

HUMIRA[®] (ADALIMUMAB) W LECZENIU MŁODZIEŃCZEGO IDIOPATYCZNEGO ZAPALENIA STAWÓW

ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA

Wersja 1.2

Wykonawca:

MAHTA Sp. z o.o.

ul. Rejtana 17/5

02 - 516 Warszawa

Tel. 022 542 41 54

E-mail: biuro@mahta.pl

Autorzy:



Warszawa, 1 października 2014

W dniu 01 października 2014 roku analiza wpływu na system ochrony zdrowia została zaktualizowana w związku z uwagami zawartymi w Piśmie MZ-PLR-4610-382/KWA/14 z dnia 22 września 2014 roku. Pierwotnie analiza została zakończona 6 marca 2014 roku.

Autorzy	Wykonywane zadania
[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	<ul style="list-style-type: none">• Opracowanie koncepcji analizy• Koordynacja prac nad raportem• Kontrola jakości
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none">• Opracowanie koncepcji analizy• Zdefiniowanie populacji• Oszacowanie wielkości populacji docelowej• Opracowanie wyników
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none">• Ocena kosztów• Wnioski końcowe• Opracowanie możliwych scenariuszy• Aspekty etyczne i społeczne

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez [REDACTED].

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy AbbVie Poland Sp. z o.o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	5
Streszczenie.....	6
1. Cel i zakres analizy wpływu na system ochrony zdrowia	10
2. Analiza wpływu na budżet	10
2.1. Horyzont czasowy	10
2.2. Źródła danych wykorzystanych w analizie	11
2.3. Scenariusze porównywane	12
2.4. Populacja.....	13
2.4.1. Populacja obejmująca wszystkich chorych, u których adalimumab może zostać zastosowany.....	13
2.4.2. Populacja docelowa, wskazana we wniosku	15
2.4.3. Populacja, w której adalimumab jest obecnie stosowany	18
2.4.4. Prognoza liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku w horyzoncie analizy	19
2.4.5. Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda / nie wyda decyzji o objęciu refundacją.....	24
2.5. Perspektywa	29
2.6. Parametry uwzględniane	29
2.6.1. Dawkowanie	30
2.6.2. Koszt stosowania adalimumambu bez uwzględnienia RSS	35
2.6.3. Koszt stosowania adalimumabu z uwzględnieniem RSS	36
2.6.4. Koszt stosowania etanerceptu.....	37
2.6.5. Koszt podania leków.....	39
2.7. Całkowity koszt różniący.....	39
2.8. Podsumowanie danych wejściowych.....	41

2.9.	Aktualne wydatki budżetowe	41
2.10.	Wydatki budżetowe	42
2.10.1.	Scenariusz „istniejący”	43
2.10.2.	Scenariusz „nowy” z uwzględnieniem RSS.....	44
2.10.3.	Scenariusz „nowy” bez uwzględnienia RSS.....	45
2.11.	Wyniki analizy wpływu na budżet z uwzględnieniem RSS.....	46
2.12.	Wyniki analizy wpływu na budżet bez uwzględnienia RSS.....	48
3.	Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych	50
4.	Aspekty etyczne i społeczne	51
5.	Założenia i ograniczenia	53
6.	Podsumowanie i wnioski końcowe	55
7.	Załączniki	58
7.1.	Wzrost i masa ciała dzieci zależna od wieku	58
7.2.	Opis programu lekowego leczenia MIZS	59
8.	Spis tabel.....	66
9.	Spis rysunków	69
10.	Bibliografia.....	70

Indeks skrótów

Skrót	Objaśnienie
ADA	adalimumab
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
CHB	cena hurtowa brutto
ChLC	choroba Leśniowskiego-Crohna
ChPL	charakterystyka produktu leczniczego
ETN	etanercept
ŁZS	łuszczycowe zapalenie stawów
MIZS	młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PTR	Polskie Towarzystwo Reumatologiczne
RSS	ang. <i>risk sharing scheme</i> – instrument podziału ryzyka
RZS	reumatoidalne zapalenie stawów
ZZSK	zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Streszczenie

CEL I ZAKRES

Celem analizy wpływu na budżet jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych w ramach *Programu lekowego leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym* adalimumabu (Humira®) w leczeniu młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) u chorych od 2 roku życia. Ponadto, w ramach niniejszej analizy oceniano etyczne oraz społeczne konsekwencje podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych adalimumabu w ramach *Programu lekowego*.

METODYKA

Leczenie chorych w analizowanym wskazaniu w Polsce współfinansowane jest przez pacjenta oraz podmiot zobowiązany do finansowania świadczeń ze środków publicznych (zgodnie z art. 14 *Ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych* jest nim płatnik publiczny, czyli Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ) lub właściwi ministrowie). Należy jednak zauważyć, że wszelkie koszty różniące oceniane technologie medyczne ponoszone są jedynie przez płatnika publicznego. Analizę wpływu na budżet wykonano więc z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej (płatnika publicznego i pacjenta), przy czym wyniki w perspektywie wspólnej i perspektywie płatnika publicznego są tożsame.

W analizie przyjęto 5-letni horyzont czasowy, obejmujący okres od stycznia 2015 do końca grudnia 2019, który jest zgodny z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM).

Populację docelową dla wnioskowanej technologii medycznej stanowią chorzy na MIZS w wieku 2-17 lat, którzy potencjalnie kwalifikują się do leczenia przy pomocy terapii lekiem biologicznym. Wielkość populacji docelowej oszacowano w oparciu o *Protokół nr 57 z posiedzenia Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych z dnia 23 października 2013 roku*

W analizie wpływu na budżet rozważano dwa scenariusze: „istniejący” oraz „nowy”. Scenariusz „istniejący” obrazuje sytuację, w której minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją. W scenariuszu tym adalimumab (ADA) jest refundowany w ramach *Programu lekowego leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów* jedynie u chorych z MIZS w wieku 13 lat i powyżej. W scenariuszu tym chorzy w wieku 13 lat i powyżej mogą być również leczeni etanerceptem (ETN), który jest refundowany w ramach wskazanego *Programu lekowego*. Ponadto chorzy w wieku od 2 do 12 roku życia leczeni są w ramach *Programu lekowego* etanerceptem¹.

W scenariuszu „nowym” analizowano sytuację, w której adalimumab będzie finansowany z budżetu płatnika publicznego w ramach *Programu lekowego leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów* u chorych na MIZS od 2 roku życia. Jednocześnie chorzy Ci mogą być leczeni etanerceptem, finansowanym w ramach wskazanego *Programu lekowego*.

Dla każdego ze scenariuszy przyjęto 3 możliwe warianty zależne od wielkości populacji stosującej analizowane technologie medyczne, szacowanej na kolejne lata. Wpływ na budżet płatnika publicznego, wyznaczony został jako różnica pomiędzy wskazanymi scenariuszami.

Parametrami uwzględnianymi w analizie były: wielkość populacji docelowej oraz leczonej wraz z jej strukturą wiekową, udziały poszczególnych technologii medycznych w rynku w scenariuszu „istniejącym” oraz „nowym”, a także koszty związane z leczeniem chorych w omawianym wskazaniu, stanowiące medyczne koszty różniące porównywane scenariusze.

¹ Na podstawie *Komunikatu Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego z dnia 16 sierpnia 2012 roku* [9] określono, że istnieje możliwość podawania w ramach *Programu lekowego* etanerceptu chorym od 2 roku życia pomimo kryteriów *Programu*, dopuszczających to leczenie u chorych powyżej 4 roku życia.

Dodatkowo wyniki przedstawiono w dwóch wariantach: z oraz bez uwzględnienia zaproponowanego przez Zamawiającego instrumentu podziału ryzyka (RSS – ang. *risk sharing scheme*).

WYNIKI

Realizacja scenariusza „nowego” z uwzględnieniem RSS, w porównaniu do sytuacji obecnej, spowoduje obniżenie wydatków inkrementalnych z perspektywy płatnika publicznego oraz perspektywy wspólnej w wariancie prawdopodobnym (minimalnym, maksymalnym) [REDACTED]

[REDACTED] Począwszy od piątego roku analizy realizacja scenariusza nowego z uwzględnieniem RSS, w porównaniu do sytuacji obecnej, spowoduje wzrost wydatków inkrementalnych z perspektywy płatnika publicznego oraz perspektywy wspólnej w wariancie prawdopodobnym (minimalnym, maksymalnym) [REDACTED]

Realizacja scenariusza „nowego” bez uwzględnienia RSS, w porównaniu do sytuacji obecnej, spowoduje wzrost wydatków inkrementalnych z perspektywy płatnika publicznego oraz perspektywy wspólnej w wariancie prawdopodobnym (minimalnym, maksymalnym) [REDACTED]

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

Decyzja o refundacji ADA w populacji wskazanej we wniosku w ramach *Programu lekowego leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym* (umożliwienie stosowania ADA u chorych w wieku od 2 roku życia) nie spowoduje nowych konsekwencji w organizacji udzielania świadczeń zdrowotnych.

Realizacja scenariusza „nowego” (wariant z uwzględnieniem i bez uwzględnienia RSS) w odniesieniu do scenariusza „istniejącego” spowoduje [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE] związanych z terapią chorych w populacji docelowej (leczonej) w perspektywie płatnika publicznego i perspektywie wspólnej.

Finansowanie adalimumabu we wnioskowanej populacji w ramach *Programu Lekowego* przyczyni się do zwiększenia spektrum terapeutycznego w I linii leczenia i tym samym umożliwi specjalistom w tej dziedzinie wybór terapii najkorzystniejszej dla określonego chorego. Odpowiednio dobrana terapia do określonego stanu klinicznego chorego przyczyni się do zwiększenia skuteczności leczenia, a tym samym do poprawy satysfakcji chorych.

Decyzja ta nie stoi również w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi i nie nakłada na chorego dodatkowych wymogów związanych z rozpoczęciem leczenia.

1. Cel i zakres analizy wpływu na system ochrony zdrowia

Celem analizy wpływu na budżet jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych w ramach *Programu lekowego leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym* adalimumabu (Humira®) w leczeniu młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów u chorych od 2 roku życia. Ponadto, w ramach niniejszej analizy oceniano etyczne oraz społeczne konsekwencje podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych adalimumabu w ramach *Programu lekowego*.

Analiza wpływu na budżet składa się z dwóch części – niniejszego dokumentu oraz arkusza kalkulacyjnego wykonanego w programie MS Excel 2007, umożliwiającego obliczenie prognozowanych wydatków płatnika w zależności od przyjętych założeń.

2. Analiza wpływu na budżet

2.1. Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 5-letni horyzont czasowy, obejmujący okres od stycznia 2015 do końca grudnia 2019, który jest zgodny z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) [1] oraz *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań* [19]. Wytyczne AOTM oraz *Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań* określają, że dla horyzontu analizy stosowany jest przedział czasowy wystarczający do ustalenia równowagi na rynku lub obejmujący co najmniej pierwsze dwa lata od daty rozpoczęcia finansowania danej technologii medycznej ze środków publicznych. Ze względu na fakt, że leczenie MIZS ma charakter długoterminowy, a chorzy stosunkowo rzadko zmieniają leczenie (w okresie od czerwca 2012 r. do października 2013 średnio 2 osoby w miesiącu uzyskiwały pozytywną decyzję odnośnie możliwości zmiany leku na kolejny rzut [18]) przyjęto dłuższy niż minimalny (tj. 2-letni) horyzont czasowy.

