docelowej należą do grupy o najcięższej postaci choroby, odpornej na standardowe leczenie i narażonej na wystąpienie poważnych konsekwencji zdrowotnych aż do trwałego inwalidztwa w przyszłości. Specjaliści z zakresu reumatologii podkreślają znaczenie leków biologicznych w postępowaniu terapeutycznym u pacjentów z MIZS. [33] Aktualnie leki te stanowią najlepszą opcję terapeutyczną w tym wskazaniu. W związku z tym w analizie przyjęto założenie, że rozpowszechnienie leków biologicznych w populacji docelowej będzie możliwie najwyższe.

Założenie to jest spójne z wynikami analizy danych z comiesięcznych raportów „Ewidencji pacjentów z RZS i MIZS” [14] w zakresie liczby pacjentów oczekujących na podjęcie leczenia biologicznego w kolejnych miesiącach. Od momentu utworzenia ewidencji w 2009 roku wartość ta sukcesywnie spada. W oparciu o przytoczone dane metodą regresji logarytmicznej dopasowano funkcję określającą liczbę pacjentów oczekujących na podjęcie leczenia biologicznego w kolejnych miesiącach. Zastosowane podejście charakteryzowało się wysokim stopniem dopasowania ($R^2=97,0\%$). Przeprowadzone obliczenia wskazują, że prognozowana liczba pacjentów oczekujących na podjęcie terapii biologicznej w ramach PL maleje w kolejnych miesiącach, aż do wartości poniżej 1 pacjenta w grudniu 2013 roku. Świadczy to najpewniej o stopniowym zmniejszaniu się ograniczeń budżetowych będących główną przyczyną kolejek pacjentów oczekujących na podjęcie leczenia biologicznego. Ze względu na uzyskane wyniki w analizie BIA przyjęto, że od stycznia 2014 roku u wszystkich pacjentów kwalifikujących się do PL stosowane będzie leczenie biologiczne.

[REDACTED]

2.7. Rozpowszechnienie TOC w populacji docelowej

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted Table Content]

2.8. Postępowanie w trakcie terapii biologicznej

W niniejszym rozdziale przedstawiono podsumowanie zgromadzonych danych i przyjętych założeń w analizie BIA w zakresie postępowania z pacjentem w trakcie terapii biologicznej. Sposób, w jaki dokonano oceny efektywności leczenia oraz schemat postępowania w trakcie terapii lekami biologicznymi u pacjentów z MIZS określone zostały na podstawie zapisów projektu PL i obowiązującego PL leczenia MIZS lekami biologicznymi w Polsce, a także opinii eksperta z zakresu reumatologii dziecięcej.

Określone w wymienionych dokumentach kryteria postępowania odnoszą się do dotychczas stosowanych w leczeniu MIZS w Polsce leków: ADA i ETA, a także ocenianego w opracowanej analizie TOC, który nie jest obecnie objęty refundacją w Polsce w ramach PL. Procedury opisane w przytoczonych dokumentach regulują takie aspekty terapii jak: kryteria włączenia, wykluczenia i ponownej kwalifikacji do terapii biologicznej oraz warunki zmiany danej terapii na terapię innym lekiem biologicznym. Wskazania dotyczące leczenia chorych na MIZS rozważanymi lekami biologicznymi są zbliżone, odmienne jednak w wybranych aspektach od rzeczywistej praktyki klinicznej leczenia biologicznego u pacjentów z MIZS w Polsce określonej na podstawie opinii eksperta z dziedziny reumatologii dziecięcej. Z tego względu obliczenia w analizie BIA przeprowadzono w dwóch opcjach, uwzględniając osobno obydwie źródła danych.

[Redacted Table Content]

Obecnie w terapii MIZS w ramach PL finansowane są dwa leki biologiczne: ADA i ETA, zaś u pacjentów z MIZS rozpoczynających terapię biologiczną w ramach PL najczęściej stosowany jest ETA. W scenariuszu aktualnym opcji I analizy przyjęto, że obowiązujący wybór terapii pierwszej linii leczenia biologicznego nie ulegnie zmianie. U pacjentów w wieku poniżej 4 lat do momentu ukończenia 4 r.ż podawany jest MTX. W scenariuszu prognozowanym przyjęto, że TOC będzie terapią pierwszej linii w populacji docelowej analizy. W analizie wrażliwości, przyjęto, że terapią pierwszej linii u pacjentów w wieku 4 lat i powyżej jest ETA. U pacjentów w wieku poniżej 4 lat przyjęto stosowanie TOC jako jedynego leku biologicznego dostępnego w scenariuszu prognozowanym w tej grupie wiekowej.

[REDACTED]

Zgodnie z zapisami obowiązującego PL dla ADA i ETA, pierwsza ocena terapii biologicznej podejmowana jest po 6 miesiącach od podania pierwszej dawki leku. W analizie BIA, zgodnie z projektem PL oraz wskazaniem z ChPL poszczególnych leków biologicznych przyjęto, że skuteczność terapii rozważanymi lekami biologicznymi (ADA, ETA i TOC) po raz pierwszy oceniana jest po 3 miesiącach od jej rozpoczęcia (w obu opcjach analizy).

[REDACTED]

[REDACTED]

Skuteczność leków biologicznych po 3 miesiącach trwania terapii określono w analizie BIA na podstawie danych zaczerpniętych z opracowanej analizy ekonomicznej [27].

[REDACTED]

Wykorzystane w analizie wartości przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 14).

Tabela 15.
Półroczne prawdopodobieństwo przerwania terapii biologicznej u pacjentów, u których uzyskano adekwatną odpowiedź na leczenie po 3 miesiącach trwania terapii

W zapisach projektu PL oraz obowiązującym PL zalecono rozważenie zaprzestania leczenia TOC, ADA i ETA, w przypadku nie uzyskania przez pacjenta nieaktywnej choroby (wg kryteriów ACR) w trakcie 18 miesięcy leczenia. W opcji I analizy opartej na zapisach PL w analizie podstawowej dla nie uwzględniono zaprzestania leczenia biologicznego z opisanych powyżej przyczyn, zaś w analizie wrażliwości (warianty luE1 i lwE1) założono, że pacjenci są leczeni z zastosowaniem jednego leku biologicznego, w sposób ciągły (tj. bez okresów nieaktywnej choroby) maksymalnie przez 18 miesięcy. W szczególności u wszystkich pacjentów leczonych biologicznie przed 2014 rokiem, u których w kolejnych latach analizy terapia jest kontynuowana założono, że względu na brak możliwości określenia średniego czasu trwania terapii, jej zakończenie po 6. kwartale w analizie. W opcji II analizy na podstawie opinii eksperta z dziedziny reumatologii dziecięcej nie rozważano możliwości przerwania terapii biologicznej, z powodu braku uzyskania nieaktywnej choroby w ciągu 18 miesięcy.

Liczbę pacjentów, u których uzyskano nieaktywną chorobą w trakcie kolejnych wizyt monitorujących modelowano w opcji I analizy za pomocą odsetka pacjentów z odpowiedzią ACR100 wyznaczoną w badaniu Żuber 2011 [17] w oparciu o dane z polskiego rejestru pacjentów z MIZS leczonych biologicznie. Na podstawie wyników badania wyznaczono odsetki pacjentów z nieaktywną chorobą w kolejnych punktach czasowych [redacted]. Nie odnaleziono danych pozwalających na zróżnicowanie odsetka pacjentów z nieaktywną chorobą ze względu na zastosowany lek biologiczny. Wykorzystane wartości przedstawiono w tabeli Tabela 141.

W opcji I analizy u pacjentów, u których stwierdzono nieaktywną chorobę przerywane jest leczenie biologiczne. W analizie BIA założono, że u pacjentów nie jest wówczas stosowane żadne leczenie MIZS i nie są oni monitorowani.

Prawdopodobieństwo nawrotu w kolejnych kwartałach analizy określono na podstawie wyników badania obserwacyjnego Baszis 2011 [19]. W przypadku stwierdzenia nawrotu choroby pacjent jest bez wstępnej kwalifikacji, ponownie włączany do terapii lekiem biologicznym uprzednio zastosowanym.

W analizie BIA na podstawie zapisów PL przyjęto, że monitorowanie terapii ponownie podjętej po nawrocie choroby odbywa się na tych samych zasadach co przed wystąpieniem tego zdarzenia.

W opcji I analizy u pacjentów, u których przerwano terapię biologiczną z powodu wystąpienia braku adekwatnej odpowiedzi na leczenie po 3 miesiącach od jej rozpoczęcia, podejmowana jest terapia kolejnej linii. W przypadku utraty odpowiedzi w późniejszym okresie pacjenci przechodzą na leczenie MTX. [REDACTED] w opcji II analizy założono, że przejście na kolejną linię leczenia w przypadku braku lub utraty odpowiedzi na leczenie jest możliwe w każdym momencie oceny efektywności terapii biologicznej uwzględnionym w analizie.

Obecnie w Polsce w leczeniu pacjentów z MIZS w ramach PL finansowane są dwa leki biologiczne, ADA i ETA. W scenariuszu prognozowanym, wraz z podjęciem pozytywnej decyzji o finansowaniu TOC w leczeniu MIZS, teoretycznie możliwe będzie zastosowanie kolejno trzech leków biologicznych (np. ETA - TOC - ADA). Nie są dostępne polskie wytyczne dotyczące leczenia pacjentów z MIZS z zastosowaniem kolejno, więcej niż dwóch leków biologicznych. Z tego względu liczbę leków biologicznych stosowanych w sekwencji w leczeniu MIZS w I opcji analizy określono na podstawie zasad obowiązujących w tym zakresie dla pacjentów z RZS leczonych biologicznie w ramach PL. Zgodnie z przyjętym podejściem u pacjentów z MIZS leczonych biologicznie uwzględniono możliwość zastosowania kolejno dwóch leków biologicznych. W przypadku zakończenia terapii drugim lekiem, niezależnie od przyczyny, u pacjenta podejmowana jest terapia MTX. W opcji II analizy, [REDACTED] uwzględniono zastosowanie sekwencji trójlekových w terapii MIZS.

[REDACTED]

[REDACTED]

W analizie BIA na podstawie zapisów PL przyjęto, że monitorowanie skuteczności terapii po zmianie pierwszej linii leczenia biologicznego odbywa się na tych samych zasadach co w przypadku pierwszego zastosowanego leku biologicznego.

Szczegółowy opis wykorzystanych źródeł danych oraz przyjętych w analizie założeń przedstawiono w aneksie (rozd. 15).

2.9. Dawkowanie

2.9.1. Tocilizumab

Zgodnie z projektem PL [12] TOC należy podawać:

- w leczeniu uMIZS: u pacjentów o masie ciała większej lub równej 30 kg w dawce 8 mg/kg masy ciała oraz u pacjentów o masie ciała poniżej 30 kg w dawce 12 mg/kg masy ciała, podanej raz na dwa tygodnie,
- w leczeniu wMIZS lub nrMIZS: u pacjentów o masie ciała większej lub równej 30 kg w dawce 8 mg/kg masy ciała oraz u pacjentów o masie ciała poniżej 30 kg w dawce 10 mg/kg masy ciała, podanej raz na cztery tygodnie.

Przed każdym podaniem należy obliczyć dawkę w oparciu o masę ciała pacjenta. Dawka może być zmieniana wyłącznie w oparciu o stałe zmiany masy ciała pacjenta wraz z upływem czasu. Dawkowanie to jest zgodne z zaleceniami określonymi w charakterystyce produktu leczniczego RoActemra® [7].

Produkt RoActemra® aktualnie jest dostępny w postaci fiolek zawierających 80, 200 lub 400 mg TOC [7]. Z uwagi na opisany sposób dawkowania, w którym wielkość dawki uzależniona jest od masy ciała pacjenta, w przeważającej większości przypadków stosowania TOC część leku nie jest wykorzystana. Jednocześnie zgodnie z zarządzeniem Prezesa NFZ z dnia 10 października 2011 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne [34] świadczeniodawca ma prawo rozliczyć tylko taką ilość substancji czynnej, która została podana lub wydana świadczeniobiorcom. Koszt utylizacji niewykorzystanej części substancji czynnej nie jest pokrywany ze środków publicznych. W analizie podstawowej przyjęto wobec tego, że TOC podawany jest w dawce określonej w projekcie PL i nie uwzględniono kosztów ponoszonych w związku z utylizacją niewykorzystanej części leku (tj. dawka TOC bez uwzględnienia *wastage*).

Na potrzeby analizy BIA na podstawie opisanego schematu dawkowania TOC i danych dotyczących masy ciała pacjentów w populacji docelowej wyznaczono średnie dawki TOC (bez uwzględnienia *wastage*) [redacted]. Szczegółowy opis przeprowadzonych kalkulacji opisano w rozdz. 15.7. Uzyskane wartości zostały wykorzystane w analizie podstawowej. W analizie wrażliwości uwzględniono poszczególne dawki wskazane w projekcie PL ([redacted]).

W analizie wrażliwości uwzględniono podawanie TOC w dawce określonej w projekcie PL z uwzględnieniem niewykorzystanej części leku w szacowaniu kosztów terapii ([redacted]).

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

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

2.9.2. Adalimumab

Zgodnie z PL [5] niezależnie od postaci MIZS ADA należy podawać w dawce 40 mg, we wstrzyknięciu podskórnym co dwa tygodnie. Dawkowanie to jest zgodne z zaleceniami określonymi w charakterystyce produktu leczniczego Humira® (ADA) [21] dla pacjentów z wMIZS w wieku od 13 do 17 lat.

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



Na potrzeby analizy BIA na podstawie opisanego schematu dawkowania ADA w opcji II analizy i danych dotyczących masy ciała i wzrostu pacjentów w populacji docelowej wyznaczono średnie dawki ADA (bez uwzględnienia *wastage*) w terapii pacjentów z uMIZS oraz pacjentów wMIZS lub nrMIZS w tej opcji. Szczegółowy opis przeprowadzonych kalkulacji opisano w rozdz. 15.7.

W analizie wrażliwości dla opcji II uwzględniono podawanie ADA z uwzględnieniem niewykorzystanej części leku w szacowaniu kosztów terapii (warianty IIuF1 i IIwF1).

Tabela 18.
Schemat dawkowania ADA

2.9.3. Etanercept

Zgodnie z PL [5] niezależnie od postaci MIZS ETA należy podawać w dawce 0,4 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 25 mg), we wstrzyknięciu podskórnym 2 razy w tygodniu. Po decyzji lekarza prowadzącego możliwe jest podawanie całej dawki tygodniowej raz w tygodniu, pod warunkiem utrzymania się dotychczasowej skuteczności. Dawkowanie to jest zgodne z zaleceniami określonymi w charakterystyce produktu leczniczego Enbrel® [20] dla pacjentów z wMIZS.

Produkt Enbrel® aktualnie jest dostępny w postaci fiolek zawierających 10 mg, 25 mg i 50 mg ETA [20]. Z uwagi na opisany sposób dawkowania, w którym wielkość dawki uzależniona jest od masy ciała pacjenta, w przeważającej większości przypadków stosowania ETA część leku nie jest wykorzystana. Jednocześnie niewykorzystana część substancji czynnej nie podlega rozliczeniu, a koszt jej utylizacji nie jest pokrywany ze środków publicznych. [34] W analizie podstawowej przyjęto wobec tego, że ETA podawany jest w dawce określonej w PL i nie uwzględniono kosztów ponoszonych w związku z utylizacją niewykorzystanej części leku (tj. dawka ETA bez uwzględnienia *wastage*).

Na potrzeby analizy BIA na podstawie opisanego schematu dawkowania ETA i danych dotyczących masy ciała pacjentów z MIZS wyznaczono średnią dawkę ETA (bez uwzględnienia *wastage*) w terapii pacjentów z populacji docelowej. Szczegółowy opis przeprowadzonych kalkulacji opisano w rozdz. 15.7. W zależności od wybranej opcji analizy, włączeni do leczenia ETA są pacjenci w wieku 4 i więcej

lat (opcja I) albo 2 i więcej lat (opcja II). W związku z powyższym oraz faktem, że dawkowanie jest uzależnione od masy ciała pacjenta, dawkowanie ETA różni się w obu opcjach. Uzyskane wartości zostały wykorzystane w analizie podstawowej.

W analizach wrażliwości uwzględniono podawanie ETA w dawce określonej w PL z uwzględnieniem niewykorzystanej części leku w szacowaniu kosztów terapii (wariant luG1, lluE1, lwG1 i llwE1).