Termin rozpoczęcia finansowania przez płatnika publicznego wnioskowanej technologii medycznej jest zgodny z *Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (zwana dalej *Ustawą refundacyjną*) [21]. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku rozpatrywany jest w terminie 180 dni, zaś uzgodnienie treści programu lekowego trwa do 60 dni². W związku z powyższym w analizie przyjęto, że decyzja administracyjna o objęciu refundacją adalimumabu w analizowanym wskazaniu wydana zostanie od stycznia 2015 roku.

2.2. Źródła danych wykorzystanych w analizie

W analizie wpływu na budżet uwzględniono dane epidemiologiczne, dane dotyczące charakterystyki wejściowej populacji docelowej, dane dotyczące dawkowania leków oraz dane kosztowe. Zestawienie źródeł danych wykorzystanych w analizie przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1.
Zestawienie źródeł danych

Dane i parametry	Źródło danych
Dane epidemiologiczne	<i>Protokoły posiedzenia Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych (nr 41 – 57)</i> [18]
Charakterystyka wejściowa populacji docelowej	<i>Gawęda 2010, Żuber 2011, Odgen 2004</i> [7, 23, 14]
Dawkowanie i czas trwania terapii	<i>Obwieszczenie Ministra Zdrowia</i> [13], projekt <i>Programu lekowego leczenia młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M08)</i> [6], ChPL Humira® [5]
Dane dotyczące kosztów leczenia	<i>Obwieszczenie Ministra Zdrowia</i> [13], Wartość refundacji ceny leków (NFZ) [10], Informator o umowach NFZ [11], Zarządzenie Prezesa NFZ [22]

Źródło: opracowanie własne

² Art. 31. ust.4. i 11. *Ustawy refundacyjnej*

2.3. Scenariusze porównywane

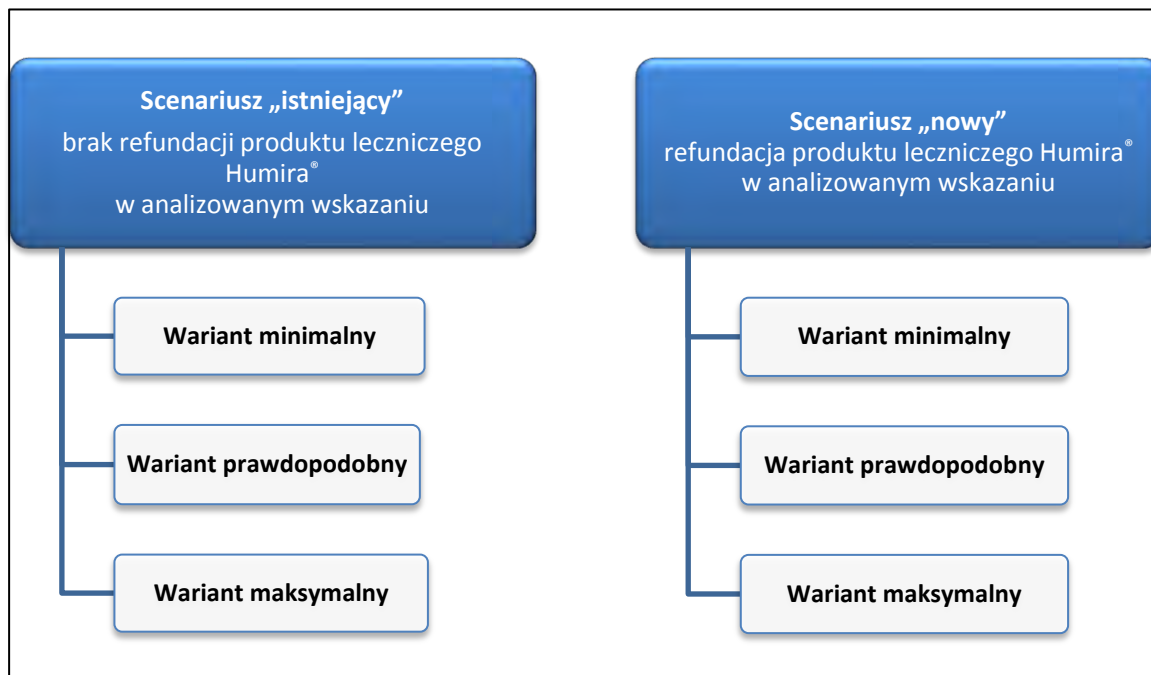
W analizie wpływu na budżet rozważano dwa scenariusze: „istniejący” oraz „nowy”. Scenariusz „istniejący” obrazuje sytuację obecną, w której adalimumab jest refundowany w ramach *Programu lekowego leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym* we wskazaniu MIZS jedynie w przypadku chorych w wieku 13-17 lat. W scenariuszu istniejącym chorzy wieku 13-17 lat mogą być leczeni w ramach programu lekowego również etanerceptem, natomiast chorzy w wieku 2 - 12 lat mogą być leczeni wyłącznie etanerceptem. W przypadku chorych w wieku 2 - 4 lata kryteria włączenia do programu lekowego uniemożliwiają zastosowanie leczenia biologicznego (Rozdział 7.2.), jednak na podstawie *Komunikatu Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego (PTR) dla lekarzy i pacjentów z dnia 16 sierpnia 2012 roku* stwierdzono, że Zespół koordynacyjny ds. Leczenia w Chorobach Reumatologicznych posiada uprawnienia do kwalifikacji pacjentów poza wymienione w programie kryteria. Podkreślono również, że przypadki takie dotyczą zwłaszcza kryterium wiekowego (możliwość leczenia dzieci chorych na MIZS w wieku od 2 r.ż.) [9].

W scenariuszu „nowym” analizowano sytuację, w której adalimumab będzie finansowany z budżetu płatnika publicznego w ramach *Programu lekowego* również u chorych na MIZS wieku od 2 r.ż. Jednocześnie chorzy w wieku 2-17 lat mogą być leczeni etanerceptem, finansowanym w ramach tego samego Programu lekowego.

Dla każdego ze scenariuszy przyjęto 3 możliwe warianty, zależne od wielkości populacji stosującej analizowane technologie medyczne, szacowanej na kolejne lata. Wpływ na budżet płatnika publicznego, wyznaczony został jako różnica pomiędzy wskazanymi scenariuszami.

Analizowane scenariusze („istniejący”, „nowy”) oraz ich warianty (minimalny, prawdopodobny, maksymalny) przedstawiono na poniższym schemacie.

Rysunek 1.
Możliwe scenariusze brane pod uwagę w analizie wpływu na budżet



Źródło: opracowanie własne

2.4. Populacja

2.4.1. Populacja obejmująca wszystkich chorych, u których adalimumab może zostać zastosowany

Populację badaną w analizie wpływu na budżet dla leku Humira® (adalimumab), zgodnie Wytycznymi AOTM oraz *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań*, stanowią chorzy, u których wnioskowana technologia może być zastosowana [1, 19]. Zgodnie z *Charakterystyką Produktu Leczniczego Humira®* [5] oraz aktualnym *Obwieszczeniem Ministra Zdrowia* [13] adalimumab jest wskazany i stosowany u chorych w:

- chorobie Leśniowskiego-Crohna (ChLC) u chorych w wieku powyżej 18 roku życia;
- reumatoidalnym zapaleniu stawów (RZS);
- młodzieńczym idiopatycznym zapaleniu stawów (MIZS) w grupie chorych w przedziale wiekowym 13-17 lat;
- zeszywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa (ZZSK);

- łuszczycowym zapaleniu stawów (ŁZS);
- ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej.

Populację chorych na RZS, MIZS, ZZSK oraz ŁZS oszacowano w oparciu o *Protokół nr 57 z posiedzenia Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych z dnia 23 października 2013 roku* [17]. W Protokole wskazano liczbę chorych znajdujących się w poszczególnych programach leczenia biologicznego. [REDACTED]

[REDACTED] Liczbę chorych włączonych do poszczególnych programów lekowych z podziałem na wskazania zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 2.
Chorzy leczeni w programach lekowych lekami biologicznymi w poszczególnych wskazaniach

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

Źródło: opracowanie własne

Ponieważ lek Humira® może być stosowany w każdym ze wskazanych powyżej programów lekowych i wskazania te są zgodne z *Charakterystyką Produktu Leczniczego Humira®* przyjęto, że lek ten może być zastosowany u maksymalnie [REDACTED] chorych na RZS, MIZS, ZZSK oraz ŁZS rocznie. Liczba chorych, u których można zastosować adalimumab może się okazać najprawdopodobniej mniejsza, co wynika z faktu, że obecnie lek Humira® nie jest refundowany w grupie chorych na MIZS w wieku od 2 do 12 roku życia (będzie refundowany w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej) oraz nie jest refundowany w III linii leczenia RZS.

Populację chorych leczonych obecnie na chorobę Leśniowskiego-Crohna oszacowano w oparciu o dane pochodzące ze sprawozdania NFZ za IV kwartał 2012 r. (najbardziej aktualne dane) [12]. [REDACTED]

Populację chorych z ciężką postacią łuszczycy plackowatej, która mogłaby być leczona przy pomocy preparatu Humira® oszacowano w oparciu o dane z *Analizy weryfikacyjnej AOTM: Nr: AOTM-OT-4351-25/2012 „Leczenie ciężkiej łuszczycy plackowatej adalimumabem ICD-10: L. 40.0”* [2]. Wykorzystano zamieszczone w analizie weryfikacyjnej szacunki ekspertów odnośnie wielkości wnioskowanej populacji oraz wielkości populacji, która najprawdopodobniej będzie kwalifikowała się do leczenia biologicznego.

Podsumowując powyższe rozważania lek Humira® mógłby zostać obecnie zastosowany w łącznej populacji, liczącej od

2.4.2. Populacja docelowa, wskazana we wniosku

Populację docelową dla wnioskowanej technologii medycznej stanowią chorzy na MIZS w wieku 2-17 lat, którzy potencjalnie kwalifikują się do leczenia przy pomocy terapii lekiem biologicznym. Na podstawie przeglądu danych epidemiologicznych, wykonanego w *Analizie klinicznej* [8] nie zidentyfikowano danych, umożliwiających ocenę populacji docelowej, spełniającej kryteria włączenia do *Programu lekowego* (zdefiniowane w załączniku). Wielkość populacji docelowej oszacowano w oparciu o *Protokół nr 57 z posiedzenia Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych z dnia 23 października 2013 roku* [17]. Na podstawie tego *Protokołu* stwierdzono, że w programie leczenia biologicznego odnotowano

(Rozdział 2.4.1.).

Biorąc pod uwagę powyższy odsetek szacować można, że liczba chorych na MIZS aktywnie leczonych w ramach *Programu lekowego* byłaby równa około

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Rysunek 2.
Struktura wiekowa chorych na MIZS aktualnie leczonych



Na rysunku powyżej można zaobserwować, że wraz z wiekiem liczebność populacji wzrasta. Jest to związane z przyjęciem założenia o identycznej zapadalności na MIZS osób w różnym wieku oraz faktem, że terapia ma charakter długookresowy. W efekcie np. 2-latek po roku staje się 3-latką, a liczba 3-latek w danym roku jest równa liczbie 2-latek z roku poprzedniego oraz liczbie nowo zdiagnozowanych 3-latek. W analogiczny sposób wyznaczono liczebności chorych w pozostałych przedziałach wiekowych. Podsumowanie liczby chorych w poszczególnych grupach wiekowych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3.
Struktura wiekowa chorych na MIZS aktualnie leczonych wraz z liczebnością w poszczególnych przedziałach wiekowych

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

Źródło: opracowanie własne

2.4.3. Populacja, w której adalimumab jest obecnie stosowany

Obecnie adalimumab nie jest stosowany w całej populacji wskazanej we wniosku. Adalimumab jest jednak stosowany w leczeniu chorych na MIZS w wieku 13-17 lat w ramach programu lekowego. Adalimumab może być obecnie stosowany łącznie w ramach 5 programów lekowych:

- leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC),
- leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym,
- leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS),
- leczenie inhibitorami TNF alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK),
- leczenie ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ŁZS).

Na podstawie danych refundacyjnych NFZ z okresu od początku lipca 2012 roku do końca maja 2013 roku⁴ [10] oraz na podstawie danych dotyczących dawkowania adalimumabu w programach lekowych [13] [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

⁴ [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 4.**Oszacowanie rocznej wielkości populacji aktualnie leczonej przy pomocy adalimumabu**

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

Źródło: opracowanie własne na podstawie danych refundacyjnych NFZ [10]

2.4.4. Prognoza liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku w horyzoncie analizy

Oszacowanie rocznej liczebności populacji docelowej, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją zostało wykonane w oparciu o *Protokoły z posiedzenia Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych* z okresu od 20 czerwca 2012 roku do 23 października 2013 roku [18]. Prognozę wykonano w okresie, który odpowiada horyzontowi czasowemu przyjętemu w analizie. [REDACTED]

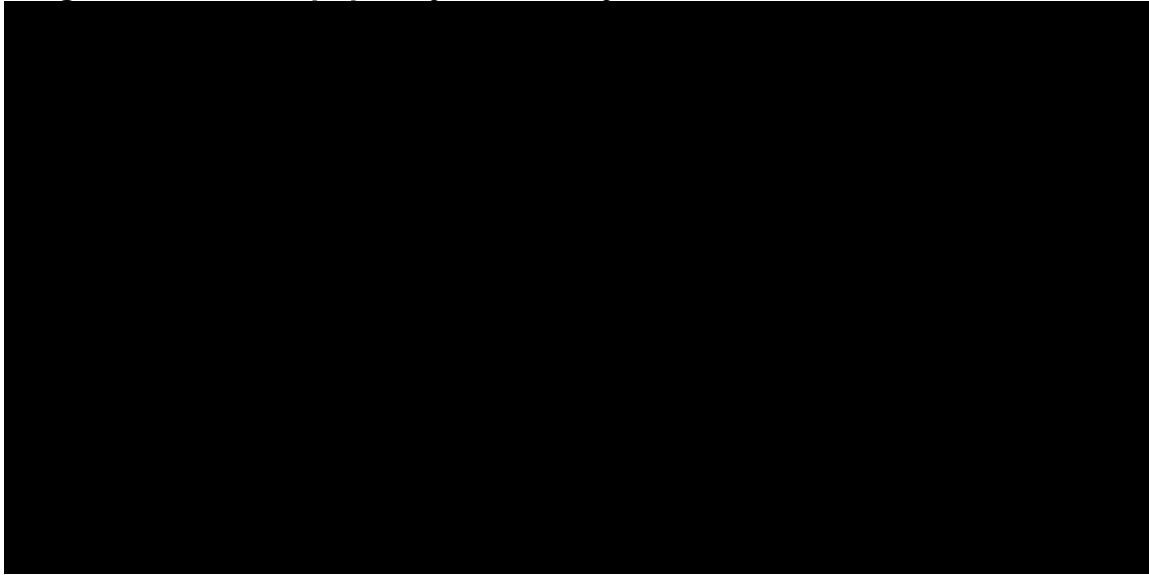
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Rysunek 3.
Prognoza wielkości populacji docelowej



Najlepsze dopasowanie uzyskano przy pomocy dopasowania

W tabeli poniżej (Tabela 5.) przedstawiono w sposób liczbowy prognozę wielkości populacji docelowej w horyzoncie czasowym, uwzględnionym w analizie.

Tabela 5.
Populacja docelowa w horyzoncie od 1 stycznia 2015 do końca grudnia 2019 roku

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

Źródło: opracowanie własne

W rozdziale (Rozdział 2.4.2.) określono, że wielkość populacji aktywnie leczonej stanowi około [REDACTED]. Wielkość populacji aktywnie leczonej przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6.
Populacja leczona w horyzoncie od 1 czerwca 2014 do końca maja 2019 roku

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

Źródło: opracowanie własne

W kolejnym kroku obliczono średnią liczebność populacji (docelowej oraz leczonej) w kolejnych latach horyzontu czasowego analizy. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Wartości przedstawiono w tabelach poniżej (Tabela 7., Tabela 8.).

Tabela 7.
Średnia wielkość populacji docelowej w horyzoncie czasowym analizy

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

Źródło: opracowanie własne

Tabela 8.
Średnia wielkość populacji leczonej* w horyzoncie czasowym analizy

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

*generującej koszty dla płatnika

Źródło: opracowanie własne

Tabela 9.
Struktura populacji leczonej w horyzoncie czasowym

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

Źródło: opracowanie własne

2.4.5. Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda / nie wyda decyzji o objęciu refundacją

Ze względu na fakt, że ADA oraz ETN stosowane są w licznych wskazaniach nie istniała możliwość wyznaczenia ich udziałów w rynku chorych na MIZS na podstawie danych refundacyjnych NFZ. [REDACTED]

[REDACTED]

Na podstawie *Komunikatu Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego z dnia 16 sierpnia 2012 roku* [9] określono, że w ramach *Programu lekowego* istnieje możliwość podawania leczenia ETN chorym w wieku od 2 roku życia. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

5 [REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted] Udziały w rynku poszczególnych technologii medycznych zostały podsumowane w poniższych tabelach.

Tabela 10.

Udział poszczególnych leków w leczeniu MIZS w horyzoncie analizy (styczeń 2015 r. – grudzień 2019 r.) w sytuacji gdy nie zostanie wydana decyzja refundacyjna

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

Źródło: opracowanie własne

Tabela 11.

Udział ADA w leczeniu MIZS w horyzoncie analizy (styczeń 2015 r. – grudzień 2019 r.) w sytuacji gdy zostanie wydana decyzja refundacyjna

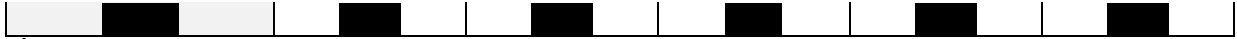
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Źródło: opracowanie własne

Tabela 12.

Udział ETN w leczeniu MIZS w horyzoncie analizy (styczeń 2015 r. – grudzień 2019 r.) w sytuacji gdy zostanie wydana decyzja refundacyjna

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



Źródło: opracowanie własne

Na podstawie udziałów w rynku poszczególnych technologii medycznych oraz prognozowanej wielkości liczby chorych leczonych w MIZS w horyzoncie czasowym (Tabela 8., Tabela 9.) wyznaczono liczbę chorych leczonych ADA i ETN w sytuacji wydania oraz nie wydania decyzji o refundacji ADA w analizowanym wskazaniu.

Tabela 13.

Liczebność populacji leczonej ADA w sytuacji braku wydania decyzji refundacyjnej

*Na podstawie wariantów oszacowania łącznej populacji leczonej MIZS terapiami biologicznymi (Tabela 9.)
 Źródło: opracowanie własne

Tabela 14.

Liczebność populacji leczonej ETN w sytuacji braku wydania decyzji refundacyjnej

*Na podstawie wariantów oszacowania łącznej populacji leczonej MIZS terapiami biologicznymi (Tabela 9.)
 Źródło: opracowanie własne

Tabela 15.

Liczebność populacji leczonej ADA w sytuacji wydania decyzji refundacyjnej

Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

*Na podstawie wariantów oszacowania łącznej populacji leczonej MIZS terapiami biologicznymi (Tabela 9.)

Źródło: opracowanie własne

Tabela 16.

Liczebność populacji leczonej ETN w sytuacji wydania decyzji refundacyjnej

Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

*Na podstawie wariantów oszacowania łącznej populacji leczonej MIZS terapiami biologicznymi (Tabela 9.)

Źródło: opracowanie własne

2.5. Perspektywa

Leczenie chorych w analizowanym wskazaniu w Polsce współfinansowane jest przez pacjenta oraz podmiot zobowiązany do finansowania świadczeń ze środków publicznych (zgodnie z art. 14 *Ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych* jest nim płatnik publiczny, czyli Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ) lub właściwi ministrowie). Należy jednak zauważyć, że wszelkie koszty różniące oceniane technologie medyczne ponoszone są jedynie przez płatnika publicznego.

Analizę wpływu na budżet wykonano z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej, przy czym wyniki w obu perspektywach są takie same.

2.6. Parametry uwzględniane

Do czynników mających wpływ na wyniki analizy finansowej należą:

- średnia wielkość populacji chorych leczonych;
- struktura wiekowa populacji oraz średnia masa ciała i wzrost chorych w poszczególnych grupach wiekowych;
- prognozowane udziały w rynku adalimumabu i etanerceptu w scenariuszu „istniejącym” oraz „nowym”;
- koszt stosowania poszczególnych leków.

Kategorie kosztów zaczerpnięto z *Analizy ekonomicznej* [3]. Zauważyć należy, że wpływ na wynik końcowy, a więc na wartość wydatków inkrementalnych płatnika, mają wyłącznie koszty różniące (czyli takie, które występują jedynie w ramach jednego scenariusza, nie występują zaś w drugim scenariuszu).

W odniesieniu do bezpieczeństwa stosowania terapii, podobnie jak w przypadku skuteczności w *Analizie klinicznej* [8] dla populacji w wieku 4-17 lat nie wykazano różnic pomiędzy ADA i ETN, jednak liczba ocenianych punktów końcowych była niewielka. Na podstawie wyników w grupie chorych 4-17 lat przyjęto, że nie będzie różnic w profilach bezpieczeństwa leczenia ADA i ETN w populacji w wieku 2 - 17 lat. Za takim podejściem przemawia fakt, że na podstawie wyników badań

jednoramiennych w Analizie klinicznej określono podobny profil bezpieczeństwa dla leczenia ADA w populacji chorych w wieku 4-17 i 2<4 lata. W związku z brakiem różnic w bezpieczeństwie stosowania terapii przyjęto, że koszt leczenia działań niepożądanych nie będzie kosztem różniącym dla ocenianych technologii medycznych.