Tabela 19.
Schemat dawkowania ETA

				Wariant lluE1 i llwE1
				średnia dawka z uwzględnieniem wastage 18 mg

2.9.4. Leczenie dodatkowe

Zgodnie z zapisami projektu PL dla TOC, w trakcie terapii tym lekiem u pacjentów z wMIZS lub nrMIZS wymagane jest równoczesne stosowanie MTX. W przypadku pacjentów z uMIZS terapia MTX może być stosowana opcjonalnie. Podobnie w opisie PL oraz stosownych charakterystykach produktów leczniczych zaleca się podjęcie terapii MTX w trakcie terapii ADA i ETA. Analizowane leki można stosować również w monoterapii, jeśli MTX jest źle tolerowany lub gdy dalsze leczenie tym lekiem jest niewskazane. [5, 12] Leki biologiczne mogą być również dołączane do dotychczas podawanych leków typu DMARD oraz GKS. Jednocześnie autorzy polskich wytycznych stosowania leków biologicznych w rozważanym wskazaniu podają, że u większości pacjentów z MIZS leczonych biologicznie udaje się odstawić dotychczasowe leczenie GKS, pozostawiając lub dołączając małą dawkę MTX. [33] Z uwagi na brak jednoznacznych zaleceń dotyczących dodawania i schematu terapii skojarzonych z leczeniem biologicznym oraz danych pozwalających określić praktykę kliniczną w tym zakresie, w analizie podstawowej jako terapię skojarzoną z terapią biologiczną uwzględniono wyłącznie terapię MTX. W analizie wrażliwości () uwzględniono podjęcie w populacji docelowej analizy monoterapii lekami biologicznymi stosowanymi w leczeniu MIZS ()

Nie odnaleziono jednoznacznych zaleceń dotyczących wielkości dawki MTX stosowanej w terapii skojarzonej z lekiem biologicznym. Zgodnie z ulotką produktów MTX [35–37] dawka tego leku określana jest dla każdego pacjenta indywidualnie, w zależności od uzyskiwanej odpowiedzi na leczenie. Jeśli chory uzyskuje odpowiedź przy danej dawce leku, nie jest ona zmieniana. Zalecenia zawarte w opisie PL [5] oraz projekcie PL dla TOC [12] wskazują, że w leczeniu wMIZS lub nrMIZS u pacjentów do 16. roku życia dawka MTX powinna wynosić 10 - 20 mg/m² powierzchni ciała

(maksymalnie 25 mg/m² powierzchni ciała) podawane raz na tydzień. Zgodnie z zapisami PL optymalną formą administracji tego leku jest podanie doustne.

Brak ścisłych uregulowań dotyczących sposobu stosowania MTX oraz znaczna rozpiętość powierzchni ciała u pacjentów z populacji docelowej powodują znaczne trudności w oszacowaniu dawki tego leku. Na potrzeby analizy przyjęto, że dawka MTX w leczeniu pacjentów z populacji docelowej (zarówno z wMIZS lub nrMIZS, jak i z uMIZS) wynosi 25 mg/m² powierzchni ciała i jest podawana doustnie raz na tydzień. Możliwy błąd, powstały na skutek przyjętego uproszczenia, jest zaniedbywalny, ze względu na znikomy - w odniesieniu do kosztów leków biologicznych - koszt MTX.

Na podstawie przyjętych założeń o sposobie dawkowania MTX oraz danych o średniej powierzchni ciała pacjentów z populacji docelowej na potrzeby analizy określono wielkość tygodniowej dawki MTX. Szczegółowy opis przeprowadzonych oszacowań opisano w aneksie (rozdz. 15.7)

Tabela 20.
Charakterystyka interwencji dla leczenia MTX

	Charakterystyka	Schemat dawkowania
MTX	dawka jednorazowa	30 mg
	częstość podania	raz w tygodniu
	droga podania	doustnie

Zastosowana w analizie tygodniowa dawka MTX stanowi maksymalną dawkę wynikającą bezpośrednio z zapisów aktualnego PL dla ADA i ETA. Zgodnie z informacjami uzyskanymi w ramach konsultacji klinicznych stosowana w praktyce tygodniowa dawka MTX nie przekracza 25 mg. W związku z powyższym najpewniej uwzględnione w niniejszej analizie koszty MTX zostały nieznacznie zawyżone. Możliwy błąd, powstały na skutek przyjętego uproszczenia, jest zaniedbywalny, ze względu na znikomy - w odniesieniu do kosztów leków biologicznych - koszt MTX.

2.10. Koszty

W analizie uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne ponoszone przez płatnika publicznego i pacjentów. Ze względu na przyjętą perspektywę analizy nie uwzględniono kosztów bezpośrednich niemedycznych oraz kosztów pośrednich związanych z leczeniem MIZS. Zgodnie z wytycznymi AOTM [29] wszystkie wymienione kategorie kosztowe (koszty bezpośrednie medyczne, koszty bezpośrednie niemedyczne oraz koszty pośrednie) powinny zostać uwzględnione w przypadku perspektywy społecznej, perspektywa płatnika obejmuje bowiem jedynie koszty ponoszone przez płatnika publicznego na opiekę zdrowotną, a perspektywa pacjenta zastosowana w tej analizie dotyczy kosztów leków i innych wyrobów medycznych w przypadku współpłacenia.

W analizie BIA uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków stosowanych w terapii biologicznej,

- koszty terapii wspomagającej,
- koszty podania leków,
- koszty monitorowania terapii w PL,
- koszty kwalifikacji,
- koszty monitorowania terapii poza PL.

2.10.1. Leki biologiczne

W analizie BIA przyjęto, że dla każdego z uwzględnionych leków biologicznych (ADA, ETA i TOC) dostępna jest osobna grupa limitowa (każdy z leków jest jedyną substancją czynną w swojej grupie limitowej) zgodnie z obowiązującymi zasadami finansowania tych leków określonymi w wykazie leków refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2013 r. [5].

Podstawa limitu w danej grupie limitowej jest w przypadku programów lekowych wyznaczana na podstawie najwyższej spośród najniższych cen hurtowych za DDD leku, który według deklaracji złożonej we wniosku o objęcie refundacją dopełnia 110% obrotu ilościowego, liczonego według DDD, zrealizowanego w tej grupie limitowej w roku poprzedzającym rok ustalenia podstawy albo 100% szacowanego zapotrzebowania w przypadku leku, dla którego zostanie utworzona nowa grupa limitowa. [30] Ceny hurtowe za DDD dla opakowań poszczególnych substancji czynnych w każdej z rozważanych grup limitowych (osobno dla ADA, ETA i TOC) są jednakowe (po zaokrągleniu do drugiego miejsca po przecinku), dlatego każde z opakowań leku dostępne w grupie limitowej stanowi podstawę limitu dla tej grupy, a leki są wydawane bezpłatnie.

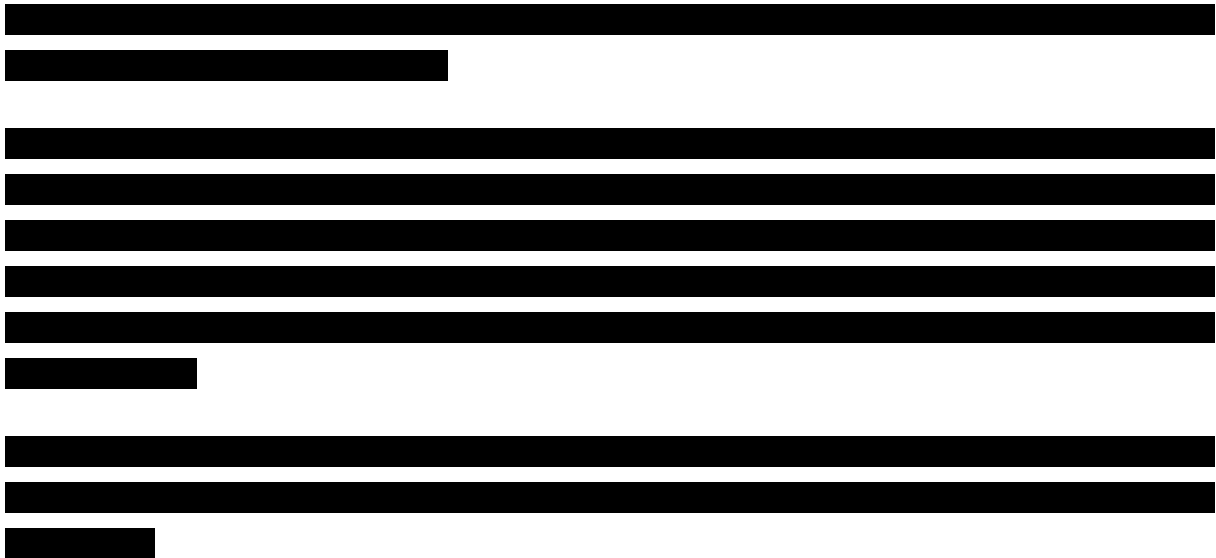
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

The table content is completely redacted with black bars. It appears to be a table with multiple rows and columns, but the specific data is obscured.

Pozostałe leki biologiczne

Koszt ADA i ETA wyznaczono w analizie na podstawie danych z katalogu leków refundowanych stosowanych w programach lekowych [38] oraz obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 26 sierpnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2013 r. [5] Ceny zbytu netto poszczególnych opakowań leków przeliczono na ceny hurtowe brutto z uwzględnieniem wartości marży hurtowej w wysokości 5% określonej w ustawie refundacyjnej [30]. Na podstawie cen hurtowych brutto poszczególnych opakowań produktów Humira® i Enbrel® wyznaczono koszt 1 mg zawartej w nim substancji czynnej. Koszty 1 mg ADA i ETA w analizie przyjęto jako średnie z kosztów 1 mg substancji czynnej w ramach poszczególnych leków ważone liczbą sprzedanych miligramów tych leków finansowanych w ramach chemioterapii oraz programów lekowych w okresie od stycznia do maja 2013 r. [10].

W analizie założono, że ceny poszczególnych leków biologicznych nie ulegną zmianie na przestrzeni kolejnych lat uwzględnionych w analizie.

Tabela 22.
Koszt ADA i ETA uwzględnione w analizie BIA

Kod substancji czynnej	Substancja czynna	Kod EAN leku	Nazwa, postać i dawka leku	Koszt 1 mg
		5909990618217	Enbrel, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 25 mg	
		5909990618255	Enbrel, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg	
5.08.09.0000018	Etanercept	5909990712755	Enbrel, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 50 mg	20,98 zł ^a
		5909990777938	Enbrel, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 25 (25mg/ml)	
		5909990880881	Enbrel, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań do stosowania u dzieci, 10 mg/ml	
5.08.09.0000001	Adalimumab	5909990005055	Humira, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg	54,55 zł

a) w obliczeniach nie uwzględniono opakowań fiolek o zawartości 50 mg leku, z uwagi na fakt, że maksymalna dawka ETA u pacjentów z MIZS wynosi 25 mg [5], a zatem fiołki o większej zawartości leku nie powinny być stosowane w populacji docelowej analizy

Sposób dawkowania leków biologicznych zaczerpnięto z opisu PL [5]. Szczegółowy opis źródeł wykorzystanych danych oraz sposobu kalkulacji wielkości dawki ADA i ETA przedstawiono w aneksie (rozdz. 15.7)

2.10.2. Koszty terapii wspomagającej

Zgodnie z opisem PL [5] stosowanie leków biologicznych wymaga podawania MTX, który dostępny jest w formie podskórnej oraz doustnej. Do leczenia MTX podawanym podskórnie mogą zostać zakwalifikowani pacjenci z MIZS, u których wystąpiły objawy nietolerancji uniemożliwiającej stosowanie MTX w formie doustnej w dawce wskazanej w programie lekowym [5]. W związku z tym w niniejszej analizie przyjęto, iż pacjenci leczeni w ramach PL oraz pacjenci leczeni poza programem lekowym otrzymują MTX w formie doustnej, który refundowany jest w ramach podstawowej listy leków refundowanych. Cenę poszczególnych opakowań leku przyjęto na podstawie danych zawartych w obwieszczeniu Ministra Zdrowia [5] z uwzględnieniem wartości podatku VAT w wysokości 8%, marży hurtowej w wysokości 5% oraz marży detalicznej określonej w ustawie refundacyjnej [], przy zaokrągleniu do drugiego miejsca po przecinku na każdym etapie obliczeń.

Szczegóły zostały zawarte w poniższej tabeli.

Tabela 23.
Ceny preparatów MTX

Nazwa	Opakowanie	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Odpłatność pacjenta
Methotrexat-Ebewe, tabl., 2,5 mg	50 tabl.	5909990453726	8,09 zł	8,49 zł	11,54 zł	6,47 zł
Methotrexat-Ebewe, tabl., 5 mg	50 tabl.	5909990453825	16,18 zł	16,99 zł	21,89 zł	11,77 zł

Nazwa	Opakowanie	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Odpłatność pacjenta
Methotrexat-Ebewe, tabl., 10 mg	50 tabl.	5909990453924	32,36 zł	33,98 zł	41,58 zł	21,33 zł
Trexan, tabl., 2,5 mg	100 tabl. (but.)	5909990111619	16,19 zł	17,00 zł	21,90 zł	11,78 zł
Trexan, tabl., 10 mg	100 tabl.	5909990730346	64,80 zł	68,04 zł	79,34 zł	42,67 zł

Koszt jednostki MTX w formie doustnej uzyskano jako średnią z kosztów 1 mg tego leku wyznaczonych na podstawie cen jednostkowych opakowań refundowanych MTX (lista A1 – leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym) ważonych liczbą sprzedanych miligramów leku z poszczególnych opakowań w okresie od stycznia do maja 2013 roku. Uzyskany koszt 1 mg MTX został zawarty w tabeli poniżej.

Tabela 24.
Koszt 1 mg MTX uwzględniony w analizie BIA

Substancja czynna	Koszt 1 mg [NFZ]	Koszt 1 mg [pacjenta]
Metotreksat	0,0409 zł	0,0465 zł

Sposób dawkowania MTX zaczerpnięto z opisu PL [5]. Szczegółowy opis źródeł wykorzystanych danych oraz sposobu kalkulacji wielkości dawki MTX przedstawiono w aneksie (rozdz. 15.7)

2.10.3. Koszty podania leków

Zasady wyceny poszczególnych świadczeń związanych z podaniem leków biologicznych uzyskano z katalogu NFZ dotyczącym świadczeń i zakresów wykonywanych w ramach PL [5].

Zgodnie z treścią odpowiednich ChPL dla TOC, ADA oraz ETA [7, 20, 21] podanie leku następuje w trybie ambulatoryjnym. W analizie przyjęto, że podanie MTX w formie doustnej nie jest związane z dodatkowymi kosztami.

Wycenę punktu NFZ oszacowano na podstawie Informatora o umowach NFZ [39] jako średnią cenę punktu z umów zawartych przez NFZ ze świadczeniodawcami w 2012 roku ważoną wielkością poszczególnych kontraktów.

Tabela 25.
Koszt podania leków biologicznych

Kod świadczenia	Nazwa procedury	Liczba punktów NFZ	Wycena punktu	Koszt świadczenia
5.08.07.0000004	Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	2	51,90 zł	103,80 zł
5.08.07.0000002	Hospitalizacja związana z wykonaniem programu u dzieci	10	51,90 zł	519,00 zł

Koszty podania leków uwzględnionych w analizie (TOC, ADA, ETA i MTX) naliczono zgodnie ze sposobem dawkowania opisanym w rozdziale 2.9.

Zgodnie z charakterystykami produktów leczniczych dla ADA i ETA [20, 21], po odpowiednim przeszkoleniu zapoznającym z techniką wstrzykiwania, pacjenci mogą sami wstrzykiwać sobie leki. Przeprowadzono analizy wrażliwości (wariant luH1, IluG1, lwH1, llwG1), w których uwzględniono taką możliwość poprzez przyjęcie zerowego kosztu podania dla tych leków.

2.10.4. Koszty monitorowania terapii w PL

Zasady wyceny poszczególnych świadczeń uzyskano z katalogu NFZ dotyczącego ryczałtów za diagnostykę w PL [5].

Koszt związany z monitorowaniem terapii lekami biologicznymi uzyskano na podstawie procedur diagnostyki w programie leczenia RZS i MIZS o przebiegu agresywnym (kod: 5.08.08.0000042). Zasady wyceny świadczenia zostały przedstawione poniżej.

Tabela 26.
Koszty monitorowania terapii

Kod świadczenia	Nazwa procedury	Liczba punktów NFZ	Wycena punktu	Koszt świadczenia
5.08.08.0000042	Diagnostyka w programie leczenia RZS i MIZS o przebiegu agresywnym	14,4	51,90 zł	747,39 zł

Z powodu postaci wyceny procedury medycznej (koszty roczne) w analizie koszty monitorowania terapii w PL naliczono w każdym kwartale leczenia biologicznego.

2.10.5. Koszty kwalifikacji

Koszt kwalifikacji do terapii lekami biologicznymi uzyskano na podstawie procedury kwalifikacji i weryfikacji leczenia biologicznego w chorobach reumatycznych (kod: 5.08.07.0000006). Zasady wyceny świadczenia uzyskano z katalogu NFZ dotyczącego świadczeń i zakresów wykonywanych w ramach PL [5].

Tabela 27.
Koszty kwalifikacji do programu lekowego

Kod świadczenia	Nazwa procedury	Liczba punktów NFZ	Wycena punktu	Koszt świadczenia
5.08.07.0000006	Kwalifikacja i weryfikacja leczenia biologicznego w chorobach reumatycznych	6,25	51,90 zł	324,39 zł

Koszty kwalifikacji naliczono w analizie na początku leczenia biologicznej (przed rozpoczęciem terapii pierwszym lekiem biologicznym).

2.10.6. Koszty monitorowania terapii poza PL

W analizie uwzględniono koszty monitorowania terapii u pacjentów, którzy nie zostali zakwalifikowani do PL lub zostali wyłączeni z PL (z powodów innych niż uzyskanie nieaktywnej choroby).