Ponieważ adalimumab i etanercept stosowane są w ramach tego samego programu lekowego koszt monitorowania chorych (ryczałt za diagnostykę w programie) nie będzie stanowił kosztu różniącego (jest on taki sam dla ADA i ETN). Przyjęto również, że wydanie decyzji refundacyjnej w analizowanym wskazaniu nie wpłynie na zmianę wyceny ryczałtu za diagnostykę w *Programie*.

Jako jedyne kategorie kosztów różniących wskazano koszty leków oraz koszty ich podania (ETN podawany jest z inną częstotliwością niż ADA).

Koszty jednostkowe leków w obu scenariuszach będą takie same. Łączne wydatki będą się różniły pomiędzy scenariuszami ze względu na wielkości populacji stosującej dane leczenie (łączna wielkość populacji leczonej przy pomocy adalimumabu i etanerceptu jest taka sama, różne są udziały w rynku poszczególnych technologii medycznych).

Wielkość populacji leczonej oraz jej strukturę w horyzoncie czasowym analizy wskazano w rozdziale (Rozdział 2.4.4.) udziały poszczególnych technologii medycznych w scenariuszu istniejącym oraz nowym w rozdziale (Rozdział 2.4.5.), natomiast kategorie kosztowe zaczerpnięto z *Analizy ekonomicznej* [3]. Koszty jednostkowe oraz dawkowanie u chorych w poszczególnych grupach wiekowych przedstawiono w poniższych rozdziałach.

2.6.1. Dawkowanie

Do obliczenia kosztu stosowania ocenianych technologii medycznych konieczne było wyznaczenie ich średnich dawek. Na podstawie aktualnego *Obwieszczenia Ministra Zdrowia* [13] oraz otrzymanego przez Zamawiającego projektu *Programu lekowego leczenia młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym* [6] ustalono dawkowanie dla chorych w poszczególnych przedziałach wiekowych.

Dawkowanie to jest zgodne z *Charakterystyką Produktu Leczniczego Humira®* [5] oraz *Charakterystyką Produktu Leczniczego Enbrel®* [4].

Dawkowania leków przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 17.

Dawkowanie technologii medycznych w populacji docelowej w zależności od wieku chorego

p.c. – powierzchni ciała

Źródło: opracowanie własne

[Redacted content]

[Redacted text block]

Tabela 18.
Masa ciała, wzrost oraz powierzchnia ciała dzieci w poszczególnych przedziałach wiekowych

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

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Odgen 2004, Gawęda 2010 oraz Portalu Pediatrics* [7, 14, 16]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tabela 19.
Wartości korekty dla średniej masy ciała i wzrostu chorych na MIZS

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

Źródło: opracowanie własne

Przedstawione w powyższej tabeli wartości posłużyły do wykonania korekty dla masy ciała i wzrostu dla dzieci w poszczególnych przedziałach wiekowych. Wartości po wykonaniu korekty przedstawiono w tabeli poniżej. Są to wielkości, które wykorzystano w kalkulacji dawek leku ocenianych w analizie technologii medycznych.

Tabela 20.

Masa ciała, wzrost oraz powierzchnia ciała dzieci w poszczególnych przedziałach wiekowych przy uwzględnieniu korekty

0-4 lata		4-6 lat		6-11 lat		11-17 lat	
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■

Źródło: opracowanie własne

Na podstawie danych przedstawionych w powyższej tabeli możliwe było wyznaczenia średnich dawek dla chorych leczonych ADA lub ETN w poszczególnych przedziałach wiekowych. Dla ETN wykorzystano dawkowanie podstawowe w wysokości 0,4 mg/kg masy ciała 2 razy w tygodniu (dawkowanie alternatywne może być zastosowane jedynie po decyzji lekarza prowadzącego, co może mieć miejsce w sytuacji, gdy dawkowanie podstawowe nie przynosi oczekiwanych rezultatów terapii). Wartości przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 21.

Średnia wielkość dawki ADA przyjmowanej przez chorych w zależności od ich wieku

0-4 lata		4-6 lat		6-11 lat		11-17 lat	
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■

Źródło: opracowanie własne

Tabela 22.

Średnia wielkość dawki ETN przyjmowana przez chorych w zależności od ich wieku

0-4 lata		4-6 lat		6-11 lat		11-17 lat	
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■

Źródło: opracowanie własne

W analizie przyjęto, że w procesie leczenia zużywane będą w rzeczywistości większe ilości leków niż wynikałoby to z przedstawionego w powyższych tabelach dawkowania (Tabela 21., Tabela 22.). Jest to związane z faktem, że zawartość pojedynczej kapsułki (fiolki leku) nie zawsze jest idealnie dopasowane do wskazanego i bardzo zróżnicowanego względem masy i powierzchni ciała dawkowania. Niewykorzystane przy pojedynczym podaniu części kapsułki (fiolki) należy utylizować [5, 4].

Ponieważ w przypadku decyzji refundacyjnej lek Humira® dostępny będzie w kapsułkach o zawartości 40 mg (jest to zarazem maksymalna dawka w omawianym wskazaniu) chorzy w wieku 2-12 lat każdorazowo wykorzystają całą kapsułkę z zawartością 40 mg substancji ADA. Wielkości rzeczywiście zużywanych dawek ADA w procesie leczenia w zależności od wieku chorego przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 23.).

W przypadku ETN dostępne są natomiast kapsułki i fiolki zawierające 3 różne wielkości substancji czynnej: 10, 25 i 50 mg. W związku z powyższym opracowano algorytm kształtowania się rzeczywiście zużywanej dawki w zależności od średniej masy ciała chorego (z kolei zależnej od wieku chorego). Algorytm ten przedstawiono w *Analizie ekonomicznej*. [redacted]

[redacted] Wielkości średnich dawek powiększone o *wastage* przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 23.
Średnia wielkość rzeczywiście zużywanej dawki ADA i ETN w procesie leczenia

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

Źródło: opracowanie własne

Przedstawiono w powyższej tabeli dawki wykorzystano w obliczeniach niniejszej analizy.

2.6.2. Koszt stosowania adalimumambu bez uwzględnienia RSS

Urzędową cenę zbytu oraz cenę hurtową brutto w latach 2014-2019 za opakowanie leku Humira® wyznaczono [REDACTED]

Tabela 24.

Cena hurtowa brutto za opakowanie i za mg leku Humira® (adalimumab) w latach 2014 – 2019

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

Na podstawie informacji przedstawionych w powyższej tabeli (Tabela 24.) oszacowano średni roczny koszt stosowania ADA przez jednego chorego w poszczególnym przedziale wiekowym. [REDACTED]

[REDACTED]. Koszt zaprezentowano w tabeli poniżej (Tabela 25.).

Tabela 25.

Roczny koszt adalimumabu oraz koszt jednej dawki leku

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

Źródło: opracowanie własne

2.6.3. Koszt stosowania adalimumabu z uwzględnieniem RSS

W obliczeniach analizy uwzględniono również założenia proponowanej przez Podmiot odpowiedzialny umowy podziału ryzyka (RSS – ang. *risk sharing scheme*),

w ramach której [redacted]
 [redacted]
 [redacted]
 [redacted]

Informacje przedstawiono w tabeli (Tabela 26.).

Tabela 26.
Koszt opakowania leku Humira® (adalimumab) w latach 2014 – 2019 przy uwzględnieniu RSS

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]
 [redacted]

Na podstawie informacji przedstawionych w powyższej tabeli (Tabela 26.) oszacowano średni roczny koszt stosowania ADA przez jednego chorego w poszczególnym przedziale wiekowym. [redacted]
 [redacted]

[redacted] Koszt zaprezentowano w tabeli poniżej (Tabela 27.).

Tabela 27.
Roczny koszt adalimumabu oraz koszt jednej dawki leku przy uwzględnieniu RSS

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

Źródło: opracowanie własne

2.6.4. Koszt stosowania etanerceptu

Urzędową cenę zbytu oraz cenę hurtową w latach 2014-2019 za poszczególne opakowania leku Enbrel® (etanercept) wyznaczono w oparciu o aktualne *Obwieszczenie Ministra Zdrowia*. Informacje przedstawiono w tabeli (Tabela 28.).

Tabela 28.

Cena hurtowa brutto za poszczególne opakowania leku Enbrel® w latach 2014 - 2019

Substancja czynna	Nazwa leku	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu [PLN]	CHB [PLN]
Etanercept	Enbrel, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 25 mg	4 amp.-strz. (+8gazik.z alkoh.)	1 998,00	2 097,90
Etanercept	Enbrel, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg	4 amp.-strz. (+8gazik.z alkoh.)	3 996,00	4 195,80
Etanercept	Enbrel, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 50 mg	4 wstrz. (+8gazik.z alkoh.)	3 996,00	4 195,80
Etanercept	Enbrel, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 25 (25mg/ml)	4 fiol. + 4amp.-strz.+ 4 igły + 4 nasadki na fiol. + 8 gazików	1 998,00	2 097,90
Etanercept	Enbrel, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań do stosowania u dzieci, 10 mg/ml	4 fiol. (+4amp.-strz.+akces.)	799,20	839,16

Źródło: opracowani własne na podstawie *Obwieszczenia Ministra Zdrowia* oraz na podstawie *Ustawy refundacyjnej*

W celu wyznaczenia ważonego kosztu za miligram ETN konieczne było wyznaczenie udziałów w rynku poszczególnych opakowań tego leku. Udziały te wyznaczono w oparciu o dane refundacyjne NFZ z okresu od lipca 2012 r. do końca sierpnia 2013 r. [10]. Oszacowanie ważonej CHB/mg dla ETN przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 29.

Ważona cena hurtowa brutto za mg etanerceptu w latach 2014 - 2019

nazwa leku	liczba mg w opak.	CHB [PLN]	refundacja w okresie lipiec 2012 – sierpień 2013 (opakowania)	refundacja w okresie lipiec 2012 – sierpień 2013 (mg)	ważona CHB / mg
Enbrel, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 25 mg	100	2097,90	82	8 223	20,98
Enbrel, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg	200	4195,80	22 679	4 535 815	
Enbrel, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 50 mg	200	4195,80	652	130 404	

nazwa leku	liczba mg w opak.	CHB [PLN]	refundacja w okresie lipiec 2012 – sierpień 2013 (opakowania)	refundacja w okresie lipiec 2012 – sierpień 2013 (mg)	ważona CHB / mg
Enbrel, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 25 (25mg/ml)	100	2097,90	1 811	181 141	
Enbrel, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań do stosowania u dzieci, 10 mg/ml	40	839,16	2 372	94 874	

CHB – cena hurtowa brutto

*Wielkość CHB/mg zaokrąglona jest do drugiego miejsca po przecinku (w modelu nie zaokrąglano wartości)

Źródło: opracowania własne na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia oraz na podstawie Ustawy refundacyjnej

Na podstawie informacji przedstawionych w powyższej oszacowano średni roczny koszt stosowania ETN przez jednego chorego w poszczególnym przedziale wiekowym. Przyjęto, że średnio rok trwa 365,25 dnia $(365 \times 3 + 366) / 4$ w związku z czym ETN podawany jest średnio około 104,36 razy w roku. Koszty zaprezentowano w tabeli poniżej (Tabela 30.).

Tabela 30.
Roczny koszt etanerceptu oraz koszt jednej dawki leku

Źródło: opracowanie własne

2.6.5. Koszt podania leków

W analizie wyznaczono również koszty podania rozważanych technologii medycznych. Przyjęto, że leki podawane są w ramach świadczenia: *przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu*. Wycena punktowa tego świadczenia została wyznaczona na podstawie Zarządzenia Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia [22] na 2 pkt. Koszt jednego punktu określono na 52 PLN na podstawie *Informatora o umowach NFZ* [11].

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text] przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 31.
Koszt podania leków

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

Źródło: opracowanie własne

2.7. Całkowity koszt różniący

Całkowity koszt różniący ocenianych technologii medycznych związany z leczeniem chorych w rozważanym wskazaniu wyznaczono na podstawie oszacowanych wartości kosztów różniących: kosztu leku oraz kosztu podania leków. Wartości w horyzoncie czasowym analizy przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 32.).

Tabela 32.
Całkowity koszt różniący oceniane technologie (przypadające na jednego chorego), związane z leczeniem chorych w analizowanym wskazaniu w perspektywie płatnika publicznego oraz perspektywie wspólnej

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

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



Źródło: opracowanie własne

2.8. Podsumowanie danych wejściowych

Podsumowanie danych wejściowych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 33

Dane wejściowe uwzględniane w analizie wpływu na budżet

Parametr		Wartość	Źródło
Prognozowana liczba chorych w analizowanym wskazaniu, leczonych w Programie lekowym		Tabela 8.	Protokół nr 57 z posiedzenia Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych z dnia 23 października 2013 roku [71], Analizy weryfikacyjnej AOTM: Nr: AOTM-OT-4351-25/2012 „Leczenie ciężkiej łuszczycy plackowatej adalimumabem ICD-10: L. 40.0” [2], Komunikat Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego z dnia 16 sierpnia 2012 roku [9]
Prognozowana liczba chorych w analizowanym wskazaniu, leczonych adalimumabem w Programie lekowym		Tabela 13., Tabela 15.	Komunikat Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego z dnia 16 sierpnia 2012 roku [9]; Założenia
Cena hurtowa brutto / koszt za miligram substancji	ADA bez RSS	Tabela 24.	
	ADA z RSS	Tabela 26.	
	ETN	Tabela 29.	
Jednorazowy koszt podania leku	ADA	Tabela 31.	
	Etanercept		
Średnia dawka dla jednego pacjenta	Adalimumab	Tabela 21., Tabela 22.	Charakterystyka Produktu Leczniczego Humira® [5], Program lekowy
	Etanercept		Charakterystyka Produktu Leczniczego Enbrel® [4], Program lekowy

Źródło: opracowanie własne

2.9. Aktualne wydatki budżetowe

Zgodnie z art. 6 ust. 1 pkt 3 *Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r.* [19] oszacowano aktualne roczne wydatki płatnika na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii.

W tabeli poniżej zaprezentowano, krótkie podsumowanie dotyczące liczebności populacji chorych leczonych poszczególnymi technologiami medycznymi w rozważanym wskazaniu.

Tabela 34.

Oszacowanie liczebność populacji chorych obecnie leczonych ADA lub ETN w rozważanym wskazaniu

Źródło: opracowanie własne

W tabeli poniżej (Tabela 35.) przedstawiono oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii. Przyjęto koszty zgodne z aktualnym *Obwieszczeniem Ministra Zdrowia* [13] oraz dawkowanie analogiczne w stosunku do opisanego w rozdziale 2.6.1.

Tabela 35.

Aktualne wydatki w perspektywie płatnika publicznego oraz w perspektywie wspólnej (2013 r.)

Źródło: opracowanie własne

2.10. Wydatki budżetowe

Na podstawie wielkości leczonej populacji chorych w analizowanym wskazaniu (Rozdział 2.4.4.), oszacowania udziałów leków w rynku (Rozdział 2.4.5), a także różniących kosztów leczenia jednego chorego (Rozdział 2.7.), wyznaczono wydatki

budżetowe w perspektywie płatnika publicznego i w perspektywie wspólnej. Wydatki te będą się różnić w zależności od przyjętego scenariusza oraz jego wariantu.

Zgodnie z *Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych*, w sytuacji, gdy budżet na refundację przekroczy 17% całkowitego budżetu na refundację świadczeń gwarantowanych, powinna być prowadzona analiza kwot przekroczenia [21]. Na podstawie sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) wnioskować można [20], że w horyzoncie analizy warunek powyższy nie zostanie spełniony (w 2012 roku wydano na refundację leków mniej, niż zakładano w budżecie – wykonano 84% planowanego budżetu na refundację). Ponadto, budżet Narodowego Funduszu Zdrowia na rok 2013 jest wyższy niż na rok 2012 [15]. W związku z tym, w analizie wpływu na budżet nie brano pod uwagę kwot przekroczenia.

Ponadto, zauważyć należy, że zgodnie z *Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* zawarcie umowy podziału ryzyka zwalnia Zamawiającego z udziału w kwocie przekroczenia planowanego budżetu na refundację w danym roku rozliczeniowym [21]. Zawarcie tego porozumienia (RSS) zabezpiecza więc Zamawiającego przed nieplanowanymi kosztami refundacji.

2.10.1.Scenariusz „istniejący”

W tabeli (Tabela 36.) przedstawiono wydatki płatnika w horyzoncie czasowym uwzględnionym w analizie w scenariuszu „istniejącym”.

Tabela 36.

Wydatki w scenariuszu „istniejącym” w perspektywie płatnika publicznego oraz perspektywie wspólnej (PLN) w horyzoncie czasowym analizy

Źródło: opracowanie własne

Dodatkowo, w tabeli poniżej (Tabela 37.) przedstawiono wydatki płatnika (NFZ i pacjenta) w scenariuszu „istniejącym” na pokrycie kosztów terapii lekiem Humira®, związane z ceną leku.

Tabela 37.

Wydatki w scenariuszu „istniejącym” w perspektywie płatnika publicznego oraz perspektywie wspólnej w horyzoncie czasowym analizy, wynikające z refundacji ceny leku Humira® (PLN)

Źródło: opracowanie własne

2.10.2.Scenariusz „nowy” z uwzględnieniem RSS

W tabeli (Tabela 38.) przedstawiono wydatki płatnika w horyzoncie czasowym, uwzględnionym w analizie w scenariuszu „nowym” z uwzględnieniem RSS.

Tabela 38.

Wydatki w scenariuszu „nowym” z uwzględnieniem RSS w perspektywie płatnika publicznego oraz perspektywie wspólnej (PLN) w horyzoncie czasowym analizy

Źródło: opracowanie własne

Dodatkowo, w tabeli poniżej przedstawiono wydatki płatnika (NFZ i pacjenta) w scenariuszu „nowym” z uwzględnieniem RSS na pokrycie kosztów terapii lekiem Humira®, związane z ceną leku.

Tabela 39.

Wydatki w scenariuszu „nowym” z uwzględnieniem RSS w perspektywie płatnika publicznego oraz perspektywie wspólnej w horyzoncie czasowym analizy, wynikające z refundacji ceny leku Humira® (PLN)

Źródło: opracowanie własne

2.10.3. Scenariusz „nowy” bez uwzględnienia RSS

W tabeli (Tabela 40.) przedstawiono wydatki płatnika w horyzoncie czasowym, uwzględnionym w analizie w scenariuszu „nowym” bez uwzględnienia RSS.

Tabela 40.

Wydatki w scenariuszu „nowym” bez uwzględnienia RSS w perspektywie płatnika publicznego oraz perspektywie wspólnej (PLN) w horyzoncie czasowym analizy

Źródło: opracowanie własne

Dodatkowo, w tabeli poniżej przedstawiono wydatki płatnika (NFZ i pacjenta) w scenariuszu „nowym” bez uwzględnienia RSS na pokrycie kosztów terapii lekiem Humira®, związane z ceną leku.

Tabela 41.

Wydatki w scenariuszu „nowym” bez uwzględnienia RSS w perspektywie płatnika publicznego oraz perspektywie wspólnej w horyzoncie czasowym analizy, wynikające z refundacji ceny leku Humira® (PLN)

Źródło: opracowanie własne

2.11. Wyniki analizy wpływu na budżet z uwzględnieniem RSS

Na podstawie wydatków budżetowych przedstawionych w rozdziałach (Rozdział 2.10.1. oraz Rozdział 2.10.2.) dla scenariusza „istniejącego” i „nowego” z uwzględnieniem RSS określono koszt inkrementalny związany z podjęciem decyzji dotyczącej refundacji leku Humira® (adalimumab) w leczeniu młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów. Wyniki przedstawiono w 3 wariantach (minimalnym, prawdopodobnym, maksymalnym) w perspektywie płatnika publicznego i perspektywie wspólnej (płatnika publicznego i pacjenta) w tabeli poniżej (Tabela 42.).

Tabela 42.

Koszt inkrementalny związany z decyzją o refundacji adalimumabu w populacji docelowej, z perspektywy płatnika publicznego oraz perspektywy wspólnej (PLN)

Źródło: opracowanie własne

Realizacja scenariusza „nowego” z uwzględnieniem RSS, w porównaniu do sytuacji obecnej, spowoduje obniżenie wydatków inkrementalnych z perspektywy płatnika publicznego oraz perspektywy wspólnej w wariantcie prawdopodobnym (minimalnym, maksymalnym)

Koszty te wraz z oszacowaniami dla wariantów minimalnego i maksymalnego przedstawiono graficznie na poniższym wykresie (Rysunek 6.).

Rysunek 4.

Koszt inkrementalny ponoszony przez płatnika, związany z decyzją refundacyjną, w perspektywie płatnika publicznego oraz perspektywie wspólnej (mln PLN)



Wyznaczono również wielkość kosztu inkrementalnego związanego z podjęciem decyzji dotyczącej refundacji produktu Humira® w analizowanym wskazaniu. Wyniki przedstawia tabela poniżej (Tabela 45.).

Tabela 43.

Koszt inkrementalny dla płatnika związany z decyzją refundacyjną w populacji docelowej, z perspektywy płatnika publicznego oraz perspektywy wspólnej, wynikający z refundacji ceny leku Humira® (PLN)

Źródło: opracowanie własne

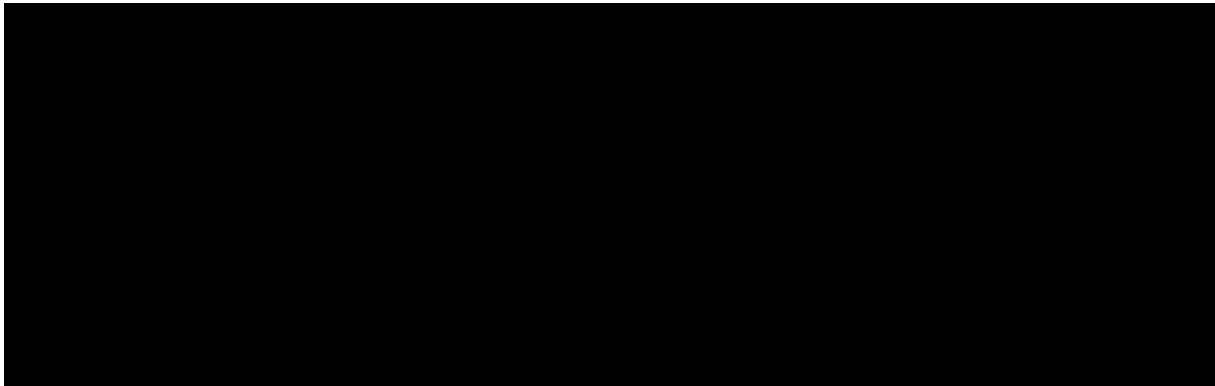
Realizacja scenariusza „nowego” z uwzględnieniem RSS, w porównaniu do sytuacji obecnej, spowoduje wzrost wydatków inkrementalnych z perspektywy płatnika publicznego oraz perspektywy wspólnej w wariancie prawdopodobnym o około



Koszty te przedstawiono graficznie na poniższym wykresie (Rysunek 7.).