W celu oszacowania tych kosztów skorzystano z danych dotyczących rodzajów oraz częstotliwości wykonywania poszczególnych badań monitorujących przebieg terapii zawartych w opisie PL [5]. Korzystając z danych zawartych w zarządzeniu Prezesa NFZ dotyczącym ambulatoryjnej opieki specjalistycznej [40] oszacowano koszt wizyty, w ramach której finansowane są badania monitorujące, wymienione w opisie PL. Koszt monitorowania terapii poza PL został zawarty w tabeli poniżej.

Tabela 28.
Roczny koszt monitorowania terapii poza PL

Kod produktu	Nazwa	Liczba punktów NFZ	Wycena punktu	Koszt świadczenia	Częstotliwość	Koszt roczny
5.30.00.0000012	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	7,0	10,00 zł	70,00 zł	2 razy w roku	140,00 zł

U pacjentów, u których w wyniku zastosowanego leczenia biologicznego uzyskano stan nieaktywnej choroby nie naliczane są w analizie koszty monitorowania.

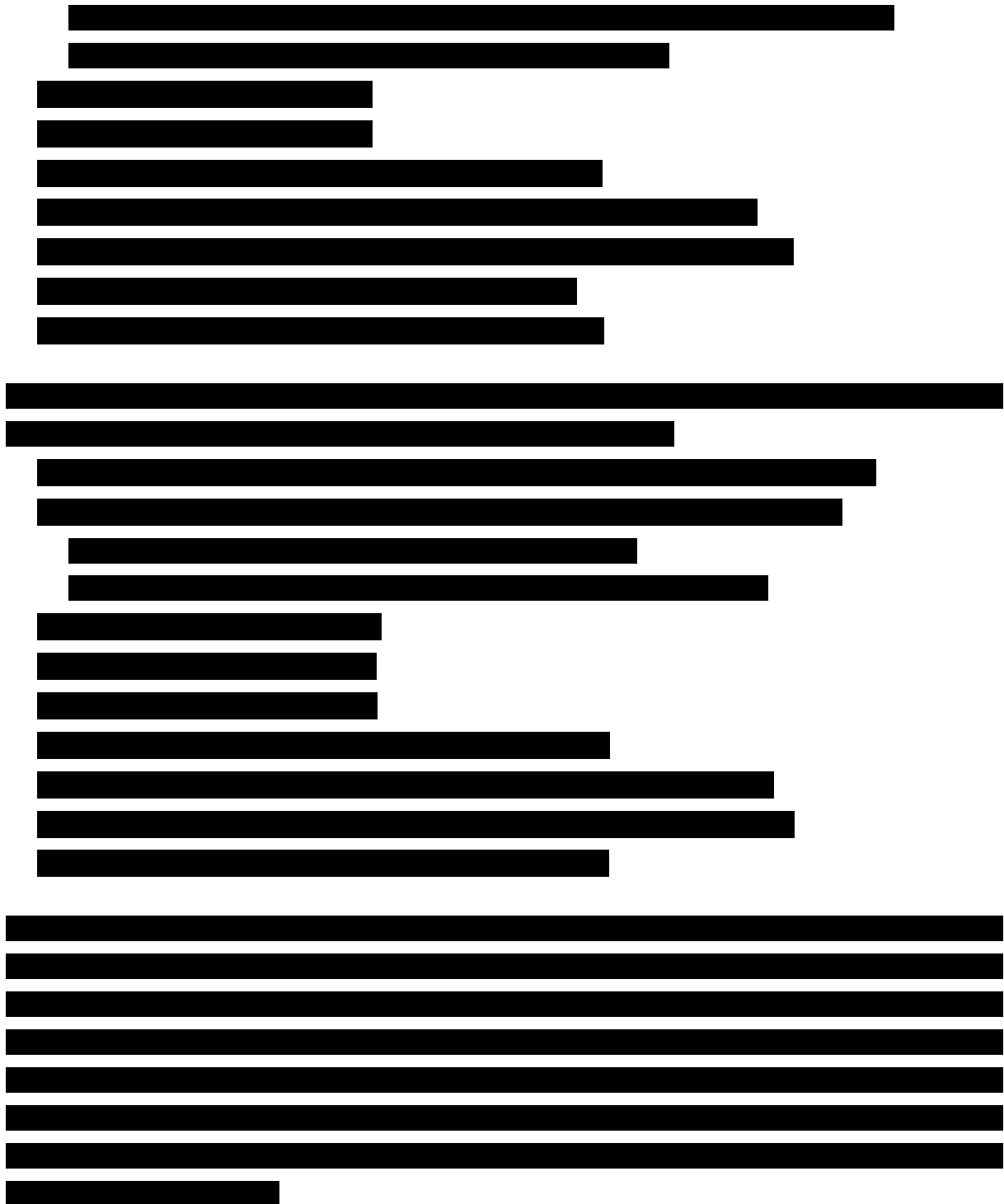
2.11. Rozpoczynanie terapii

W analizie BIA w scenariuszu prognozowanym rozważono dwa warianty dotyczące sposobu rozpoczynania przez pacjentów terapii lekami biologicznymi. W analizie podstawowej przyjęto, że liczba pacjentów z populacji docelowej, u których rozpoczęte zostanie leczenie w kolejnych kwartałach roku, będzie zwiększać się liniowo w taki sposób, aby w 4 kwartałach danego roku osiągnąć prognozowaną liczebność populacji docelowej w tym roku. W analizie wrażliwości () założono, że wszyscy pacjenci z prognozowanej populacji docelowej w danym roku rozpoczną leczenie biologiczne na początku roku.

2.12. Analiza wrażliwości

Dane uwzględnione w analizie BIA mogą podlegać zmianom w zależności od czynników i okoliczności, których nie sposób na obecnym etapie przewidzieć.

[Redacted content]



Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości oraz dane dotyczące zakresu zmienności poszczególnych parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości wraz z uzasadnieniem przedstawiono w aneksie (rozd. 15.1). Ponadto, w załączonym arkuszu kalkulacyjnym istnieje możliwość wygenerowania wyników analizy przy uwzględnieniu dowolnych wartości uwzględnionych parametrów.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

7. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA

7.1. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

7.2. Aspekty etyczne i społeczne

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

8. PODSUMOWANIE

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

10. DYSKUSJA

Celem analizy było oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych TOC (RoActemra®) u pacjentów z MIZS w ramach programu lekowego [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W celu oszacowania prognozowanej liczebności populacji docelowej analizy oddzielnie oszacowano liczbę pacjentów leczonych biologicznie przed 2014 rokiem, u których terapia będzie kontynuowana oraz liczbę pacjentów nieleczonych biologicznie, u których terapia zostanie rozpoczęta w kolejnych latach analizy z podziałem na wyróżnione postacie MIZS. Oszacowanie wielkości pierwszej populacji bazowało na danych z raportów „Ewidencji pacjentów z RZS i MIZS”, najlepszego (według wiedzy autorów analizy) dostępnego źródła danych dotyczącego pacjentów leczonych z powodu MIZS w Polsce. Oszacowanie wielkości drugiej z populacji przeprowadzono przy wykorzystaniu wyników polskich badań epidemiologicznych oraz badań obserwacyjnych odnalezionych w ramach przeszukań baz informacji medycznych, zakładając pełną dostępność terapii biologicznych w tej populacji chorych. Tym samym oszacowanie wielkości tej populacji uwzględnione w analizie podstawowej określa maksymalną liczbę pacjentów, u których terapia może zostać zastosowana. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Zastosowane oszacowania pozwalają zaprezentować zakres, w którym powinny mieścić się rzeczywiste wydatki płatnika publicznego ponoszone na leczenie biologiczne pacjentów z MIZS w Polsce.

Postępowanie terapeutyczne w trakcie leczenia biologicznego u pacjentów z MIZS zostało określone w analizie na podstawie zapisów projektu PL dla TOC [12] oraz obowiązującego PL dla ADA i ETA [5], a także opinii eksperta w zakresie reumatologii dziecięcej [9]. W świetle zgromadzonych informacji uznano, że zasady postępowania zalecane w ramach przytoczonych programów lekowych mogą odbiegać w wybranych aspektach od rzeczywistej praktyki klinicznej leczenia biologicznego u pacjentów z MIZS w Polsce. Z tego względu obliczenia w analizie BIA przeprowadzono w dwóch opcjach, uwzględniając osobno obydwa źródła danych.

W opcji I analizy BIA postępowanie terapeutyczne u pacjentów z MIZS leczonych biologicznie określono ściśle na podstawie opisów przytoczonych programów lekowych. W obrębie zasad postępowania określonych w obydwu programach zidentyfikowano kilka rozbieżności (m.in. moment

pierwszej oceny oraz kryteria oceny skuteczności terapii, zasady postępowania w przypadku uzyskania nieaktywnej choroby), w zdecydowanej większości ich zapisy były jednak spójne

[REDACTED]

[REDACTED]

Jednym ze źródeł niepewności w analizie jest przebieg terapii biologicznej u pacjentów z MIZS w Polsce. W analizie wykorzystano dane zaczerpnięte z zagranicznych badań klinicznych i obserwacyjnych dotyczących skuteczności terapii poszczególnymi lekami biologicznymi w momencie jej pierwszej oceny, odsetka pacjentów przerywających leczenie z powodów innych niż uzyskanie nieaktywnej choroby, jak również czasu trwania nieaktywnej choroby. Wartości wymienionych parametrów wyznaczone na podstawie danych raportowanych w zagranicznych badaniach mogą odbiegać od wartości właściwych dla warunków polskich. Rozbieżności mogą wynikać z różnic w zasadach postępowania w terapii biologicznej u pacjentów z MIZS, dostępności do leków biologicznych oraz ogólnych różnic w systemie opieki zdrowotnej. Jednocześnie autorzy badania Żuber 2011 [17] wskazują, że wyniki uzyskane w polskim rejestrze pacjentów z MIZS leczonych biologicznie są porównywalne do tych z innych państw. Jako główną przyczynę występujących różnic podano dłuższy średni czas od diagnozy MIZS do podjęcia leczenia biologicznego raportowany w polskim badaniu. Ze względu na brak polskich danych zastosowane podejście uznano za najbardziej wiarygodne źródło informacji w analizowanym zakresie.

[REDACTED]

[Redacted content]

11. OGRANICZENIA

1. Prognozę wydatków płatnika na terapię biologiczną MIZS przeprowadzono w oparciu o oszacowania liczebności populacji pacjentów z MIZS przeprowadzone na podstawie danych z „Ewidencji pacjentów z RZS i MIZS”, dane GUS oraz wyniki badań epidemiologicznych i obserwacyjnych. Rzeczywista liczebność populacji pacjentów stosujących leki biologiczne w leczeniu MIZS w Polsce może być różna od uwzględnionej w niniejszej analizie. W szczególności w analizie opracowanej dla populacji pacjentów z uMIZS w analizie podstawowej przyjęto, że odsetek pacjentów, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na terapię NLPZ i GKS, jest równy odsetkowi pacjentów, u których stwierdzono niepowodzenie MTX. W świetle udowodnionej skuteczności MTX w leczeniu MIZS oraz zaleceń dotyczących leczenia stosowanego w ocenianym wskazaniu, założenie to może skutkować zaniżeniem liczebności populacji docelowej określonej w analizie.
2. Analizę przeprowadzono przy założeniu ujednoczonego sposobu postępowania w terapii biologicznej u pacjentów z populacji docelowej, określonego na podstawie zapisów projektu PL dla TOC oraz PL dla ADA i ETA (w opcji I analizy), [REDAKTOWANE] (w opcji II analizy). Rzeczywisty sposób postępowania z pacjentami oraz wycena świadczeń może być odmienne dla poszczególnych leków biologicznych (ADA i ETA oraz TOC).
3. Aktualne udziały leków ADA i ETA w leczeniu MIZS w Polsce w ramach PL określono na podstawie danych o udziałach tych leków w zaakceptowanych wnioskach o podjęcie terapii biologicznej w leczeniu MIZS. Z uwagi na możliwe występowanie opóźnień w podejmowaniu terapii biologicznej oraz różnice w czasie trwania terapii w zależności od zastosowanego leku (ADA lub ETA), rzeczywiste udziały terapii ADA i ETA wśród pacjentów aktywnie leczonych tymi lekami w ramach PL mogą odbiegać od udziałów uwzględnionych w analizie. Opisane rozbieżności są mało prawdopodobne, jednak mogą mieć wpływ na wyniki analizy.
4. Postępowanie z pacjentem w analizie odbywa się według zasad określonych na zasadzie przyjętych założeń w oparciu o zapisy projektu PL dla TOC oraz obowiązującego PL dla ADA i ETA (opcja I analizy), [REDAKTOWANE] (opcja II analizy). W rzeczywistości przyjęte w analizie założenia mogą nie odzwierciedlać właściwie polskiej praktyki klinicznej leczenia pacjentów z MIZS. Niemniej jednak wydaje się, że uwzględnione w analizie opcje obejmują szerokie spektrum możliwości przebiegu terapii biologicznej pacjentów z populacji docelowej analizy, a przez to ich wyniki prezentują zakres, w którym powinny mieścić się wydatki płatnika ponoszone w przypadku objęcia refundacją TOC w rozważanym wskazaniu w ramach PL.
5. Skuteczność terapii lekami biologicznymi w momencie jej pierwszej oceny oraz odsetki pacjentów, u których przerwano leczenie z powodów innych niż uzyskanie nieaktywnej choroby, modelowano w analizie BIA na podstawie danych zaczerpniętych z analizy ekonomicznej [REDAKTOWANE] [27]. Wszystkie ograniczenia tej analizy związane z wyznaczeniem wykorzystanych wartości stanowią

ograniczenie opracowanej analizy BIA. Pozostałe parametry dotyczące przebiegu terapii u pacjentów z MIZS (w zakresie występowania nieaktywnej choroby oraz nawrotów choroby uwzględnionych w opcji I analizy) określono na podstawie wyników badań obserwacyjnych. W rzeczywistości wartości tych parametrów mogą różnić się od wynikających z wykorzystanych źródeł.

6.

Ze względu na dane wskazujące, że zapadalność MIZS w kolejnych latach życia w populacji Polski jest zmienna [16, 18, 33], oszacowania wielkości dawek poszczególnych leków mogą nieznacznie odbiegać od ich rzeczywistych wartości. Opisane rozbieżności nie powinny mieć jednak znaczącego wpływu na wyniki niniejszej analizy.

7. W analizie założono, że jedynym lekiem stosowanym w populacji docelowej za wyjątkiem leków biologicznych jest MTX. W praktyce, pomimo że w Polsce MTX jest lekiem preferowanym, możliwe jest użycie innych leków. Na potrzeby analizy przyjęto doustną formę podania oraz maksymalne dawkowanie tego leku określone dla dzieci w wieku poniżej 16 lat. Możliwy błąd, powstały na skutek przyjętego uproszczenia, jest zaniedbywalny, ze względu na znikomy - w odniesieniu do kosztów leków biologicznych - koszt MTX.
8. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z łącznej perspektywy płatnika publicznego i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki. Za wyjątkiem kosztów bezpośrednio związanych z terapią biologiczną w analizie uwzględniono koszty terapii wspomagającej (MTX). W analizie nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych, a także innych kosztów medycznych niezwiązanych ze stosowaniem leków biologicznych oraz kosztów niemedycznych.
9. W przypadku zmiany zasad finansowania leków stosowanych w leczeniu MIZS, pojawienia się nowych cząsteczek lub zmiany zasad administracji i monitorowania leków może nastąpić zmiana wielkości zużycia poszczególnych leków oraz procedur medycznych. Mogłoby to spowodować zmianę wydatków na refundację.

12. BIBLIOGRAFIA

1. Smolewska E. Niepełnosprawność dzieci i młodzieży chorych na młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów. *Niepełnosprawność – zagadnienia, problemy, rozwiązania*. 2012; 2(3):5–18.
2. Romicka A. Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów – obraz kliniczny, przebieg i leczenie. *Standardy Medyczne*. 2010; 7(2):189–193.
3. Petty RE, Southwood TR, Manners P, i in. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *The Journal of rheumatology*. 2004; 31(2):390–392.
4. [REDACTED]
5. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 sierpnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/obwieszczenie_26082013.pdf (6.9.2013).
6. Rekomendacja AOTM. Rekomendacja nr 93/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 19 grudnia 2011r. w sprawie zasadności zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie lekami biologicznymi reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”, jako świadczenia gwarantowanego, w nowym kształcie. AOTM. http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-109-2011-RZS_MIZS_kwalifikacja/RP_93_2011_rzs_kwalifikacja.pdf (16.9.2013).
7. RoActemra. Charakterystyka produktu leczniczego. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000955/WC500054890.pdf (21.10.2013).
8. Polskie Towarzystwo Reumatologiczne. <http://www.reumatologia.ptr.net.pl/?sekcja=reumatologii-wieku-rozwo> (16.9.2013).
9. [REDACTED]
10. Komunikat NFZ dotyczący wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=5619> (13.9.2013).
11. Niewada M. Opracowanie wyników ankiety przeprowadzonej w ośrodkach uczestniczących w „Ewidencji pacjentów w terapii biologicznej reumatoidalnego zapalenia stawów” w Polsce. Raport podstawowy.
12. Leczenie młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) tocilizumabem (IDC-10: M 08) - projekt programu lekowego.
13. Orlewska E, Ancuta I, Anic B, i in. Access to biologic treatment for rheumatoid arthritis in Central and Eastern European (CEE) countries. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*. 2011; 17(4):SR1–13.
14. Ewidencja pacjentów z RZS i MIZS. <https://www.ewidencjarzs.pl/> (10.5.2010).
15. Tablice trwania życia. GUS. http://www.stat.gov.pl/gus/5840_894_PLK_HTML.htm (17.11.2009).
16. Wolny-Niedzielska A. Choroby układu ruchu u dzieci kierowanych do Poradni Reumatologicznej w Kielcach w latach 1999-2003. *Reumatologia*. 2005; 45(3):265–273.
17. Zuber Z, Rutkowska-Sak L, Postępski J, i in. Etanercept treatment in juvenile idiopathic arthritis: the Polish registry. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*. 2011; 17(12):SR35–42.
18. Zygmunt A, Biernacka-Zielińska M, Bróxić H, i in. Choroby reumatologiczne w populacji dzieci i młodzieży makroregionu łódzkiego. *Pediatrics Polska*. 2005; 80(11):995–1001.
19. Baszis K, Garbutt J, Toib D, i in. Clinical outcomes after withdrawal of anti-tumor necrosis factor α therapy in patients with juvenile idiopathic arthritis: A twelve-year experience. *Arthritis & Rheumatism*. 2011; 63(10):3163–3168.
20. Enbrel. Etanercept. Charakterystyka produktu leczniczego. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000262/WC500027361.pdf (5.9.2013).
21. Humira. Adalimumab. Charakterystyka produktu leczniczego. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000481/WC500050870.pdf (5.9.2013).
22. GUS. Stan zdrowia ludności Polski w 2004 roku. http://www.stat.gov.pl/cps/rde/xbcr/gus/stan_zdrowia_2004.pdf (13.9.2013).

23. Bartoli M, Taro M, Magni-Manzoni S, i in. The magnitude of early response to methotrexate therapy predicts long-term outcome of patients with juvenile idiopathic arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2007; 67(3):370–374.
24. Klein A, Kaul I, Foeldvari I, i in. Efficacy and safety of oral and parenteral methotrexate therapy in children with juvenile idiopathic arthritis: An observational study with patients from the German Methotrexate Registry. *Arthritis Care & Research*. 2012; 64(9):1349–1356.
25. Hinks A, Moncrieffe H, Martin P, i in. Association of the 5-aminoimidazole-4-carboxamide ribonucleotide transformylase gene with response to methotrexate in juvenile idiopathic arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2011; 70(8):1395–1400.
26. Albers HM, Wessels JAM, van der Straaten RJHM, i in. Time to treatment as an important factor for the response to methotrexate in juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care & Research*. 2008; 61(1):46–51.
27. [REDACTED]
28. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/rozp_urzcen_03042012.pdf (5.9.2013).
29. Wytyczne Oceny Technologii Medycznych (HTA). AOTM, kwiecień 2009 r. http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2009/09.05.29_wytyczne_HTA_pl_MS.pdf (5.9.2013).
30. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. <http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20111220696> (28.6.2013).
31. Reumatologia - Protokoły z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=18&artnr=4477> (16.9.2013).
32. GUS - Główny Urząd Statystyczny - Prognoza ludności na lata 2008-2035. http://www.stat.gov.pl/gus/5840_8708_PLK_HTML.htm (16.9.2013).
33. Rutkowska-Sak L, Tuszkieicz-Misztal E, Brózik H, i in. Standardy leczenia Stanowisko Zespołu Ekspertów ds. Reumatologii Dziecięcej przy Konsultancie Krajowym w Dziedzinie Reumatologii dotyczące terapii biologicznej w leczeniu młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów. *Reumatologia*. 2009; 47(3):111–115.
34. Zarządzenie Nr 59/2011/DGL - Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 października 2011 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=4622> (15.10.2013).
35. Ebewe. Metrotreksat. Charakterystyka produktu leczniczego. http://leki.urpl.gov.pl/files/Methotrexat_Ebewe_2_5_5_10_tabl.pdf (16.9.2013).
36. Trexan 10 mg. Matrotreksat. Charakterystyka produktu leczniczego. http://leki.urpl.gov.pl/files/TREXAN_10.pdf (16.9.2013).
37. Trexan 2,5 mg. Matrotreksat. Charakterystyka produktu leczniczego. http://leki.urpl.gov.pl/files/TREXAN_2_5.pdf (16.9.2013).
38. Zarządzenie Nr 48/2013/DGL - Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 6 września 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe). <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=5651> (13.9.2013).
39. Informator o umowach NFZ - wycena punktu NFZ. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=19&artnr=1483> (13.9.2013).
40. Zarządzenie Nr 71/2012/DSOZ - Prezesa Narodowego Funduszu zdrowia z dnia 7 listopada 2012 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=5164> (13.9.2013).
41. Tuskiewicz-Misztal E, Rutkowska-Sak L, Postępski J, i in. Długoterminowa ocena bezpieczeństwa i skuteczności leków biologicznych w MIZS pod patronatem Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego.
42. Symmons D, Jones M, Osborne J. Pediatric rheumatology in the United Kingdom: data from the British Pediatric Rheumatology Group National Diagnostic Register. *rheumatol*. 1996; 23:
43. Von Koskull S, Truckenbrodt H, Holle R, i in. Incidence and prevalence of juvenile arthritis in an urban population of southern Germany: a prospective study. *Annals of the rheumatic diseases*. 2001; 60(10):940–945.
44. Danner S, Sordet C, Terzic J, i in. Epidemiology of juvenile idiopathic arthritis in Alsace, France. *The Journal of rheumatology*. 2006; 33(7):1377–1381.
45. Hanova P, Pavelka K, Dostal C, i in. Epidemiology of rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis and gout in two regions of the Czech Republic in a descriptive population-based survey in 2002-2003. *Clinical and experimental rheumatology*. 2006; 24(5):499–507.

46. Hashkes PJ, Wright BM, Lauer MS, i in. Mortality outcomes in pediatric rheumatology in the US. *Arthritis and rheumatism*. 2010; 62(2):599–608.
47. Prince FHM, de Bekker-Grob EW, Twilt M, i in. An analysis of the costs and treatment success of etanercept in juvenile idiopathic arthritis: results from the Dutch Arthritis and Biologicals in Children register. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2011; 50(6):1131–1136.
48. Otten MH. Factors Associated With Treatment Response to Etanercept in Juvenile Idiopathic Arthritis. *JAMA*. 2011; 306(21):2340.
49. Southwood TR, Foster HE, Davidson JE, i in. Duration of etanercept treatment and reasons for discontinuation in a cohort of juvenile idiopathic arthritis patients. *Rheumatology*. 2010; 50(1):189–195.
50. Remesal A, De Inocencio J, Merino R, i in. Discontinuation of Etanercept After Successful Treatment in Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis. *The Journal of Rheumatology*. 2010; 37(9):1970–1971.
51. Pratsidou-Gertsi P, Trachana M, Pardalos G, i in. A follow-up study of patients with juvenile idiopathic arthritis who discontinued etanercept due to disease remission. *Paediatric rheumatology*. 2010; 28:919–922.
52. GUS. Stan zdrowia ludności Polski w 2009 roku. http://www.stat.gov.pl/cps/rde/xbcr/gus/ZO_stan_zdrowia_2009.pdf (13.9.2013).
53. Wyniki badań HBSC 2010. Raport techniczny. J. Mazur, A. Małkowska-Szcutnik. http://www.imid.med.pl/klient2/pliki/hbcs_rap1.pdf (13.9.2013).
54. Haycock GB, Schwartz GJ, Wisotsky DH. Geometric method for measuring body surface area: a height-weight formula validated in infants, children, and adults. *The Journal of pediatrics*. 1978; 93(1):62–66.

13. SPIS ELEMENTÓW

13.1. Spis tabel

Tabela 1.	Klasyfikacja MIZS według ILAR [3].....	17
Tabela 2.	Niebiologiczne leki DMARD dostępne w Polsce.....	19
Tabela 3.	Liczba pacjentów, u których TOC jest obecnie stosowany.....	22
Tabela 4.	Liczebność populacji docelowej w 2013 roku.....	23
Tabela 5.	Liczebność populacji pacjentów z RZS, u których wnioskowana technologia może być zastosowana w kolejnych latach.....	24
Tabela 6.	Aktualne wydatki płatnika publicznego na refundację w 2013 roku [mln zł].....	24
Tabela 7.	Zestawienie źródeł danych wykorzystanych w niniejszej analizie.....	28
Tabela 8.	Prognozowana liczba pacjentów z MIZS leczonych biologicznie przed 2014 rokiem, u których terapia jest kontynuowana w kolejnych latach analizy.....	32
Tabela 9.	Prognozowana liczba pacjentów rozpoczynających leczenie w latach 2014–2015.....	33
	[Redacted]	
	[Redacted]	
	[Redacted]	
	[Redacted]	
	[Redacted]	
Tabela 14.	Odsetki pacjentów, u których uzyskano adekwatną odpowiedź na leczenie ADA, ETA i TOC po 3 miesiącach trwania terapii w analizie BIA.....	39
Tabela 15.	Półroczne prawdopodobieństwo przerwania terapii biologicznej u pacjentów, u których uzyskano adekwatną odpowiedź na leczenie po 3 miesiącach trwania terapii.....	40
	[Redacted]	
	[Redacted]	
Tabela 18.	Schemat dawkowania ADA.....	44
Tabela 19.	Schemat dawkowania ETA.....	45
Tabela 20.	Charakterystyka interwencji dla leczenia MTX.....	46
Tabela 21.	Cena TOC.....	47
Tabela 22.	Koszt ADA i ETA uwzględnione w analizie BIA.....	49
Tabela 23.	Ceny preparatów MTX.....	49
Tabela 24.	Koszt 1 mg MTX uwzględniony w analizie BIA.....	50
Tabela 25.	Koszt podania leków biologicznych.....	51
Tabela 26.	Koszty monitorowania terapii.....	51
Tabela 27.	Koszty kwalifikacji do programu lekowego.....	52
Tabela 28.	Roczny koszt monitorowania terapii poza PL.....	52
	[Redacted]	
	[Redacted]	
	[Redacted]	
	[Redacted]	
	[Redacted]	
	[Redacted]	

The table consists of 25 rows and 3 columns. All text within the table is obscured by black redaction bars. The structure of the table is as follows:

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

1	[Redacted]
2	[Redacted]
3	[Redacted]
4	[Redacted]
5	[Redacted]
6	[Redacted]
7	[Redacted]
8	[Redacted]
9	[Redacted]
10	[Redacted]
11	[Redacted]
12	[Redacted]
13	[Redacted]
14	[Redacted]
15	[Redacted]
16	[Redacted]
17	[Redacted]
18	[Redacted]
19	[Redacted]
20	[Redacted]

[Redacted content]

Tabela 107. Strategia wyszukiwania danych epidemiologicznych w polskich źródłach danych zastosowana w bazie Medline.....141
Tabela 108. Strategia wyszukiwania danych epidemiologicznych zastosowana w bazie GBL141
Tabela 109. Liczba pacjentów z MIZS stosujących leki biologiczne w Polsce w ramach PL.....145
Tabela 110. Liczba pacjentów z MIZS leczonych ETA lub ADA przed 2014 rokiem w ramach PL147
Tabela 111. Liczba pacjentów z MIZS leczonych TOC przed 2014 rokiem w ramach JGP148

[Redacted content]

Tabela 115. Zapadalność MIZS w Polsce	150
Tabela 116. Liczba pacjentów z MIZS nieleczonych biologicznie przed 2014 rokiem, u których w latach 2014-2015 podjęte zostanie leczenie biologiczne	152
Tabela 117. [Redacted]	[Redacted]
Tabela 118. [Redacted]	[Redacted]
Tabela 119. Odsetek pacjentów z MIZS, u których stwierdzono niepowodzenie terapii MTX	153
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
Tabela 126. Udziały leków biologicznych w populacji pacjentów z MIZS leczonych biologicznie przed 2014 rokiem w ramach PL uwzględnione w analizie BIA	161
Tabela 127. Postępowanie terapeutyczne u pacjentów z MIZS rozpoczynających leczenie biologiczne w analizie BIA (scenariusz aktualny)	162
Tabela 128. Postępowanie terapeutyczne u pacjentów z MIZS rozpoczynających leczenie biologiczne w analizie BIA (scenariusz prognozowany)	163
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
Tabela 134. Półroczne prawdopodobieństwo przerwania terapii biologicznej w zależności od uzyskanej odpowiedzi na leczenie w 3 miesiącu trwania terapii	168
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
Tabela 139. Sekwencje lekowe uwzględnione w analizie BIA	171
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
Tabela 143. Parametry rozkładu Weibulla uzyskane na podstawie danych o czasie do nawrotu choroby z badania Baszis 2011	177
Tabela 144. Prawdopodobieństwo nawrotu choroby u pacjentów, u których stosowano uprzednio terapię biologiczną (ADA, ETA, TOC) uwzględnione w analizie BIA – wartości kwartalne	178

Tabela 145. Średnia masa ciała i wzrost pacjentów z MIZS uwzględniona w analizie BIA	179
Tabela 146. Średnia powierzchnia ciała pacjentów z MIZS uwzględniona w analizie BIA	180
Tabela 147. Schemat dawkowania leków w analizie BIA	182
Tabela 148. Średnie wielkości pojedynczej dawki leku uwzględnione w analizie BIA	184

14. ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE ANALIZY ZE WZGLĘDU NA MINIMALNE WYMAGANIA MINISTERSTWA ZDROWIA

Tabela 82.

Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy wpływu na budżet

Wymaganie	Rozdział ^a	Strona / Tabela
§ 2.		
<i>Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.</i>	Dane w zakresie cen leków oraz sposobu finansowania ocenianych technologii są aktualne na dzień zakończenia analizy	
§ 6.1 Analiza wpływu na budżet zawiera:		
1. oszacowanie rocznej liczebności populacji:		
a. obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana,	Rozdz. 1.3	██████
b. docelowej, wskazanej we wniosku,	Rozdz. 1.3	██████
c. w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana,	Rozdz. 1.3	██████
2. oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (...)	Rozdz. 3.1.2 / 5.1.2	str. 55 / 73
3. oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...) ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje;	Rozdz. 1.3	str. 24
4. ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją (...)	Rozdz. 3.2 / 5.2	str. 56 / 74
5. ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (...)	Rozdz. 3.3 / 5.3	str. 57 / 75
6. oszacowanie dodatkowych wydatków (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami (...)	Rozdz. 3.4 / 5.4	str. 60 / 78
7. minimalny i maksymalny wariant oszacowania (...)	Rozdz. 15.1	str. 117
8. zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...)	Rozdz. 2	str. 29
9. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...), w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu,	Rozdz. 2	str. 29
10. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania (...) oraz prognozy (...)	Rozdz. 2.2	str. 30

Wymaganie	Rozdział ^a	Strona / Tabela
§ 6.2		
Oszacowania (...) oraz prognozy (...) dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet.	Rozdz. 2.4	str. 30
§ 6.3		
Oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, dokonuje się w szczególności na podstawie oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2. (...). Jeżeli nie jest możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2, analiza wpływu na budżet może zawierać dodatkowy wariant, w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane.	Rozdz. 2.5	str. 30
§ 6.4		
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...), oszacowania (...) oraz prognozy (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	1. z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	[REDACTED]
	1. bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	[REDACTED]
§ 6.5		
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy.	-	-
§ 6.6		
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikację do wspólnej, istniejącej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 2 i wymagania, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy	-	-
§ 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:		
1. dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczny identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;	Rozdz. 12	str. 106
2. wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	Rozdz. 12	str. 106

a) rozdział dla populacji pacjentów z uMIZS / rozdział dla populacji pacjentów z wMIZS lub nrMIZS

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

15.2. Źródła danych

W celu oszacowania liczebności populacji docelowej, a także określenia postępowania i przebiegu terapii biologicznej u pacjentów z populacji docelowej wykorzystano następujące źródła danych:

- projekt opisu programu lekowego „Leczenie młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) tocilizumabem” dostarczony przez Producenta [12] (nazywany dalej projektem PL),
- opis obowiązującego programu lekowego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym” [5] (nazywany dalej PL),
- polskie dane demograficzne Głównego Urzędu Statystycznego (GUS) [22],
- dane z polskich rejestrów pacjentów z MIZS leczonych biologicznie:
 - dane zawarte w raportach „Ewidencji pacjentów z RZS i MIZS” [14],
 - dane zawarte w protokołach z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych [31],
 - prezentacja opublikowana na stronie internetowej PTR, pt. „Długoterminowa ocena bezpieczeństwa i skuteczności leków biologicznych w MIZS pod patronatem Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego” autorstwa prof. dr hab. Ewy Tuszkiewicz-Misztal i współpracowników [41] (nazywaną dalej prezentacją PTR);
- badania epidemiologiczne oraz obserwacyjne odnalezione w ramach przeszukania bazy danych Medline (przez PubMed) oraz zasobów Głównej Biblioteki Lekarskiej (GBL),
- dane zaczerpnięte z opracowanej analizy ekonomicznej Gad 2013 [27],
- opinia eksperta z dziedziny reumatologii dziecięcej [9].

Polskie dane demograficzne

Dane demograficzne publikowane przez GUS [32] posłużyły do określenia prognozowanej liczby pacjentów w populacji docelowej w Polsce w latach 2014-2015 oraz średniej masy ciała pacjentów potrzebnej do ustalenia średnich dawek leków biologicznych (ADA, ETA, TOC) i MTX w ocenianej populacji chorych.