Rysunek 5.

Koszt inkrementalny ponoszony przez płatnika, związany z decyzją refundacyjną, wynikający z refundacji ceny leku Humira® (PLN)



2.12. Wyniki analizy wpływu na budżet bez uwzględnienia RSS

Na podstawie wydatków budżetowych przedstawionych w rozdziałach (Rozdział 2.10.1. oraz Rozdział 2.10.3.) dla scenariusza „istniejącego” i „nowego” bez uwzględnienia RSS określono koszt inkrementalny związany z podjęciem decyzji dotyczącej refundacji leku Humira® (adalimumab) w leczeniu młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów. Wyniki przedstawiono w 3 wariantach (minimalnym, prawdopodobnym, maksymalnym) w perspektywie płatnika publicznego i perspektywie wspólnej (płatnika publicznego i pacjenta) w tabeli poniżej (Tabela 44.).

Tabela 44.

Koszt inkrementalny związany z decyzją o refundacji adalimumabu w populacji docelowej, z perspektywy płatnika publicznego oraz perspektywy wspólnej (PLN)

Źródło: opracowanie własne

Realizacja scenariusza „nowego” bez uwzględnienia RSS, w porównaniu do sytuacji obecnej, spowoduje wzrost wydatków inkrementalnych z perspektywy płatnika publicznego oraz perspektywy wspólnej w wariacie prawdopodobnym (minimalnym, maksymalnym)

[Redacted text block]

Koszty te wraz z oszacowaniami dla wariantów minimalnego i maksymalnego przedstawiono graficznie na poniższym wykresie (Rysunek 6.).

Rysunek 6.

Koszt inkrementalny ponoszony przez płatnika, związany z decyzją refundacyjną, w perspektywie płatnika publicznego oraz perspektywie wspólnej (mln PLN)



[Redacted text block]

Wyznaczono również wyznaczono wielkość kosztu inkrementalnego związanego z podjęciem decyzji dotyczącej refundacji produktu Humira® w analizowanym wskazaniu. Wyniki przedstawia tabela poniżej (Tabela 45.).

Tabela 45.

Koszt inkrementalny dla płatnika związany z decyzją refundacyjną w populacji docelowej, z perspektywy płatnika publicznego oraz perspektywy wspólnej, wynikający z refundacji ceny leku Humira® (PLN)

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

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

Źródło: opracowanie własne

Realizacja scenariusza „nowego” bez uwzględnienia RSS, w porównaniu do sytuacji obecnej, spowoduje wzrost wydatków inkrementalnych z perspektywy płatnika publicznego oraz perspektywy wspólnej w wariacie prawdopodobnym



Koszty te przedstawiono graficznie na poniższym wykresie (Rysunek 7.).

Rysunek 7.

Koszt inkrementalny ponoszony przez płatnika, związany z decyzją refundacyjną, wynikający z refundacji ceny leku Humira® (PLN)



3. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Decyzja o refundacji ADA w populacji wskazanej we wniosku w ramach *Programu lekowego leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym* (umożliwienie stosowania ADA u chorych w wieku od 2 roku życia) nie spowoduje nowych konsekwencji w organizacji udzielania świadczeń zdrowotnych, ponieważ lek ten stosowany jest obecnie w praktyce klinicznej w populacji w wieku od 13 roku życia.

Ponadto w *Programie lekowym* leczone są obecnie dzieci w wieku od 2 roku życia przy pomocy ETN.

W związku z powyższym, w wyniku rozpoczęcia finansowania ocenianej technologii medycznej w populacji wskazanej we wniosku, nie wystąpi konieczność dodatkowych szkoleń personelu medycznego, czy też tworzenia nowych wytycznych określających sposób podawania leku.

Decyzja o refundacji wnioskowanej technologii medycznej nie uwzględnia zmiany grupy limitowej dla adalimumabu (Humira®). Lek ten obecnie jest finansowany w ramach grupy limitowej 1050.1, *blokery TNF - adalimumab*.

4. Aspekty etyczne i społeczne

Na podstawie przeprowadzonej *Analizy klinicznej* [8] stwierdzono, że adalimumab jest interwencją o udowodnionej skuteczności, porównywalnie skuteczną względem etanerceptu.

Pozytywna decyzja dotycząca objęcia refundacją produktu Humira® we wnioskowanej populacji w ramach *Programu lekowego* umożliwi szerszej grupie chorych dostęp do terapii o udowodnionej skuteczności medycznej.

Finansowanie adalimumabu we wnioskowanej populacji w ramach *Programu lekowego* przyczyni się do zwiększenia spektrum terapeutycznego w I linii leczenia i tym samym umożliwi specjalistom w tej dziedzinie wybór terapii najkorzystniejszej dla określonego chorego. Odpowiednio dobrana terapia do określonego stanu klinicznego chorego przyczyni się do zwiększenia skuteczności jej leczenia, a tym samym do poprawy satysfakcji chorych.

Decyzja ta nie stoi również w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi i nie nakłada na chorego dodatkowych wymogów związanych z rozpoczęciem leczenia.

Poniższa tabela przedstawia ocenę aspektów społecznych i etycznych dotyczącej leczenia produktem Humira®.

Tabela 46.
Aspekty społeczne i etyczne

Warunek	Wartość
Czy i które grupy pacjentów mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej;	Żadne
czy niekwestionowany jest równy dostęp do technologii medycznej przy jednakowych potrzebach;	Tak
czy spodziewana jest duża korzyść dla wąskiej grupy osób, czy korzyść mała, ale powszechna;	Duża korzyść dla wąskiej grupy chorych
czy technologia stanowi odpowiedź na niezaspokojone dotychczas potrzeby grup społecznie upośledzonych;	Nie
czy technologia stanowi odpowiedź dla osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia.	Nie
Należy rozważyć czy pozytywna decyzja w odniesieniu do ocenianej technologii może powodować problemy społeczne, w tym:	
wpływać na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej;	Nie
grozić niezaakceptowaniem postępowania przez poszczególnych chorych;	Nie
powodować lub zmieniać stygmatyzację;	Nie
wywoływać lęk;	Nie
powodować dylematy moralne;	Nie
stwarzać problemy dotyczące płci lub rodzinne.	Nie
Konieczne jest też przeanalizowanie, czy decyzja dotycząca rozważanej technologii:	
nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi,	Nie
czy stwarza konieczność dokonania zmian w prawie/przepisach;	Nie
oddziałuje na prawa pacjenta lub prawa człowieka.	Nie
Należy określić, czy stosowanie technologii nakłada szczególne wymogi, takie jak:	
konieczność szczególnego informowania pacjenta lub uzyskiwania jego zgody;	Nie
potrzeba zapewnienia pacjentowi poufności postępowania;	Nie
potrzeba uwzględniania indywidualnych preferencji, potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze metody postępowania.	Nie

Źródło: opracowanie własne

5. Założenia i ograniczenia

Ponieważ dawkowanie leków zależne jest od wieku chorych (w tym również od średniej masy ciała i wzrostu) w analizie zaistniała konieczność wyznaczenia liczebności chorych w poszczególnych przedziałach wiekowych tj. 2<4 lata, 4<13 lat oraz 13-17 lat. W tym celu przyjęto założenie, że zapadalność na MIZS (a dokładniej diagnoza choroby o przebiegu agresywnym) jest taka sama bez względu na wiek. Oznacza to, że każdego roku kryteria kwalifikacji do *Programu lekowego* spełnia identyczna liczba chorych w wieku 2, 3, 4, 5 itd. lat.



W sytuacji, kiedy minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją ADA w populacji chorych w wieku od 2 roku życia przyjęto, że ADA uzyska



[REDACTED]

Ze względu na fakt, że leczenie MIZS ma charakter długoterminowy, a chorzy stosunkowo rzadko zmieniają leczenie (w okresie od czerwca 2012 r. do października 2013 średnio 2 osoby w miesiącu uzyskiwały pozytywną decyzję odnośnie możliwości zmiany leku na kolejny rzut [18]) przyjęto dłuższy niż minimalny (tj. 2-letni) horyzont czasowy. Przyjęto, że równowaga w rynku zostanie ustalona najpóźniej po 5 latach od rozpoczęcia refundacji ADA we wnioskowanej populacji.

W analizie w celu określenia średniej dawki leków istniała konieczność wyznaczenia średniej masy ciała oraz wzrostu chorych w poszczególnych przedziałach wiekowych. Ze względu na brak adekwatnych danych dla polskiej populacji chorych istniała konieczność poczynienia odpowiednich założeń odnośnie sposobu kalkulacji wspomnianych parametrów. Szczegółowy sposób kalkulacji średniej masy ciała i wzrostu chorych w poszczególnych przedziałach wiekowych wraz z odpowiednimi założeniami opisano w rozdziale (Rozdział 2.6.1.).

Na podstawie *Protokołu nr 57 z posiedzenia Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych z dnia 23 października 2013 roku* [17] stwierdzono, że w programie leczenia biologicznego odnotowano [REDACTED]

[REDACTED]

W analizie przyjęto, że podanie leku ADA lub ETN będzie rozliczane jako świadczenie: *przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu* (wycena na poziomie 2 pkt) nie natomiast jako hospitalizacja (9 pkt). Jest to założenie konserwatywne ponieważ ETN podawany jest 4 razy częściej niż ADA.

Gdyby świadczenie to było rozliczane jako hospitalizacja wpłynęłoby to korzystnie na inkrementalne koszty stosowania ADA vs. ETN, tym samym zmniejszając wyniki analizy wpływu na budżet.

W odniesieniu do bezpieczeństwa stosowania terapii, podobnie jak w przypadku skuteczności w *Analizie klinicznej* [8] nie wykazano różnic pomiędzy ADA i ETN u chorych w wieku 4-17, jednak liczba ocenianych punktów końcowych była niewielka. W analizie ekonomicznej przyjęto, że profile bezpieczeństwa leczenia ADA i ETN są na zbliżonym poziomie, również w populacji w wieku 2<4 lat. Dla populacji w tej grupie wiekowej nie istniała możliwość porównania zarówno bezpośredniego jak pośredniego w odniesieniu do działań niepożądanych. W związku z założeniem o braku różnic w bezpieczeństwie stosowania terapii przyjęto, że koszt leczenia działań niepożądanych nie będzie kosztem różniącym dla ocenianych technologii medycznych.