Przeprowadzona przez GUS prognoza ludności Polski do roku 2035 umożliwiła oszacowanie liczby osób w Polsce w wieku poniżej 18 lat oraz w poszczególnych grupach wiekowych uwzględnionych w analizie (tj. w wieku 2 lat, 3 lat, od 4 do 11 lat, 12 lat, od 13 do 16 lat i 17 lat) w latach 2014–2015.

Badania epidemiologiczne i obserwacyjne

Przeszukanie bazy Medline (przez PubMed) przeprowadzono w dniach 20-21 i 28 sierpnia 2013 roku, zaś przeszukanie zasobów GBL w dniu 21 sierpnia 2013 roku. Dane z odnalezionych badań pozwoliły na zidentyfikowanie wartości następujących parametrów:

- zapadalność MIZS w Polsce (2 badania [16, 18]),

[REDACTED]

[REDACTED]

- czas do wystąpienia nieaktywnej choroby u pacjentów z populacji docelowej, u których stosowane są leki biologiczne (ADA, ETA, TOC),
- czas trwania nieaktywnej choroby u pacjentów z MIZS leczonych uprzednio lekami biologicznymi (4 badania [23–26]).

W poniższych tabelach zaprezentowano strategie wyszukiwania zastosowane w bazie Medline oraz w bazie GBL.

Tabela 107.
Strategia wyszukiwania danych epidemiologicznych w polskich źródłach danych zastosowana w bazie Medline

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

Tabela 108.
Strategia wyszukiwania danych epidemiologicznych zastosowana w bazie GBL

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

Dane z polskich rejestrów pacjentów z MIZS leczonych biologicznie

Comiesięcznie publikowane raporty „Ewidencji pacjentów z RZS i MIZS” [14] oraz protokoły z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych [31] zawierają dane dotyczące liczby pacjentów objętych leczeniem biologicznym w ramach programów lekowych dostępnych dla pacjentów z RZS, MIZS oraz ZZSK (zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa). Na podstawie danych zaprezentowanych w tych dokumentach oszacowano liczbę pacjentów z MIZS, u których w latach 2014-2015 kontynuowane jest leczenie biologiczne rozpoczęte przed 2014 rokiem.

Prezentacja pt. „Długoterminowa ocena bezpieczeństwa i skuteczności leków biologicznych w MIZS pod patronatem Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego” autorstwa prof. dr hab. Ewy Tuskiewicz-Miszta i współpracowników [41] opublikowana została na stronie internetowej PTR. W dokumencie zaprezentowano wyniki niezależnego, polskiego rejestru utworzonego w kwietniu 2009 roku przy udziale Sekcji Pediatrycznej PTR i poparciu konsultanta krajowego w dziedzinie reumatologii. Celem rejestru było ciągłe monitorowanie terapii biologicznej u pacjentów z MIZS. Dane zawarte w prezentacji pozwoliły na określenie odsetka pacjentów z wMIZS lub nrMIZS oraz odsetka pacjentów z uMIZS w populacji pacjentów z MIZS leczonych biologicznie w ramach PL.

Dane zaczerpnięte z opracowanej analizy ekonomicznej

Analiza ekonomiczna [27] została opracowana we wrześniu 2013 roku w celu oceny opłacalności TOC stosowanego w leczeniu MIZS.

Dane zaczerpnięte z analizy ekonomicznej na potrzeby opracowanej analizy BIA wykorzystano do wyznaczenia następujących parametrów:

- skuteczność uwzględnionych leków biologicznych (ADA, ETA i TOC) w momencie pierwszej oceny ich efektywności (po 3 miesiącach trwania terapii),
- odsetek pacjentów, u których zakończono stosowanie terapii biologicznej w kolejnych kwartałach analizy.

15.3. Analiza danych

W niniejszym rozdziale przedstawiono wykorzystane w analizie BIA źródła danych oraz sposób kalkulacji liczebności populacji docelowej analizy.

Definicja populacji docelowej niniejszej analizy obejmuje szerszą grupę pacjentów niż ta, w której leczenie biologiczne jest aktualnie finansowane w Polsce. W szczególności w opcji I analizy, zgodnie z obowiązującym opisem PL przyjęto, że obecnie nie jest możliwe podjęcie terapii biologicznej u pacjentów z MIZS w wieku poniżej 4 lat. Ponadto leki biologiczne są najczęściej stosowane długoterminowo, dlatego wprowadzenie nowego leku biologicznego do PL wpłynie w głównej mierze

na warunki pacjentów z MIZS, u których rozpoczynane jest leczenie tego typu. Z tego względu w celu oszacowania liczebności populacji docelowej analizy wyodrębniono w niej:

1. populację pacjentów leczonych biologicznie przed 2014 rokiem, u których terapia ta będzie kontynuowana w kolejnych latach analizy,
2. populację pacjentów nieleczonych biologicznie przed 2014 rokiem, u których terapia zostanie podjęta w latach 2014-2015.

Zastosowany podział populacji docelowej został dodatkowo podyktowany ograniczonym zasobem potrzebnych danych i spowodowaną przez to koniecznością uwzględnienia różnego sposobu modelowania terapii biologicznej u pacjentów z wyróżnionych podgrup w opracowanej analizie BIA. Szczegółowe omówienie podejścia analitycznego zastosowanego w obu populacjach przedstawiono w rozdziale 15.5.

Łączna liczba pacjentów w populacjach wymienionych powyżej została przyjęta w analizie jako oszacowanie liczebności populacji docelowej w kolejnych latach 2014-2015. [REDACTED]

[REDACTED] Obliczenia przeprowadzono w dwóch opcjach. W pierwszej opcji założono, że sposób postępowania u pacjentów z MIZS leczonych biologicznie w Polsce jest ściśle określony zapisami projektu PL i obowiązującego PL. W drugiej opcji uwzględniono informacje o polskiej praktyce klinicznej w leczeniu biologicznym pacjentów z MIZS uzyskane na podstawie opinii eksperta z zakresu reumatologii dziecięcej. Oszacowana liczebność populacji docelowej różni się w zależności od wybranej opcji analizy. Wynika to z różnego dostępu do terapii biologicznych pacjentów z MIZS w wieku 2-4 lat uwzględnionego w wyróżnionych opcjach analizy. Zgodnie z zapisami PL (w opcji I analizy) osoby w tym wieku nie są obecnie leczone biologicznie, podczas gdy zgodnie z opinią eksperta (uwzględnionej w opcji II analizy) przy włączaniu pacjentów do terapii biologicznej w ramach PL obowiązują głównie ograniczenia wiekowe wynikające z zapisów odpowiednich charakterystyk produktu leczniczego interwencji ocenianych w niniejszej analizie [9].

Uzyskane wartości dla obu opcji analizy zostały wykorzystane do oszacowania wydatków płatnika i pacjentów w obu populacjach.

15.3.1. Populacja pacjentów z MIZS leczonych biologicznie przed 2014 rokiem

W niniejszym rozdziale opisano sposób kalkulacji oraz dane wykorzystane do oszacowania liczby pacjentów z MIZS, u których w kolejnych latach analizy (tj. 2014-2015) kontynuowane będzie leczenie biologiczne rozpoczęte przed styczniem 2014 roku. [REDACTED]

Liczba pacjentów z MIZS leczonych biologicznie przed 2014 rokiem

W analizie BIA przyjęto, że aktualnie w Polsce leki biologiczne dostępne są w terapii pacjentów z MIZS w ramach PL oraz JGP (patrz rozdział 1.3). W związku z tym w celu oszacowania liczebności omawianej populacji wykorzystano głównie dane dotyczące liczby pacjentów z MIZS objętych programem lekowym.

Liczbę pacjentów z MIZS leczonych biologicznie w ramach PL pod koniec 2013 roku wyznaczono na podstawie danych pochodzących z comiesięcznych raportów „Ewidencji pacjentów z RZS i MIZS” [14] oraz protokołów z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych [31]. W dokumentach tych odnaleziono dane dotyczące liczby pacjentów objętych terapią lekami biologicznymi w ramach programów lekowych dostępnych dla pacjentów z RZS, MIZS oraz ZZSK (zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa) od momentu utworzenia ewidencji w 2009 roku.

Analiza danych zawartych w raportach „Ewidencji pacjentów z RZS i MIZS” [14] opublikowanych do 25 listopada 2010 roku pozwoliła wyodrębnić liczby wniosków o podjęcie terapii biologicznej w ramach PL zaakceptowanych u pacjentów z MIZS, a także liczby pacjentów z MIZS oczekujących na podanie pierwszej dawki leku, aktywnie leczonych (po podaniu pierwszej dawki) oraz u których zakończono terapię biologiczną w kolejnych miesiącach. Wszystkie wyniki raportu podano w sposób skumulowany, naliczając je od momentu utworzenia ewidencji. W związku ze zmianą aplikacji komputerowej wykorzystywanej przy kwalifikacji i monitorowaniu pacjentów w trakcie leczenia, po 25 listopada 2010 roku raporty Ewidencji nie były publikowane. Jednocześnie część z wymienionych informacji była raportowana w protokołach z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych (dostępnych na stronie NFZ [31]) publikowanych od początku 2011 roku. W raportach z wykorzystania systemu informatycznego w chorobach reumatycznych (RZS, MIZS, ZZSK) dostępnych w tych protokołach podano liczby wniosków zaakceptowanych (od ostatniego miesiąca) oraz skumulowane liczby zakończonych terapii biologicznych u pacjentów z MIZS w kolejnych miesiącach.

W celu spójnego przeanalizowania danych zgromadzonych w raportach przed i po zmianie aplikacji komputerowej, na podstawie danych raportowanych od początku 2011 roku wyznaczono skumulowane liczby wniosków zaakceptowanych w danym miesiącu (zgodnie z podejściem stosowanym w raportach „Ewidencji pacjentów z RZS i MIZS” do 25 listopada 2010 roku). Wykorzystane w analizie BIA dane o pacjentach z MIZS leczonych biologicznie w ramach PL w okresie między 31 marca 2009 roku a 24 lipca 2013 roku (z pominięciem brakujących danych) przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 109).

Tabela 109.
Liczba pacjentów z MIZS stosujących leki biologiczne w Polsce w ramach PL

Data	Liczba zaakceptowanych wniosków dla MIZS	Liczba pacjentów oczekujących na podjęcie leczenia lub w jego trakcie (po podaniu 1 dawki leku)	Liczba pacjentów z MIZS, u których zakończono terapię biologiczną
06.2009	26	-	-
07.2009	37	-	-
08.2009	81	-	-
09.2009	119	119	3
10.2009	149	149	6
11.2009	241	242	14
12.2009	268	250	19
01.2010	297	266	32
02.2010	324	273	50
03.2010	361	302	60
04.2010	403	328	74
05.2010	412	329	83
06.2010	429	343	85
07.2010	457	366	88
08.2010	476	369	103
09.2010	486	376	106
10.2010	500	380	114
11.2010	509	383	119
12.2010	515	385	bd
01.2011	536	392	136
03.2011	541 ^a	-	bd
04.2011	569 ^a	-	bd
06.2011	587 ^{a,b}	-	bd
07.2011	598 ^a	-	bd
08.2011	609 ^a	-	bd
09.2011	618 ^a	-	bd
10.2011	622 ^a	-	bd
11.2011	628 ^a	-	bd
12.2011	634 ^a	-	109
01.2012	637 ^a	-	109
02.2012	641 ^a	-	110
03.2012	643 ^a	-	110
04.2012	646 ^a	-	110
05.2012	655 ^a	-	109

Data	Liczba zaakceptowanych wniosków dla MIZS	Liczba pacjentów oczekujących na podjęcie leczenia lub w jego trakcie (po podaniu 1 dawki leku)	Liczba pacjentów z MIZS, u których zakończono terapię biologiczną
06.2012	657 ^a	-	109
07.2012	664 ^a	-	108
08.2012	672 ^a	-	109
09.2012	672 ^a	-	108
10.2012	674 ^a	-	107
11.2012	682 ^a	-	106
12.2012	691 ^a	-	108
01.2013	697 ^a	-	111
02.2013	703 ^a	-	112
03.2013	714 ^a	-	112
04.2013	717 ^a	-	114
05.2013	723 ^a	-	115
06.2013	730 ^a	-	116
07.2013	734 ^a	-	116

a) obliczenia własne na podstawie danych raportowanych w protokołach Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych; b) z uwagi na brak danych dla maja 2011 roku w obliczeniach przyjęto, że liczba nowych wniosków o podjęcie terapii biologicznej w ramach PL zaakceptowanych w tym miesiącu we wskazaniu MIZS jest równa wartości raportowanej w tym zakresie w czerwcu 2011 roku

Dynamika i trend zmian liczby zakończonych terapii biologicznych u pacjentów z MIZS w raportach opublikowanych po 25 listopada 2010 roku są odmienne od zaobserwowanych dla wartości raportowanych we wcześniejszym okresie. Co więcej obserwowany trend tych wartości nie jest rosnący. Sytuacja taka sugeruje, że w momencie zmiany aplikacji komputerowej stosowanej w ramach ewidencji mogły nastąpić zmiany w raportowaniu tych wartości, których przyczyny i charakter nie są znane. W związku z tym zrezygnowano z uwzględniania w analizie danych raportowanych w ewidencji o liczbie pacjentów, u których zakończono terapię biologiczną.

Na potrzeby analizy BIA na podstawie zgromadzonych danych oszacowano liczbę pacjentów z MIZS oczekujących na podjęcie w ramach PL leczenia biologicznego lub będących w jego trakcie (po podaniu pierwszej dawki leku) w grudniu 2013 roku. W analizie BIA wartość ta została wykorzystana do określenia liczby pacjentów, u których kontynuowane jest leczenie biologiczne w styczniu 2014 roku. Tym samym pominięto możliwość zakończenia terapii u części z tych pacjentów z końcem grudnia 2013 roku. Założenie to nie powinno mieć wpływu na wyniki analizy.

Ponadto w analizie nie uwzględniono pacjentów wyłączonych z PL z powodu uzyskania nieaktywnej choroby, u których nawrót choroby nie nastąpił przed grudniem 2013 roku. Ze względu na zapisy PL w razie nawrotu choroby w kolejnych latach analizy nie można u nich zastosować TOC. W związku z tym przyjęte założenie nie ma wpływu na inkrementalne wyniki analizy.

Ze względu na kryteria wiekowe obowiązujące w ramach PL dla ADA i ETA, u pacjentów w wieku poniżej 13 lat, u których przerwano terapię ETA, aktualnie nie jest możliwe podjęcie terapii ADA. Dotyczy to w szczególności pacjentów po niepowodzeniu terapii ETA stwierdzonym w 3 miesiącu trwania terapii, którzy zgodnie z zapisami PL spełniają kryteria umożliwiające zamianę leku biologicznego (zasady dopuszczające zamianę leku biologicznego opisano szczegółowo w rozdz. 15.5.2). W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji TOC w populacji docelowej w wyróżnionej grupie pacjentów możliwe będzie zastosowanie terapii tym lekiem. Brak jest danych pozwalających na oszacowanie dokładnej liczebności tej grupy pacjentów. Dane przedstawione w raportach „Ewidencji pacjentów z RZS i MIZS” opublikowanych dla okresu od września 2010 roku do stycznia 2011 roku [14] pozwoliły na oszacowanie udziału terapii biologicznych zakończonych z powodu nieskuteczności terapii w ogóle zaakceptowanych wniosków. Oszacowane wartości tego parametru maksymalnie osiągają poziom 3%. W związku z brakiem dokładniejszych danych oraz najpewniej znikomą liczbą pacjentów w analizowanej grupie chorych wartość ta nie została uwzględniona w oszacowaniu liczebności populacji docelowej analizy.

W obliczeniach wykonanych w celu określenia omawianego parametru uwzględniono podane w raportach liczby pacjentów oczekujących na podjęcie w ramach PL leczenia biologicznego oraz będących w jego trakcie. Metodą regresji zastosowaną do sumy tych wartości w kolejnych miesiącach dopasowano funkcję logarytmiczną. W ten sposób uzyskano liczbę pacjentów, którzy będą leczeni biologicznie w ramach PL w grudniu 2013. Wykonane obliczenia wskazują, że krzywa logarytmiczna charakteryzuje się wysokim stopniem dopasowania do danych ($R^2=94,4\%$), co pozwala stwierdzić, że jej zastosowanie w analizie BIA jest uzasadnione.

Prognoza liczby pacjentów włączonych do PL, którzy oczekują na podjęcie leczenia biologicznego lub są w jego trakcie wyznaczona metodą regresji logarytmicznej dla grudnia 2013 roku wyniosła 618 pacjentów. Uzyskana wartość została wykorzystana w analizie BIA.

Tabela 110.
Liczba pacjentów z MIZS leczonych ETA lub ADA przed 2014 rokiem w ramach PL

Liczba pacjentów	Źródło
618	raporty „Ewidencji pacjentów z RZS i MIZS”, protokoły z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych

Nie odnaleziono danych pozwalających na wiarygodne oszacowanie liczby pacjentów z MIZS leczonych TOC w ramach JGP. We wniosku Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego (PTR) w sprawie rozszerzenia zakresu wskazań określających charakterystykę grup H90 i H96 o kod M08.2 „Młodzieńcze zapalenie stawów o początku uogólnionym” [8] ze stycznia 2013 roku oszacowano, że w przypadku wprowadzenia postulowanych zmian, mających ułatwić podjęcie terapii TOC w rozważanym wskazaniu, liczba ta nie będzie znaczna, sięgająca około 15-20 nowych pacjentów w skali roku. Szacunki te są zgodne z opinią eksperta z zakresu reumatologii dziecięcej, który podał, że obecnie około kilkunastu pacjentów z uMIZS jest leczonych TOC w Polsce w ramach JGP [9]. W

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

15.3.2. Populacja pacjentów z MIZS nieleczonych biologicznie przed 2014 rokiem

W niniejszym rozdziale opisano sposób kalkulacji oraz dane wykorzystane do oszacowania liczby pacjentów z MIZS zdiagnozowanych w latach 2014-2015 lub wcześniej, u których w kolejnych latach analizy (2014-2015) podjęte zostanie leczenie biologiczne.

Populacja pacjentów z MIZS

Zapadalność MIZS w Polsce określono na podstawie danych z polskich badań epidemiologicznych odnalezionych w ramach przeszukań baz informacji medycznych (Medline, GBL).

Zidentyfikowano dwie prace (Wolny-Niedzielska [16] i Zygmunt 2005 [18]), w których bezpośrednio wyznaczono zapadalność MIZS w populacji polskiej. Badania przeprowadzono w populacji osób w wieku do 18 lat, skierowanych do poradni reumatologicznych odpowiednio na terenie województwa kieleckiego (w latach 1999-2003) i łódzkiego (w latach 2000-2001). Wyznaczone w badaniach wartości zapadalności MIZS dotyczą przypadków choroby zdiagnozowanych przez lekarza reumatologa. Podejście to jest zgodne z definicją populacji docelowej niniejszej analizy.

Nadmienić należy, że w obu badaniach rozważano populację osób, które po raz pierwszy zostały skierowane do poradni reumatologicznej. Fakt ten może sugerować, że oszacowane wartości zapadalności mogą być zaniżone. Jednocześnie raportowane w obu pracach wartości zapadalności MIZS są zbliżone (Tabela 115) i nie odbiegają znacząco od wartości podawanych dla innych państw europejskich. Zapadalność MIZS w Wielkiej Brytanii wynosi 10 na 100 000 osób populacji poniżej 16. roku życia [42], w Niemczech wynosi 6,6 [43], we Francji wynosi 3,2 [44], zaś w Czechach wynosi 13 na 100 000 osób populacji poniżej 16 roku życia [45]. Biorąc pod uwagę młody wiek osób w ocenianej populacji, mało prawdopodobne wydaje się, aby czynnik ten miał znaczący wpływ na oszacowaną wartość parametru. W związku z tym dane z odnalezionych badań uznano za wiarygodne źródło informacji o wartości zapadalności MIZS w Polsce.

Na potrzeby analizy BIA roczną zapadalność MIZS w Polsce oszacowano jako średnią wartości podanych w obu odnalezionych badaniach epidemiologicznych.

Tabela 115.
Zapadalność MIZS w Polsce

Badanie	Lata obserwacji	Zapadalność MIZS na 100 tys. osób w wieku do 18 lat
Wolny-Niedzielska 2005 [16]	1999-2003	6,44 ^a
Zygmunt 2005 [18]	2000-2001	7,00
Średnia	-	6,72

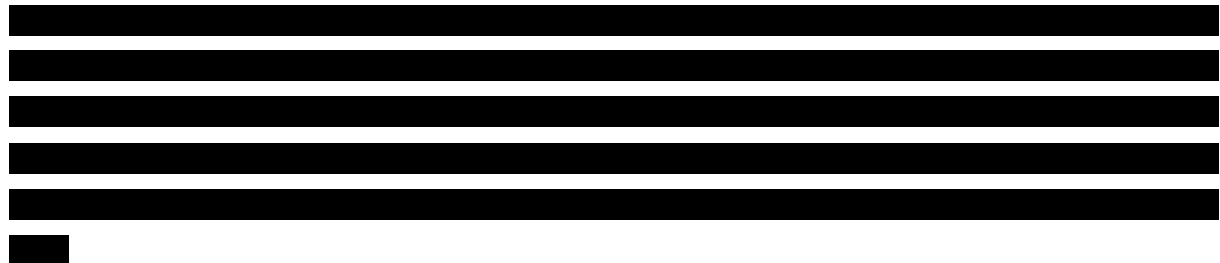
a) wartość wyznaczona przez autorów analizy BIA na podstawie danych zawartych w pracy Wolny-Niedzielska 2005

W celu oszacowania liczebności populacji pacjentów, u których w kolejnych latach analizy podjęte zostanie leczenie biologiczne obok pacjentów z MIZS zdiagnozowanych w latach 2014-2015 uwzględniono pacjentów, u których chorobę stwierdzono przed 2014 rokiem, a u których, ze względu na kryteria wiekowe obowiązujące w ramach PL dla terapii ADA i ETA, nie można było podjąć leczenia biologicznego przed pierwszym rokiem analizy.

Populację docelową analizy stanowią pacjenci z MIZS w wieku od 2 do 17 lat. W obowiązującym PL terapię ETA można podjąć u pacjentów z MIZS w wieku co najmniej 4 lat, zaś terapię ADA u

pacjentów z MIZS w wieku co najmniej 13 lat. W związku z tym w opcji I analizy założono, że pacjenci z MIZS zdiagnozowani przed 2014 rokiem, którzy najpóźniej w 2013 roku byli w wieku 4 lat lub powyżej mogli podjąć leczenie biologiczne przed styczniem 2014 roku i tym samym uwzględnieni zostali w populacji opisanej w rozdz. 15.3.1. Zapisy PL nie dopuszczają podjęcia terapii biologicznej w populacji pacjentów z MIZS, u których chorobę zdiagnozowano przed 2014 rokiem, a którzy w 2014 roku będą w wieku od 2 do 4 lat. Populacja ta nie została wobec tego uwzględniona w populacji opisanej w rozdz. 15.3.1. W opcji II analizy, na podstawie informacji uzyskanych od eksperta z dziedziny reumatologii dziecięcej przyjęto, że również u pacjentów w wieku 2-4 lat podejmowana jest terapia biologiczna (pomimo zapisów PL w zakresie kryteriów wiekowych określonych dla terapii ADA i ETA). W związku z tym w tej opcji analizy założono, że populacja ta jest już uwzględniona w populacji opisanej w rozdz. 15.3.1.

W opcji I analizy liczebność pacjentów z MIZS nieleczonych biologicznie przed 2014 rokiem, u których spełnione są kryteria wiekowe podjęcia terapii TOC w 2014 roku wyznaczono jako liczbę pacjentów będących w wieku od 2 do 4 lat w 2014 roku, zdiagnozowanych we wcześniejszych latach (od 2010 roku do 2013 roku) lub w wieku 2 lat i powyżej w 2014 roku, zdiagnozowanych w tym roku. Uzyskane wartości zostały wykorzystane w scenariuszu prognozowanym opcji I analizy dla 2014 roku. W scenariuszu aktualnym analizy liczbę pacjentów rozpoczynających leczenie biologiczne oszacowano jako liczbę pacjentów w wieku 4 lat w 2014 roku, zdiagnozowanych we wcześniejszych latach (od 2010 roku do 2013 roku) lub w wieku 4 lat i powyżej w 2014 roku, zdiagnozowanych w tym roku.



Liczbę pacjentów, u których terapia biologiczna podjęta zostanie w 2015 roku wyznaczono w taki sam sposób w obu opcjach analizy, jako liczbę pacjentów w wieku 2 lat (odpowiednio 4 lat w scenariuszu aktualnym opcji I analizy) w 2015 roku, zdiagnozowanych we wcześniejszych latach (2013-2014) lub w wieku 2 lat (odpowiednio 4 lat w scenariuszu aktualnym opcji I analizy) i powyżej w 2015 roku, zdiagnozowanych w tym roku.

Na podstawie danych GUS określono prognozowaną liczebność populacji Polski w latach 2010-2015 z podziałem na kolejne lata życia w zakresie od 0 do 17 lat [32]. Szczegółowe wartości przedstawiono w załączonym pliku excelowskim.

Przyjęte liczebności populacji Polski w kolejnych latach życia wraz z wartością zapadalności MIZS określoną na podstawie uwzględnionych badań epidemiologicznych zostały wykorzystane do wyznaczenia liczby pacjentów z MIZS, u których leczenie biologiczne zostanie rozpoczęte w kolejnych latach analizy. Otrzymane wyniki przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 116).

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

Niepowodzenie terapii

Populację docelową analizy stanowią pacjenci ze zdiagnozowanym uMIZS, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) oraz podawanymi systemowo glikokortykosteroidami (GKS) oraz pacjenci ze zdiagnozowanym wMIZS lub nrMIZS, u których wystąpiło niepowodzenie leczenia maksymalnymi dawkami metotreksatu (MTX).

[REDACTED]
[REDACTED]

Nie odnaleziono badań obserwacyjnych pozwalających na oszacowanie odsetka pacjentów z MIZS, u których niewystarczającą odpowiedź na leczenie NLPZ oraz GKS. Odsetki pacjentów z MIZS, u których stwierdzono niepowodzenie terapii MTX określono na podstawie 4 badań obserwacyjnych (Albert 2009 [26], Bartoli 2008 [23], Klein 2012 [24] oraz Hinks 2011 [25]) odnalezionych w ramach przeprowadzonego przeszukania bazy Medline.

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

Tabela 119.
Odsetek pacjentów z MIZS, u których stwierdzono niepowodzenie terapii MTX

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

15.3.3. Synteza danych

W niniejszym rozdziale przedstawiono podsumowanie kalkulacji liczebności populacji docelowej analizy.

W tabelach przedstawiono liczebności populacji pacjentów z MIZS, u których w kolejnych latach analizy kontynuowane będzie leczenie biologiczne rozpoczęte przed styczniem 2014 roku oraz osobno liczebności populacji pacjentów z MIZS zdiagnozowanych w latach 2014-2015 lub wcześniej, u których w kolejnych latach analizy podjęte zostanie leczenie biologiczne. Liczba pacjentów podana dla danego roku analizy w poniższych zestawieniach oznacza liczbę pacjentów włączonych do leczenia biologicznego w ramach nowych zasad refundacyjnych w tym roku.

[Redacted text block]

Liczebność populacji pacjentów leczonych biologicznie w kolejnych latach analizy jest ściśle uzależniona od założonego w analizie sposobu postępowania terapeutycznego oraz uzyskiwanych efektów klinicznych. Liczebności pacjentów aktywnie leczonych biologicznie w danym roku analizy przedstawiono w rozdz. 3.1 i 5.1.

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out 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]

Dane dotyczące skuteczności poszczególnych leków biologicznych rozważanych w analizie (ADA, ETA i TOC) ocenianej za pomocą odsetka pacjentów, u których uzyskano adekwatną odpowiedź na leczenie po 3 miesiącach trwania terapii zaczerpnięto z opracowanej analizy [27].

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Przyjęte wartości przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 132).

Tabela 132.

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

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

Działania niepożądane

Działania niepożądane, które raportowano w badaniach klinicznych były w większości łagodne lub umiarkowane. Za wyjątkiem infekcji najczęściej raportowano bóle, zapalenia dróg oddechowych i biegunki. Analizowane leki charakteryzowały się zbliżonym profilem bezpieczeństwa. [4]

Zgodnie z zapisami obowiązującego PL u pacjentów z MIZS leczonych biologicznie, u których stwierdzono wystąpienie działań niepożądanych związanych z zastosowaną terapią (tj. nadwrażliwość na lek biologiczny lub substancje pomocnicze, wystąpienie istotnych działań niepożądanych związanych z podaniem leku biologicznego, których uniknięcie jest możliwe oraz potwierdzone naukowo po podaniu innego leku lub inne przeciwwskazania do podania stosowanego leku biologicznego) możliwa jest zmiana dotychczas stosowanego leku biologicznego.

Jednocześnie wyniki zgromadzonych w analizie klinicznej badań dla TOC, ADA i ETA wskazują, że u nieznacznego odsetka pacjentów w grupie badanej (sięgającego co najwyżej 5%) wystąpienie działań niepożądanych skutkowało przerwaniem zastosowanej terapii biologicznej. Podobne wyniki raportowano w polskim badaniu obserwacyjnym Żuber 2011 [17], w którym skuteczność terapii ETA oceniano w populacji 188 pacjentów z MIZS obserwowanych przez okres sięgający 72 miesięcy, jak również w raportach z „Ewidencji pacjentów z RZS i MIZS”. Zgodnie z danymi z ewidencji od września 2009 do stycznia 2011 roku u 2 pacjentów z MIZS leczonych w ramach PL terapię biologiczną przerwano z powodu wystąpienia działań niepożądanych lub nadwrażliwości. [14]

Z uwagi na wyniki przytoczonych badań i rejestrów, charakter wymienionych powyżej działań niepożądanych oraz ich trudny w uchwyceniu wpływ na koszty terapii (za wyjątkiem jej przerwania)

zdecydowano się nie uwzględniać tego zdarzenia w opracowanej analizie BIA. Ponadto ze względu na fakt, że najczęściej wystąpienie działań niepożądanych prowadzących do przerwania terapii biologicznej następuje w początkowej fazie leczenia (najpóźniej do momentu pierwszej oceny skuteczności terapii, po 3 miesiącach od podania pierwszej dawki), najpewniej zdarzenie to zostało uwzględnione w przyjętej w analizie BIA skuteczności leków biologicznych stosowanych w leczeniu MIZS.

Przerwanie terapii

U pacjentów z populacji docelowej, u których uzyskano adekwatną odpowiedź na zastosowane leczenie biologiczne po 3 miesiącach od jego rozpoczęcia, efektywność dalszej terapii oceniana jest w odstępach 6 miesięcy

[REDACTED]

Zgodnie z zapisami obowiązującego PL dla ADA i ETA w opcji I analizy przyjęto, że w takich przypadkach nie jest możliwe ponowne podjęcie terapii biologicznej, a u pacjentów stosowana jest terapia wspomagająca. W opcji II analizy w takich przypadkach podejmowana jest terapia kolejną linią leczenia, bądź w razie wyczerpania wszystkich możliwości, terapia wspomagająca.

Na potrzeby analizy BIA przerwanie terapii u pacjentów, u których uprzednio uzyskano adekwatną odpowiedź na leczenie (po 3 miesiącach od trwania terapii) modelowano za pomocą półrocznego prawdopodobieństwa przerwania terapii. Wartość tego parametru wyznaczono w analizie BIA na podstawie danych zaczerpniętych z opracowanej analizy ekonomicznej. Przyjęte dane określają półroczne prawdopodobieństwo przerwania terapii biologicznej z powodów innych niż uzyskanie nieaktywnej choroby w zależności od uzyskanej odpowiedzi na leczenie w 3 miesiącu trwania terapii biologicznej (<ACR30, ACR30-ACR70 i >ACR70). Dane zostały wyznaczone na podstawie wyników holenderskiego rejestru pacjentów z MIZS leczonych biologicznie [47]. Szczegółowe omówienie źródeł danych oraz sposobu uzyskania zastosowanych wartości przedstawiono w analizie ekonomicznej [27].

odpowiedzi <ACR30 ze względu na fakt, że u pacjentów, którzy nie uzyskali odpowiedzi ACR30 terapia jest przerywana po 3 miesiącu leczenia biologicznego.

Dokładne wartości wykorzystane w analizie BIA przedstawiono w tabeli poniżej.

[Redacted Table]

[Redacted Table]

[Redacted Table]

15.5.2. Zamiana terapii

Zgodnie z zapisami obowiązującego PL w opcji I analizy BIA przyjęto, że u pacjentów z MIZS leczonych biologicznie, u których stwierdzono brak adekwatnej odpowiedzi na leczenie (po 3 miesiącach trwania terapii) lub wystąpienie działań niepożądanych (tj. nadwrażliwość na lek biologiczny lub substancje pomocnicze, wystąpienie istotnych działań niepożądanych związanych z podaniem leku biologicznego, których uniknięcie jest możliwe oraz potwierdzone naukowo po podaniu innego leku lub inne przeciwwskazania do podania stosowanego leku biologicznego) możliwa jest zamiana dotychczas stosowanego leku biologicznego. W przypadku utraty odpowiedzi na leczenie (w kolejnych momentach oceny skuteczności terapii) lub przerwania terapii z innych powodów u

pacjentów podejmowana jest terapia wspomagająca (MTX). Z kolei w opcji II analizy, możliwym jest przejście na kolejną linię leczenia również w przypadku utraty odpowiedzi na leczenie lub przerwania terapii z innych powodów w kolejnych momentach oceny skuteczności terapii.

Odsetek pacjentów z MIZS, u których terapia biologiczna jest przerywana w analizie BIA przyjęto na podstawie danych o skuteczności poszczególnych leków biologicznych [27]. Zgodnie z uzasadnieniem przedstawionym w rozdziale 15.5.1, najpewniej występowanie obu wymienionych powyżej zdarzeń, umożliwiających zamianę zastosowanego leku biologicznego na inny, zostało uwzględnione w przyjętych danych.