Dodatkowo przyjęto, że przeciętny rok trwa dokładnie 365,25 dni: $(365*3+366)/4$.

6. Podsumowanie i wnioski końcowe

Niniejsza analiza stanowi ocenę wpływu na system ochrony zdrowia w Polsce decyzji o finansowaniu ze środków publicznych w ramach *Programu lekowego leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym* adalimumabu (Humira®) w leczeniu młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów u chorych od 2 roku życia.

Analizę wpływu na budżet wykonano z perspektywy płatnika publicznego oraz perspektywy wspólnej (płatnika publicznego i pacjenta).

W analizie przyjęto 5-letni horyzont czasowy, obejmujący okres od stycznia 2015 do końca grudnia 2019, który jest zgodny z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych.

Populację docelową dla wnioskowanej technologii medycznej stanowią chorzy na MIZS w wieku 2-17 lat, którzy potencjalnie kwalifikują się do leczenia przy pomocy terapii lekiem biologicznym. Wielkość populacji docelowej oszacowano w oparciu o

Protokół nr 57 z posiedzenia Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych z dnia 23 października 2013 roku.

W analizie wpływu na budżet rozważano dwa scenariusze: „istniejący” oraz „nowy”. Scenariusz „istniejący” obrazuje sytuację, w której minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją. W scenariuszu tym adalimumab jest refundowany w ramach *Programu lekowego leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów* jedynie u chorych z MIZS w wieku 13 lat i powyżej. W scenariuszu tym chorzy w wieku 13 lat i powyżej mogą być również leczeni etanerceptem, który jest refundowany w ramach tego samego *Programu lekowego*. Ponadto chorzy w wieku od 2 do 12 roku życia leczeni są w ramach *Programu lekowego* etanerceptem.

W scenariuszu „nowym” analizowano sytuację, w której adalimumab będzie finansowany z budżetu płatnika publicznego w ramach *Programu lekowego leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów* u chorych z MIZS od 2 roku życia. Jednocześnie chorzy ci mogą być leczeni etanerceptem finansowanym w ramach tego samego *Programu lekowego*.

Decyzja o refundacji ADA w populacji wskazanej we wniosku w ramach *Programu lekowego leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym* (umożliwienie stosowania ADA u chorych w wieku od 2 roku życia) nie spowoduje nowych konsekwencji w organizacji udzielania świadczeń zdrowotnych. W analizie rozważono sytuację, w której stosowanie produktu Humira® odbywać się będzie według reguł i w warunkach identycznych do obecnych, co nie wymaga ponoszenia dodatkowych nakładów związanych z funkcjonowaniem systemu opieki zdrowotnej.

Realizacja scenariusza „nowego” (z uwzględnieniem RSS oraz bez jego uwzględnienia) w odniesieniu do scenariusza „istniejącego” spowoduje wzrost wydatków związanych z terapią chorych w populacji docelowej (leczonej), w perspektywie płatnika publicznego i perspektywie wspólnej.

Finansowanie adalimumabu we wnioskowanej populacji w ramach *Programu lekowego* przyczyni się do zwiększenia spektrum terapeutycznego w I linii leczenia

i tym samym umożliwi specjalistom w tej dziedzinie wybór terapii najkorzystniejszej dla określonego chorego. Odpowiednio dobrana terapia do określonego stanu klinicznego chorego przyczyni się do zwiększenia skuteczności jej leczenia, a tym samym do poprawy satysfakcji chorych.

Decyzja dotycząca refundacji adalimumabu w analizowanej grupie chorych nie stoi również w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi i nie nakłada na chorego dodatkowych wymogów związanych z rozpoczęciem leczenia.

7.2. Opis programu lekowego leczenia MIZS

Tabela 48.

Program lekowy leczenia młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 06, M 08)

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p style="text-align: center;"><u>LEKI BIOLOGICZNE</u></p> <p>Kryteria kwalifikacji</p> <ul style="list-style-type: none"> Chory jest kwalifikowany do programu i kolejnych linii leczenia biologicznego przez Zespół Koordynacyjny ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. Zespół kwalifikuje do programu chorych zgłoszonych do kwalifikacji za pośrednictwem aplikacji komputerowej wskazanej przez Prezesa NFZ; Wymagane dane chorych zgłoszonych do kwalifikacji, w tym zakodowane dane osobowe (wskazane w aplikacji komputerowej) oraz dane opisujące stan kliniczny (wymienione w opisie Programu i powtórzone w aplikacji komputerowej), zostają przekazane do Zespołu za pośrednictwem aplikacji komputerowej wskazanej przez Prezesa NFZ. Finansowanie zastosowania substancji czynnych wymienionych w opisie programu (z wyjątkiem metotreksatu s.c. dla chorych uprzednio zakwalifikowanych do programu leczenia tą formą leku) następuje po dokonaniu kwalifikacji przez Zespół. <p>Do programu kwalifikuje się:</p> <ul style="list-style-type: none"> chorych MIZS, u których nastąpiło niepowodzenie w stosowaniu terapii co najmniej dwoma tradycyjnymi lekami modyfikującymi przebieg choroby: <ul style="list-style-type: none"> przez okres co najmniej 3 mies. każdym, w tym terapii maksymalnymi dawkami metotreksatu (ewentualnie w postaci s.c.) wskazanymi w opisie Programu (o ile nie było objawów nietolerancji, zmuszających do ich zmniejszenia). <p>Okres leczenia metotreksatem, jako jednym z dwóch leków, musi</p>	<p>Dawkowanie</p> <ul style="list-style-type: none"> <u>Adalimumab</u> należy podawać w dawce 40 mg, we wstrzyknięciu podskórnym co 2 tyg. <u>Etanercept</u> należy podać: <ul style="list-style-type: none"> dorośli – w dawce 50 mg s.c. co tydzień; dzieci – w dawce 0,4 mg/kg m.c. (do dawki maksymalnej 25 mg) s.c. 2x/tydz.; po decyzji lekarza prowadzącego możliwe jest podawanie całej dawki tygodniowej 1x/tydz., pod warunkiem utrzymywania się dotychczasowej skuteczności. <u>Infliksymab</u> należy podać w dawce 3 mg/kg m.c. w infuzji dożylny w dniach 0, 14 i 42, a następnie w każdym kolejnym 56 dniu (co 8 tyg.). <u>Rytuksymab</u> należy podać w formie dwóch infuzji dożylnych po 1000 mg w dniach 0 i 14. Kolejny cykl leczenia nie wcześniej niż po ocenie efektywności leczenia po 180 dniach terapii. <p>Leczenie powyższymi lekami wymaga równoczesnego podawania metotreksatu. Jednak w przypadku niemożności podania metotreksatu, etanercept i adalimumab może być podany jako monoterapia.</p> <ul style="list-style-type: none"> <u>Metotreksat</u> (podanie p.o. lub s.c.) należy podawać w dawce 25 mg/tydz., jeżeli taka 	<p>Badania przy kwalifikacji (leczenie biologiczne):</p> <p>W ramach kwalifikacji świadczeniobiorcy do udziału w programie konieczne jest wykonanie następujących badań:</p> <ul style="list-style-type: none"> morfologia krwi; płytki krwi (PLT); odczyn Biernackiego (OB); aminotransferaza asparaginianowa (AspAT); aminotransferaza alaninowa (AIAT); stężenie kreatyniny w surowicy; stężenie białka C-reaktywnego (CRP, ang. <i>C-reactive protein</i>); badanie ogólne moczu; próba tuberkulinowa lub Quantiferon test; obecność antygenu HBS; przeciwciała anti-HCV; obecność antygenu wirusa HIV (HIV Ag/Ab Combo); stężenie elektrolitów w surowicy; stężenie immunoglobulin w surowicy u chorych kwalifikowanych do leczenia rytuksymabem; RTG (rentgenografia) klatki piersiowej z opisem (maksymalnie do 3 mies. przed kwalifikacją); EKG (elektrokardiografia) z opisem;

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>uwzględniać dodatkowo okres dochodzenia do dawkowania maksymalnego.</p> <ul style="list-style-type: none"> • chorych z MIZS o agresywnym przebiegu choroby • chorych z MIZS z co najmniej 5 obrzękniętymi stawami i co najmniej 3 stawami o ograniczonej ruchomości, z towarzyszącym bólem, tkliwością lub obiema tymi cechami; • chorych z innymi niż wymienione w powyższych punktach postaciami MIZS: <ul style="list-style-type: none"> ○ z zapaleniem błony naczyniowej oka; ○ z postacią uogólnioną (Zespół Stilla); ○ z postacią skąpostawową rozszerzającą się i przetrwałą ponad 6 mies. mimo leczenia metotreksatem; ○ w innych uzasadnionych przypadkach po uzyskaniu zgody Zespołu. <p>W przypadkach, w których choremu grozi kalectwo lub zagrożone jest jego życie, decyzją Zespołu, leczenie biologiczne może być rozpoczęte jeszcze przed zakończeniem obowiązkowego dla pozostałych postaci MIZS okresu leczenia klasycznymi lekami DMARD.</p> <p>W przypadku kobiet wymagana jest zgoda na świadomą kontrolę urodzeń do 6 mies. po zastosowaniu ostatniej dawki etanerceptu, infliksymabu i adalimumabu, a w przypadku rytuksymabu do 12 mies. po zastosowaniu ostatniej dawki.</p> <p>Zasady kwalifikacji do leczenia lekami biologicznymi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>MIZS:</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Świadczeniobiorcy z MIZS zakwalifikowani do programu, kwalifikowani są do leczenia inhibitorami TNF-alfa: <ul style="list-style-type: none"> ▪ w przypadku adalimumabu – chorzy od 13 r.ż.; ▪ w przypadku etanerceptu – chorzy powyżej 4 r.ż. <p>Kryteria kwalifikacji do programu chorych leczonych uprzednio w ramach farmakoterapii niestandardowej:</p> <p>Do programu kwalifikowani są również chorzy uprzednio leczeni</p>	<p>dawka jest tolerowana. U dzieci do 16 r. ż. stosowana dawka metotreksatu powinna wynosić 10-20 mg/m² na tydz. (maksymalnie 25 mg/m² na tydz.).</p>	<ul style="list-style-type: none"> • u kobiet zaleca się wykonanie mammografii lub USG (ultrasonografia) piersi. <p>Monitorowanie leczenia (leki biologiczne):</p> <p>W celu monitorowania leczenia wykonuje się nie rzadziej, niż w wyznaczonych terminach następujące badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w przypadku chorych na MIZS po 180 dniach od początku terapii należy: <ul style="list-style-type: none"> ○ oznaczyć: <ul style="list-style-type: none"> ▪ morfologię krwi; ▪ odczyn Biernackiego (OB); ▪ stężenie białka C-reaktywnego (CRP); ▪ stężenie kreatyniny w surowicy; ○ dokonać: <ul style="list-style-type: none"> ▪ określenia liczby zajętych stawów; ▪ określenia liczby stawów z ograniczeniem ich ruchomości; ▪ oceny aktywności choroby przez lekarza na 10 cm skali VAS; ▪ oceny ogólnego samopoczucia przez rodzica lub chorego na 10 cm skali VAS. <p>W przypadku kontynuowania terapii badania należy powtarzać po każdym kolejnych 180 dniach (+/- 14 dni).</p> <p>Co najmniej raz na 365 dni należy wykonać EKG i RTG klatki piersiowej.</p>