W opcji I analizy w scenariuszu aktualnym u pacjentów w wieku 13 lat i powyżej przyjęto, że terapią kolejnej linii po zakończeniu terapii ETA jest ADA. U pacjentów, którzy w momencie przerwania terapii byli w wieku poniżej 13 lat do momentu ukończenia tego wieku założono zastosowanie terapii wspomagającej. Po zakończeniu (niezależnie od przyczyny) terapii ADA stosowanej w II linii leczenia biologicznego, zgodnie z obowiązującym PL, podejmowana jest terapia wspomagająca. W opcji II analizy nie uwzględniono restrykcji wiekowych związanych z zastosowaniem ETA lub ADA i przyjęto, że wszyscy pacjenci w scenariuszu aktualnym otrzymują najpierw ETA, następnie w przypadku niepowodzenia terapii tym lekiem, kolejno ADA i TOC.

W scenariuszu prognozowanym założono, że począwszy od 2014 roku TOC będzie finansowany ze środków publicznych w leczeniu pacjentów z MIZS w ramach PL. Tym samym w analizowanej populacji docelowej dostępne będą trzy leki biologiczne: ADA, ETA i TOC. Jednocześnie w zapisach obowiązującego PL uwzględniono możliwość zastosowania kolejno co najwyżej dwóch leków biologicznych (ADA i ETA). Zapis ten został uwzględniony w opracowanej analizie BIA w opcji I analizy, gdzie w scenariuszu prognozowanym założono, że mimo dostępności trzech leków biologicznych, u każdego pacjenta może zostać podjęta terapia maksymalnie dwoma z nich.

Zgodnie z opisem przedstawionym w rozdziale 15.4 w scenariuszu prognozowanym w opcji I analizy założono, że terapią pierwszej linii leczenia biologicznego w populacji docelowej jest TOC. W kolejnej linii leczenia uwzględniono możliwość zastosowania jednego z pozostałych leków biologicznych (ADA lub ETA) stosowanych w MIZS. U pacjentów, którzy w momencie przerwania terapii TOC byli w wieku poniżej 4 lat do momentu ukończenia tego wieku założono zastosowanie terapii MTX. U pacjentów, którzy w momencie przerwania terapii TOC byli w wieku powyżej 4 lat i poniżej 13 lat założono podjęcie terapii ETA. W przypadku pacjentów w wieku 13 lat i powyżej terapią kolejnej linii może być terapia ADA lub ETA. Brak jest danych pozwalających na określenie udziałów ADA i ETA w drugiej linii leczenia biologicznego w terapii MIZS. W związku z tym w analizie podstawowej u pacjentów w wieku 13 lat i powyżej przyjęto stały i równy udział obu możliwych do zastosowania terapii - ADA i

ETA, na poziomie 50%. W przypadku opcji II analizy przyjęto założenie, że terapią pierwszej linii jest TOC, następnie w przypadku niepowodzenia terapii tym lekiem, niezależnie od wieku, podejmowana jest terapia, kolejno ETA i ADA.

W analizie wrażliwości ([REDACTED]) jako terapię pierwszej linii leczenia biologicznego przyjęto ETA. W opcji I analizy założono, że w przypadku pacjentów w wieku poniżej 13 lat lekiem drugiej linii jest TOC, gdyż ADA nie jest finansowany w tej grupie wiekowej w ramach PL. W przypadku pacjentów w wieku 13 lat i powyżej, u których terapią kolejnej linii po niepowodzeniu ETA może być terapia TOC lub ADA, udziały obu leków przyjęto arbitralnie na poziomie 50%. W przypadku pacjentów, u których zakończono terapię drugiej linii leczenia biologicznego, niezależnie od przyczyny, założono podjęcie w kolejnych kwartałach leczenia terapię MTX.

W opcji II analizy przyjęto założenie ([REDACTED]), że terapią pierwszej linii jest ETA, następnie w przypadku niepowodzenia terapii tym lekiem, niezależnie od wieku, podejmowana jest terapia, kolejno ADA i TOC. Powyższe warianty analizy wrażliwości są zgodne ze scenariuszem aktualnym analizy.

Dodatkowo w opracowanym pliku obliczeniowym w opcji I analizy umożliwiono wyznaczenie wyników analizy przy uwzględnieniu dowolnej sekwencji dwulekowej leków biologicznych (ADA, ETA, TOC) w scenariuszu prognozowanym. W tym przypadku u pacjentów, którzy w momencie przerwania terapii lekiem stosowanym w pierwszej linii leczenia biologicznego są w wieku uniemożliwiającym podjęcie terapii drugiej linii (dla ETA – poniżej 4 lata, dla ADA – poniżej 13 lat) do momentu ukończenia odpowiedniego wieku założono zastosowanie terapii wspomagającej (MTX). Możliwe jest też określenie dowolnych udziałów pomiędzy terapiami dla osób spełniających kryteria wiekowe obu terapii stosowanych w drugiej linii. W opcji II analizy umożliwiono ustawienie dowolnych udziałów pomiędzy wszystkie możliwe sekwencje leków biologicznych, zarówno w scenariuszach aktualnym, jak i prognozowanym i niezależnie w obu jednostkach chorobowych.

Szczegółowe zestawienie uwzględnionych scenariuszy analizy wrażliwości przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 139.
Sekwencje lekowe uwzględnione w analizie BIA

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

Nie odnaleziono danych pozwalających na oszacowanie czasu trwania terapii biologicznej u pacjentów z MIZS, u których w kolejnych latach analizy kontynuowane jest leczenie biologiczne rozpoczęte przed 2014 rokiem w ramach PL. Na potrzeby analizy BIA założono, że u tych pacjentów nie jest możliwa zamiana zastosowanego leku biologicznego na inny. Zgodnie z opisem PL oznacza to, że w styczniu 2014 roku terapia biologiczna w tej populacji pacjentów trwa nie krócej niż 3 miesiące.

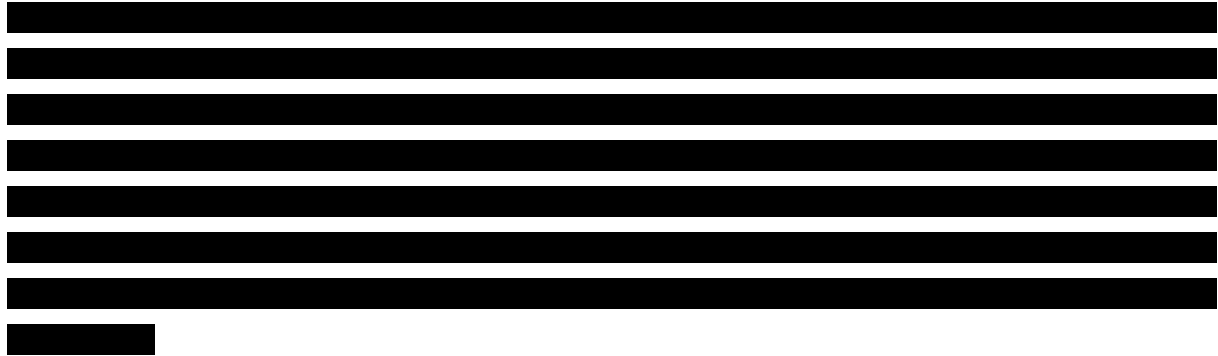
15.5.3. Nieaktywna choroba

Zgodnie z zapisami projektu PL [12] u pacjentów, u których uzyskano w trakcie terapii TOC nieaktywną chorobę wg kryteriów klinicznych ACR (w przypadku pacjentów z uMIZS przy jednoczesnym zredukowaniu GKS do dawki mniejszej lub równej 0,5 mg/kg) i utrzymano odpowiedź w trakcie 2 kolejnych wizyt monitorujących w odstępach 6-miesięcznych zastosowana terapia jest przerywana. W obowiązującym PL nie zamieszczono analogicznych zapisów dla ADA i ETA. Jednocześnie w comiesięcznych raportach „Ewidencji pacjentów z RZS i MIZS” publikowanych w okresie od września 2009 roku do stycznia 2011 roku raportowano niezerową liczbę pacjentów z MIZS będących w stanie remisji. Podobnie w pracach dotyczących wyników rejestru pacjentów z MIZS leczonych biologicznie w Polsce (Żuber 2011 [17], prezentacja PTR [41]) raportowano, że u części pacjentów osiągnięto stan remisji. Z chwilą wdrożenia na początku 2011 roku nowej aplikacji komputerowej stosowanej do monitorowania i kwalifikacji pacjentów w ramach ewidencji raportowana w systemie liczba pacjentów z MIZS w stanie remisji wynosi 0. Nie podano przyczyny tego stanu.

Na potrzeby analizy BIA w opcji I przyjęto założenie, że u pacjentów z MIZS, niezależnie od postaci choroby, leczonych w ramach PL jednym z leków: ADA, ETA lub TOC, u których osiągnięto stan nieaktywnej choroby (zgodnie z definicją podaną w projekcie PL) terapia biologiczna jest przerywana. W takich przypadkach nie jest podejmowana dalsze leczenie aż do momentu nawrotu objawów choroby.

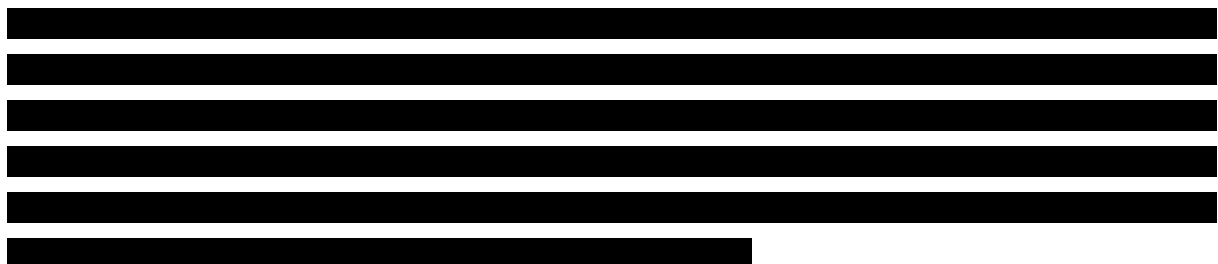
Prawdopodobieństwo wystąpienia nieaktywnej choroby w kolejnych kwartałach leczenia w analizie BIA określono na podstawie danych raportowanych w pracy Żuber 2011, opisującej wyniki polskiego rejestru pacjentów z MIZS leczonych ETA. Nie odnaleziono danych pozwalających na rozróżnienie częstości występowania nieaktywnej choroby w zależności od zastosowanego leku biologicznego. W badaniu zaprezentowano odsetki pacjentów, u których uzyskano odpowiedź ACR100, którą utożsamiono ze stanem nieaktywnej choroby [17]. Dane zaprezentowano w badaniu w formie

graficznej w kolejnych punktach czasowych (1., 3., 6., 12., 24., 36. i 48. miesiącu trwania terapii) z podziałem na postacie choroby.



Analiza danych przedstawionych łącznie dla pacjentów z dowolną postacią MIZS pozwoliła stwierdzić, że odsetek pacjentów, u których uzyskano stan nieaktywnej choroby początkowo szybko rośnie od wartości 3,9% po 1 miesiącu do wartości około 15,0% po 3 miesiącach trwania terapii, a następnie stabilizuje się. Zaobserwowany trend sugeruje, że wraz z upływem czasu trwania terapii biologicznej prawdopodobieństwo uzyskania u pacjentów stanu nieaktywnej choroby maleje aż do wartości bliskich 0% po 12 miesiącach trwania terapii biologicznej. Zgodnie z zapisami PL stwierdzenie uzyskania nieaktywnej choroby u pacjentów z MIZS może nastąpić w momentach oceny efektywności terapii biologicznej (tj. 9, 15 i 21 miesiącu trwania terapii). W związku z tym w analizie przyjęto założenie, że stan nieaktywnej choroby może być uzyskany jedynie u pacjentów, którzy rozpoczynają leczenie biologiczne w kolejnych latach analizy, najpóźniej po 5 kwartałach leczenia (tj. w 15 miesiącu trwania terapii, wcześniej skuteczność leczenia oceniana jest tylko w 9 miesiącu trwania terapii). U pozostałych pacjentów z populacji docelowej (u których w kolejnych latach 2014-2015 kontynuowane jest leczenie biologiczne rozpoczęte przed 2014 rokiem) przyjęto, że nie uzyskują oni stanu nieaktywnej choroby. Założenie to nie powinno mieć wpływu na wyniki analizy.

Na potrzeby analizy BIA wyznaczono dane dotyczące występowania nieaktywnej choroby w badaniu Żuber 2011 raportowane dla 9. oraz 15. miesiąca trwania terapii. Z uwagi na fakt, że w badaniu nie zaprezentowano wyników dla żadnego z tych punktów czasowych odpowiednie wartości określono za pomocą metody regresji liniowej na podstawie wartości z najbliższej położonych sąsiednich punktów, dla których były one dostępne (odpowiednio na podstawie danych z 6. i 12. miesiąca dla 9. miesiąca trwania terapii oraz na podstawie danych z 12. i 24. miesiąca dla 15. miesiąca trwania terapii).



[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

W analizie podstawowej wartości parametrów skuteczności dla poszczególnych leków stosowanych w drugiej linii leczenia biologicznego określone dla momentu jej pierwszej oceny przyjęte zostały na poziomie niższym o 30% od wartości przyjętych dla tych terapii stosowanych w pierwszej linii leczenia (rozd. 15.5.1). Zgodnie z tym podejściem odpowiednio w analizie podstawowej oraz analizie wrażliwości ([REDACTED]) uwzględniono analogiczne założenia dla parametrów skuteczności poszczególnych leków [REDACTED] stosowanych w drugiej linii leczenia biologicznego w zakresie odsetka pacjentów, u których uzyskano nieaktywną chorobę. Na potrzeby analizy BIA dla poszczególnych leków naliczono skumulowane odsetki pacjentów, u których uzyskano nieaktywną chorobę pomniejszone o 30% ich wartości, a następnie wyznaczono wartości kwartalne zgodnie z obliczeniami przeprowadzonymi dla terapii pierwszej linii. Przyjęte wartości przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 142.

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

Przejście w stan nieaktywnej choroby związany z zaprzestaniem leczenia został rozpatrzony wyłącznie w opcji I analizy. Według informacji uzyskanych od eksperta w dziedzinie reumatologii dziecięcej w praktyce klinicznej terapia biologiczna jest kontynuowana możliwie jak najdłużej. W związku z tym w opcji II analizy BIA przyjęto, że terapia biologiczna nie jest przerywana z powodu wystąpienia nieaktywnej choroby u pacjentów z MIZS. Uzyskane w ten sposób wyniki analizy BIA dla obu uwzględnionych opcji prezentują zakres, w którym powinny mieścić się prognozowane wydatki płatnika w populacji docelowej analizy w przypadku objęcia refundacją TOC w analizowanym wskazaniu w ramach PL.

15.5.4. Czas do nawrotu choroby

W związku z brakiem uwzględnienia nieaktywnej postaci choroby w opcji II analizy, dane o czasie do wystąpienia nawrotu choroby zostały uwzględnione wyłącznie w obliczeniach przeprowadzonych w opcji I.

Czas trwania stanu nieaktywnej choroby u pacjentów z MIZS stosujących leki biologiczne (ADA, ETA lub TOC) określono w analizie BIA na podstawie danych z badań obserwacyjnych odnalezionych w ramach przeszukania bazy informacji medycznych Medline.

Odnaleziono 7 badań (Baszisz 2011 [19], Cohen 2012, Otten 2011 [48], Southwood 2011 [49], Prince 2009, Remesal 2010 [50] i Pratsidou-Gertsis 2010 [51]), w których oceniano czas utrzymania nieaktywnej choroby po przerwaniu terapii ETA u pacjentów z MIZS. W badaniach nie raportowano danych pozwalających na rozróżnienie czasu trwania analizowanego stanu ze względu na postać choroby, jak również zastosowany uprzednio lek biologiczny. W badaniach Baszisz 2011 i Remesal 2010 dane raportowano w postaci krzywej czasu do nawrotu choroby, podczas gdy w pozostałych badaniach dostępne były jedynie mediany i zakresy długości tego okresu. Dane raportowane w ten sposób charakteryzują się niską jakością i z tego względu nie zostały uwzględnione w dalszej analizie. Analiza danych przedstawionych w badaniu Remesal 2010 wykazała, że znaczną część populacji tego badania stanowili pacjenci spoza populacji docelowej niniejszej analizy (tj. MIZS z zapaleniem przyczepów ścięgien), z tego względu praca ta również została wykluczona z dalszej analizy.

W pracy Baszis 2011 [19] zaprezentowano krzywą czasu do nawrotu choroby u pacjentów, u których po stwierdzeniu (dwukrotnie w odstępie 6 miesięcy) nieaktywnej choroby w trakcie terapii ETA przerwano stosowane leczenie biologiczne. Podejście to jest zgodne z wymogami projektu PL. Na potrzeby analizy BIA dokonano sczytania wykresu przedstawionego w przytoczonym badaniu przy pomocy odpowiedniego programu komputerowego (xyExtract wersja 4.1 (2008)). Wartość prawdopodobieństwa nawrotu choroby uwzględniona w analizie uzyskano poprzez estymację parametrów rozkładu Weibulla za pomocą metody regresji nieliniowej.

Dystrybuanta rozkładu Weibulla wyraża się formułą:

$$F(t) = 1 - e^{-\left(\frac{t}{b}\right)^c},$$

gdzie b i c to parametry, odpowiednio skali i kształtu.

Długości czasu trwania nieaktywnej choroby (t_i) oraz empiryczne wartości prawdopodobieństw wystąpienia nawrotu choroby w czasie t_i (p_i) uzyskane na podstawie danych z badania Baszis 2011 posłużyły jako dane wejściowe do przeprowadzonej regresji. Model regresji nieliniowej w przypadku rozkładu Weibulla można sprowadzić przy pomocy prostego przekształcenia do modelu regresji liniowej. Wychodząc od zależności czasu trwania nieaktywnej choroby i prawdopodobieństwa, że u pacjenta w tym czasie wystąpi nawrót otrzymano kolejne przekształcenia:

$$p_i = 1 - e^{-\left(\frac{t_i}{b}\right)^c},$$

$$\ln(-\ln(1 - p_i)) = c \cdot \ln\left(\frac{t_i}{b}\right) = c \cdot \ln(t_i) - c \cdot \ln(b),$$

gdzie:

t_i - czas trwania stanu nieaktywnej choroby,

p_i - prawdopodobieństwo zgodne z rozkładem Weibulla, że czas do nawrotu nie jest dłuższy od czasu t_i ,

c - parametr kształtu rozkładu Weibulla,

b - parametr skali rozkładu Weibulla.

Uzyskane ostatecznie równanie ma postać liniową. Współczynnik kierunkowy równy jest $c' = c$, natomiast wyraz wolny $b' = -c \cdot \ln(b)$. Równanie przedstawia relację zmiennej zależnej postaci: $\ln(-\ln(1 - p_i))$ od zmiennej niezależnej równej $\ln(t_i)$. Po przekształceniu w zadany sposób danych surowych uzyskanych z badania Baszis 2011 (tj. wartości t_i i p_i) zastosowano model regresji liniowej.

Wyestymowane parametry regresji liniowej b' i c' po następujących przekształceniach:

$$c = c' \text{ oraz } b = \exp\left(-\frac{b'}{c'}\right)$$

dają szukane parametry rozkładu Weibulla dla czasu do nawrotu choroby w populacji docelowej uzyskane za pomocą metody regresji nieliniowej.

Uzyskane w opisany sposób wartości parametru skali i kształtu rozkładu Weibulla posłużyły w analizie podstawowej do wyznaczenia kwartalnego prawdopodobieństwa wystąpienia nawrotu u pacjentów w stanie nieaktywnej choroby. W celu przetestowania wpływu założeń przyjętych w zakresie czasu do wystąpienia nawrotu u pacjentów z MIZS na wyniki analizy w analizie wrażliwości ([redacted]) uwzględniono dwa alternatywne zestawy parametrów rozkładu Weibulla czasu do wystąpienia tego zdarzenia, wyznaczone na podstawie 95% przedziałów ufności dla parametrów skali i kształtu.

Dokładne wartości przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 143).

Tabela 143.
Parametry rozkładu Weibulla uzyskane na podstawie danych o czasie do nawrotu choroby z badania Baszis 2011

Wariant	Postać skali	Parametr kształtu	Źródło
Analiza podstawowa	2,77	1,54	Baszis 2011 [19]
Analiza wrażliwości ([redacted])	3,77	1,34	
Analiza wrażliwości ([redacted])	2,19	1,74	

Na podstawie uzyskanych wartości parametrów rozkładu Weibulla oszacowano kwartalne prawdopodobieństwa nawrotu choroby u pacjentów z nieaktywną chorobą, u których stosowano uprzednio terapię biologiczną korzystając z formuły:

$$q_i = 1 - \frac{1 - p_i}{1 - p_{i-1}} = 1 - \frac{e^{-\left(\frac{i}{b}\right)^c}}{e^{-\left(\frac{i-1}{b}\right)^c}},$$

gdzie:

q_i – prawdopodobieństwo zgodne z rozkładem Weibulla, że nawrót choroby nastąpi w i -tym kwartale leczenia biologicznego pod warunkiem, że nie nastąpił on wcześniej,

p_i - prawdopodobieństwo zgodne z rozkładem Weibulla, że czas do nawrotu nie jest dłuższy niż czas do zakończenia i -tego kwartału leczenia biologicznego,

c - parametr kształtu rozkładu Weibulla,

b - parametr skali rozkładu Weibulla.

Uzyskane w ten sposób wartości prawdopodobieństw nawrotu choroby w kolejnych kwartałach leczenia biologicznego (ADA, ETA, TOC) wykorzystano w analizie BIA. Dokładne wartości przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 144).

Tabela 144.
Prawdopodobieństwo nawrotu choroby u pacjentów, u których stosowano uprzednio terapię biologiczną (ADA, ETA, TOC) uwzględnione w analizie BIA – wartości kwartalne

Kwartał leczenia	Prawdopodobieństwo nawrotu choroby			Źródło
	Analiza podstawowa			
1	18,87%	15,54%	22,56%	Bazis 2011 [19]
2	32,78%	22,80%	45,02%	
3	40,78%	26,56%	58,32%	
4	46,63%	29,27%	67,48%	
5	51,26%	31,43%	74,16%	
6	55,09%	33,24%	79,20%	
7	58,33%	34,80%	83,08%	
8	61,14%	36,17%	86,13%	

15.6. Charakterystyka pacjentów

Odnaleziono dwa polskie badania (Żuber 2011 [17], prezentacja PTR [41]), w których wyznaczono średnią masę ciała u pacjentów z MIZS leczonych biologicznie. Ze względu na kryteria wiekowe obowiązujące w ramach PL leczenia biologicznego u pacjentów z MIZS w Polsce (dla ADA – 13 lat i powyżej, dla ETA – 4 lata i powyżej), najpewniej populacje objęte badaniem dotyczą pacjentów z MIZS w wieku 4 lat i powyżej. Zgodnie z projektem PL TOC może być zastosowany u pacjentów w wieku 2 lat i powyżej. Oznacza to, że populacja docelowej niniejszej analizy jest szersza od populacji pacjentów z MIZS, w której aktualnie finansowane są leki biologiczne w Polsce, a zarazem populacji pacjentów objętych badaniami. Z tego względu odnalezionych danych nie uwzględniono w dalszej analizie.

Dane dotyczące średniej masy ciała i wzrostu pacjentów z MIZS określono w analizie na podstawie danych podanych dla populacji Polski w publikacjach GUS [52], „Stan zdrowia ludności Polski w 2004 roku” [22] oraz HBSC 2010 [53].

Dane dotyczące średniej masy ciała i wzrostu osób w wieku do 14 lat z podziałem na poszczególne lata życia zaczerpnięto z danych opublikowanych przez GUS [52]. W celu oszacowania średniej masy ciała i wzrostu osób w wieku 15-16 oraz 17 lat skorzystano z danych zawartych w raporcie „Stan zdrowia ludności Polski w 2004 roku” [22] oraz wyników badań HBSC 2010 [53].

Uzyskane wartości przedstawiono w poniższej tabeli. Przyjęte wartości średniej masy ciała pacjentów z MIZS z podziałem na lata życia wykorzystano do oszacowania średniej dawki TOC i ETA (opisane w rozdz. 15.7).

Tabela 145.
Średnia masa ciała i wzrost pacjentów z MIZS uwzględniona w analizie BIA

Wiek	Masa ciała [kg]	Wzrost [cm]	Źródło
0	7,4	70	
1	12,0	86	
2	14,3	95	
3	16,8	104	
4	18,5	110	
5	21,0	116	
6	24,1	123	
7	26,7	129	
8	30,6	133	
9	34,0	138	
10	37,1	144	
11	41,1	149	
12	46,5	155	

D Dane GUS [22], „Stan zdrowia ludności Polski w 2004 roku” [22], HBSC 2010 [53]

Wiek	Masa ciała [kg]	Wzrost [cm]	Źródło
13	51,0	160	
14	56,0	165	
15	60,7	171	
16	60,7	171	
17	63,2	171	

Na potrzeby analizy BIA w oparciu o zgromadzone dane o średniej masie ciała i wzroście pacjentów z MIZS oszacowano średnią powierzchnię ciała tej populacji z podziałem na poszczególne lata życia. W tym celu skorzystano ze wzoru Haycocka [54]:

$$S = 0,024265 \cdot L^{0,8964} \cdot M^{0,5378},$$

gdzie:

S – powierzchnia ciała u osób w danym roku życia,

L – średni wzrost u osób w danym roku życia,

M – średnia masa ciała u osób w danym roku życia.

Uzyskane wyniki przedstawiono w poniższej tabeli. Wartości średniej powierzchni ciała pacjentów z MIZS z podziałem na lata życia wykorzystano do oszacowania średniej dawki MTX (opisane w rozdz. 15.7).

Tabela 146.
Średnia powierzchnia ciała pacjentów z MIZS uwzględniona w analizie BIA

Wiek	Powierzchnia ciała [m ²]	Źródło
0	0,38	
1	0,54	
2	0,62	
3	0,70	
4	0,75	[54]
5	0,82	
6	0,91	
7	0,97	
8	1,06	

Wiek	Powierzchnia ciała [m ²]	Źródło
9	1,14	
10	1,21	
11	1,30	
12	1,41	
13	1,50	
14	1,60	
15	1,70	
16	1,70	
17	1,73	

15.7. Dawkowanie leków w analizie BIA

Schemat dawkowania leków uwzględnionych w analizie BIA () przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 147.
Schemat dawkowania leków w analizie BIA

Lek	Schemat dawkowania	Częstość podania
	u pacjentów o m.c. większej lub równej 30 kg w dawce 8 mg/kg m.c. oraz u pacjentów o m.c. poniżej 30 kg w dawce 12 mg/kg m.c. bez uwzględnienia <i>wastage</i>	
	8 mg/kg m.c. bez uwzględnienia <i>wastage</i>	raz na 2 tygodnie
	12 mg/kg m.c. bez uwzględnienia <i>wastage</i>	
	u pacjentów o m.c. większej lub równej 30 kg w dawce 8 mg/kg m.c. oraz u pacjentów o m.c. poniżej 30 kg w dawce 12 mg/kg m.c. z uwzględnieniem <i>wastage</i>	
	u pacjentów o m.c. większej lub równej 30 kg w dawce 8 mg/kg m.c. oraz u pacjentów o m.c. poniżej 30 kg w dawce 10 mg/kg m.c. bez uwzględnienia <i>wastage</i>	raz na 4 tygodnie
	8 mg/kg m.c. bez uwzględnienia <i>wastage</i>	
	10 mg/kg m.c. bez uwzględnienia <i>wastage</i>	
	u pacjentów o m.c. większej lub równej 30 kg w dawce 8 mg/kg m.c. oraz u pacjentów o m.c. poniżej 30 kg w dawce 10 mg/kg m.c. z uwzględnieniem <i>wastage</i>	
	40 mg (opcja I analizy), 24 mg/m ² p.c. (w wieku od 2 do 12 lat, maks. 20 mg w wieku ≤3 lat oraz maks. 40 mg w wieku od 4 do 12 lat) oraz 40 mg w wieku 13 lat i powyżej bez uwzględnienia <i>wastage</i> (opcja II analizy)	co dwa tygodnie
	24 mg/m ² p.c. (w wieku od 2 do 12 lat, maks. 20 mg w wieku ≤3 lat oraz maks. 40 mg w wieku od 4 do 12 lat) oraz 40 mg w wieku 13 lat i powyżej z uwzględnieniem <i>wastage</i> (opcja II analizy)	
	w dawce 0,4 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 25 mg) bez uwzględnienia <i>wastage</i>	2 razy w tygodniu
	w dawce 0,4 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 25 mg) z uwzględnieniem <i>wastage</i>	
	25 mg/m ² powierzchni ciała	raz na tydzień

m.c. – masa ciała, p.c. - powierzchnia ciała

Na podstawie przyjętych schematów dawkowania (Tabela 147) oraz danych dotyczących średniej masy i powierzchni ciała osób w wieku od 2 do 17 lat w Polsce [52] określonych w rozdziale 15.6 wyznaczono w analizie BIA średnie dawki TOC, ADA (w opcji II analizy), ETA i MTX w terapii pacjentów z populacji docelowej.

Produkt RoActemra® aktualnie jest dostępny w postaci fiolek zawierających 80, 200 lub 400 mg TOC [7], produkt Humira® w postaci fiolek zawierających 40 mg ADA, natomiast produkt Enbrel® w postaci fiolek zawierających 10, 25 i 50 mg ETA [20]. Z uwagi na sposób dawkowania obu leków, w którym wielkość dawki uzależniona jest od masy bądź powierzchni ciała pacjenta, w przeważającej większości przypadków ich stosowania część leku nie zostanie wykorzystana. Jednocześnie zgodnie z zarządzeniem Prezesa NFZ z dnia 10 października 2011 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne [34] świadczeniodawca ma prawo rozliczyć tylko taką ilość substancji czynnej, która została podana lub wydana świadczeniobiorcom. Koszt utylizacji niewykorzystanej części substancji czynnej nie jest pokrywany ze środków publicznych. W analizie podstawowej przyjęto wobec tego, że leki te podawane są dawkach określonych w Tabela 147 i nie uwzględniono kosztów ponoszonych w związku z utylizacją niewykorzystanej części tych leków (tj. dawki bez uwzględnienia *wastage*). W analizie wrażliwości uwzględniono podawanie leków z uwzględnieniem niewykorzystanej części leku w szacowaniu kosztów terapii (tj. dawka z uwzględnieniem *wastage*).

W celu wyznaczenia na potrzeby analizy podstawowej średniej dawki TOC w leczeniu uMIZS przeprowadzono kolejno następujące kroki obliczeniowe:

1. Dla poszczególnych lat życia z zakresu od 2 do 17 lat określono średnią masę ciała pacjentów z MIZS, zgodnie z danymi przedstawionymi w Tabela 145.
2. Na podstawie średniej masy ciała określonej dla poszczególnych lat życia, przypisano wielkość dawki TOC przypadającej na 1 kg masy ciała pacjenta w tym wieku. Przyjęto, że dawka leku wynosi 12 mg/kg masy ciała, jeśli średnia masa ciała w danym roku życia jest niższa od 30 kg oraz 8 mg/kg masy ciała w przeciwnym przypadku.
3. Dla poszczególnych lat życia, na podstawie określonych w poprzednich krokach średniej masy ciała oraz wielkości dawki TOC przypadającej na 1 kg masy ciała pacjenta, wyznaczono średnią wielkość pojedynczej dawki leku w tym wieku. Określona dawka nie uwzględnia *wastage*.
4. Średnie dawki bez uwzględnienia *wastage* dla poszczególnych lat życia uśredniono z wagami odpowiadającymi liczebnościom ludności Polski w tych latach życia w 2012 roku (najświeższe dostępne dane) [32].

Uzyskane w ten sposób oszacowanie średniej wielkości pojedynczej dawki TOC bez uwzględnienia *wastage* wykorzystano w analizie podstawowej.

Korzystając z opisanej procedury obliczeniowej wyznaczono kolejno średnie dawki TOC bez uwzględnienia *wastage*, przy założeniu stałego dawkowania: 8 mg/kg masy ciała oraz 12 mg/kg

masy ciała. [REDACTED]
[REDACTED]

W celu oszacowania średniej wielkości pojedynczej dawki TOC z uwzględnieniem *wastage*, na podstawie wyznaczonych w trzecim kroku obliczeniowym średnich dawek leku bez uwzględnienia *wastage* dla poszczególnych lat życia określono dawkę z uwzględnieniem *wastage*, jako najmniejszą z zawartości fiolek zawierających nie mniej leku niż określona średnia dawka bez uwzględnienia *wastage*. Następnie uzyskane wartości uśredniono z wagami odpowiadającymi liczebnościom ludności Polski w tych latach w 2012 roku [32]. Uzyskaną w ten sposób wartość wykorzystano w analizie wrażliwości ([REDACTED]).

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

Oszacowanie średniej pojedynczej dawki MTX w terapii pacjentów z populacji docelowej przeprowadzono na podstawie schematu dawkowania tego leku określonego w Tabeli 147 z wykorzystaniem procedury zastosowanej do oszacowania średniej wielkości dawki leków biologicznych (ADA, ETA i TOC, bez uwzględnienia *wastage*). Z uwagi na sposób dawkowania MTX w kolejnych krokach obliczeniowych uwzględniono dane o średniej powierzchni ciała pacjentów w poszczególnych latach życia (opisanej w rozdz. 15.6) w miejsce danych o ich masie ciała.

Uzyskane wartości średnich dawek TOC, ADA (w opcji II analizy), ETA i MTX przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 148.
Średnie wielkości pojedynczej dawki leku uwzględnione w analizie BIA

Lek	[REDACTED]	[REDACTED]	Wielkość dawki [mg]
		[REDACTED]	332,62
	[REDACTED]	[REDACTED]	301,57
		[REDACTED]	452,36
		[REDACTED]	361,09
TOC		[REDACTED]	317,10
	[REDACTED]	[REDACTED]	301,57
		[REDACTED]	376,97
		[REDACTED]	343,23
		[REDACTED]	28,81
ADA	[REDACTED]	[REDACTED]	40,00
		[REDACTED]	40,00

Lek		Wielkość dawki [mg]
		15,08
ETA		18,33
		16,46
		19,63
MTX		29,86