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>w ramach farmakoterapii niestandardowej, cząsteczkami leków - inhibitorów TNF-alfa (adalimumabem, etanerceptem), nieujętych wcześniej w opisach Programów, zgodnie ze wskazaniami wymienionymi w Programie.</p> <p>Chory jest kwalifikowany do ponownego leczenia lekiem, którego zastosowanie wywołało niski poziom aktywności choroby lub remisję.</p> <p>W przypadku, gdy uprzednio zastosowane leczenie było zbyt krótkie, aby spowodowało niski poziom aktywności choroby lub remisję, w przypadku wystąpienia przerwy zmuszającej do zastosowania terapii od początku, należy ją kontynuować z użyciem leku wskazanego przez Zespół.</p> <p>Warunkiem kwalifikacji do Programu jest wykazanie w dokumentacji medycznej adekwatnej odpowiedzi na leczenie.</p> <p>Kryteria ponownego włączenia do programu:</p> <p>Świadczeniobiorca, u którego zaprzestano podawania leku wymienionego w programie i zastosowanego zgodnie z jego zapisami, z powodu uzyskania niskiej aktywności choroby lub remisji i u którego w trakcie badania kontrolnego stwierdzono nawrót choroby jest włączany do leczenia w ramach Programu bez wstępnej kwalifikacji.</p> <p>Chory jest włączany do ponownego leczenia lekiem, którego zastosowanie wywołało niski poziom aktywności choroby lub remisję.</p> <p>Kryteria i warunki zamiany terapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Chory będący w trakcie terapii przy użyciu leku - inhibitora TNF-alfa i u którego występuje adekwatna odpowiedź na prowadzoną terapię, nie ma zamienianej aktualnie stosowanej terapii na inną; • Terapia pierwszoliniowa jest prowadzona w najniższej dawce, zarejestrowanej jako skuteczna; • Każdorazowo zmiana terapii na terapię innym lekiem wymaga uzyskania zgody Zespołu • Zamiana terapii pierwszoliniowej na terapię inną cząsteczką leku – inhibitora TNF-alfa, stosowaną razem z metotreksatem, lub jako monoterapię wymienioną w terapeutycznym programie zdrowotnym, możliwa jest tylko w następujących sytuacjach: 		

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<ul style="list-style-type: none"> ○ brak skuteczności stosowania terapii pierwszoliniowej po 3 mies. jej stosowania; ○ u chorych na MIZS brak adekwatnej odpowiedzi na leczenie po pierwszych 6 mies. leczenia pierwszym zastosowanym lekiem (z uwzględnieniem ograniczeń wskazanych w pkt. B.2.1); ○ wystąpienie nadwrażliwości na aktywną cząsteczkę leku biologicznego lub substancje pomocnicze; ○ wystąpienie nadwrażliwości na cząsteczkę metotreksatu lub wystąpienie działań niepożądanych związanych z podaniem metotreksatu i w związku z tym brak możliwości zastosowania aktywnej cząsteczki leku biologicznego jeżeli ta musi być stosowana wraz z metotreksatem; ○ wystąpienie istotnych działań niepożądanych związanych z podaniem aktywnej cząsteczki leku biologicznego, których uniknięcie jest możliwe oraz potwierdzone naukowo po podaniu innej cząsteczki leku - inhibitora TNF-alfa; ○ stwierdzenie innych, potwierdzonych badaniem lekarskim chorego (wykonanym w związku z realizacją programu) przeciwwskazań do podawania aktywnej cząsteczki leku biologicznego lub metotreksatu. <p>Kryteria wyłączenia z programu i przeciwwskazania do kwalifikacji i ponownego włączenia do programu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • stwierdzenie ciąży, okres karmienia; • nadwrażliwość na substancję czynną lub pomocniczą; • niewydolność serca (powyżej II klasy NYHA); • przebyte infekcje, takie jak zapalenie wątroby, płuc, odmiedniczkowe zapalenie nerek w okresie ostatnich 3 mies.; • przebyte zakażenia oportunistyczne w okresie ostatnich 2 mies., aktywne infekcje spowodowane <i>Cytomegalowirusem</i>, <i>Pneumocystis carini</i>, oporne na leki atypowych mykobakterii, zakażenia gruźlicze; • udokumentowana infekcja HIV; • nasilenie się objawów niewydolności serca, płuc, nerek, wątroby w trakcie leczenia; 		

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<ul style="list-style-type: none"> • stwierdzone choroby demielinizacyjne; • wystąpienie pancytopenii i niedokrwistości aplastycznej; • stwierdzone stany przedrakowe, choroby nowotworowe, także rozpoznane i wyleczone w okresie ostatnich 5 lat; • obecność aktywnej choroby alkoholowej, poalkoholowego uszkodzenia wątroby lub obecność każdej innej przewlekłej choroby wątroby. <p>Kryteria zakończenia udziału w programie terapii biologicznej lub zakończenia udziału w danym rzucie terapii biologicznej:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w przypadku chorych z MIZS: <ul style="list-style-type: none"> ○ brak adekwatnej odpowiedzi na leczenie - stwierdzenie po 6 mies. terapii braku efektów terapii lub ponowne zaostrzenie aktywności choroby, określane na podstawie kryteriów poprawy według Gianiniego (przynajmniej 30% polepszenie w 3 z 6 parametrów, z czymże w pozostałych parametrach nie może dojść do pogorszenia o 30% więcej niż w jednym parametrze); ○ utrata adekwatnej odpowiedzi na leczenie - stwierdzenie po każdych kolejnych 6 mies. terapii* dalszego postępu efektów terapii lub ponowne zaostrzenie aktywności choroby, określane na podstawie kryteriów poprawy według Gianiniego (przynajmniej 30% polepszenie w 3 z 6 parametrów, z czymże w pozostałych parametrach nie może dojść do pogorszenia o 30% więcej niż w jednym parametrze), ewentualne dalsze leczenie lekiem biologicznym jest możliwe jedynie po uzyskaniu zgody Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych; ○ wystąpienie działań niepożądanych, takich jak: <ul style="list-style-type: none"> ▪ reakcja alergiczna na lek; ▪ zakażenie o ciężkim przebiegu; ▪ objawy niewydolności serca, płuc, nerek, wątroby; ▪ wystąpienie pancytopenii i niedokrwistości aplastycznej; ▪ stwierdzenie choroby nowotworowej. 		

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>Po stwierdzeniu uzyskania niskiego poziomu aktywności choroby lub wejścia chorego w remisję, po 30 dniach od jej stwierdzenia należy wykonać:</p> <ul style="list-style-type: none"> • morfologię krwi; • OB; • białko C-reaktywne. <p>Po 18 mies. utrzymywania się niskiej aktywności choroby należy rozważyć zaprzestanie terapii lekiem biologicznym. W powyższej sytuacji należy utrzymać lub wdrożyć terapię innym lekiem modyfikującym przebieg choroby. Częsteczką preferowaną jest metotreksat.</p> <p>Ewentualne dalsze leczenie lekiem biologicznym jest możliwe jedynie po uzyskaniu indywidualnej zgody Zespołu</p> <p>Po ukończeniu przez chorego 18 r. ż. stosuje się program dla dorosłych z ograniczeniami rejestracyjnymi dotyczącymi MIZS, po zgłoszeniu i dokonaniu poprawnej rejestracji w aplikacji komputerowej wskazanej przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia.</p> <p>Określenie czasu leczenia w programie</p> <p>Kryteria kwalifikacji i wyłączenia z programu (kryteria zakończenia udziału w programie terapii biologicznej lub zakończenia udziału w danej linii terapii biologicznej) określają czas leczenia w programie.</p> <p style="text-align: center;"><u>METOTREKSAT</u></p> <p>Kryteria kwalifikacji do leczenia metotreksatem s.c. w ramach programu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Do leczenia metotreksatem s.c. mogą zostać zakwalifikowani chorzy z MIZS zakwalifikowani do programu, u których wystąpiły objawy nietolerancji uniemożliwiające stosowanie metotreksatu p.o. w dawce wskazywanej w programie. Rozpoczęcie leczenia 		

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>metotreksatem s.c. musi zostać poprawnie zarejestrowane w ewidencji MIZS i RZS (nie wymaga kwalifikacji przez Zespół).</p> <p>Określenie czasu leczenia w programie Kryteria kwalifikacji i wyłączenia z programu określają czas leczenia w programie.</p> <p>Kryteria wyłączenia z programu i przeciwwskazania do kwalifikacji do programu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • stwierdzenie ciąży, okres karmienia; • nadwrażliwość na substancję czynną lub pomocniczą; • niewydolność serca (powyżej II klasy NYHA); • przebyte infekcje, takie jak zapalenie wątroby, płuc, odmiedniczkowe zapalenie nerek, w okresie ostatnich 3 mies.; • przebyte zakażenia oportunistyczne w okresie ostatnich 2 mies., aktywne infekcje spowodowane Cytomegalowirusem, <i>Pneumocystis carini</i>, oporne na leki atypowych mykobakterii, zakażenia gruźlicze; • udokumentowana infekcja HIV; • nasilenie się objawów niewydolności serca, płuc, nerek, wątroby w trakcie leczenia; • wystąpienie pancytopenii i niedokrwistości aplastycznej; • stwierdzone stany przedrakowe, choroby nowotworowe, także rozpoznane i wyleczone w okresie ostatnich 5 lat; • stwierdzenie aktywnej choroby alkoholowej, poalkoholowego uszkodzenia wątroby lub innej przewlekłej choroby wątroby; • źle kontrolowane nadciśnienie tętnicze. 		

*najprawdopodobniej zapis powinien brzmieć „**braku** dalszego postępu efektów terapii”, ponieważ dotyczy on podpunktu mówiącego o utracie adekwatnej odpowiedzi na leczenie, w poprzednich wersjach programu, funkcjonował taki zapis;

Źródło: *Program lekowy leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym* [13]

8. Spis tabel

Tabela 1. Zestawienie źródeł danych	11
Tabela 2. Chorzy leczeni w programach lekowych lekami biologicznymi w poszczególnych wskazaniach	14
Tabela 3. Struktura wiekowa chorych na MIZS aktualnie leczonych wraz z liczebnością w poszczególnych przedziałach wiekowych.....	17
Tabela 4. Oszacowanie rocznej wielkości populacji aktualnie leczonej przy pomocy adalimumabu	19
Tabela 5. Populacja docelowa w horyzoncie od 1 stycznia 2015 do końca grudnia 2019 roku	20
Tabela 6. Populacja leczona w horyzoncie od 1 czerwca 2014 do końca maja 2019 roku	21
Tabela 7. Średnia wielkość populacji docelowej w horyzoncie czasowym analizy ...	22
Tabela 8. Średnia wielkość populacji leczonej* w horyzoncie czasowym analizy.....	22
Tabela 9. Struktura populacji leczonej w horyzoncie czasowym	23
Tabela 10. Udział poszczególnych leków w leczeniu MIZS w horyzoncie analizy (styczeń 2015 r. – grudzień 2019 r.) w sytuacji gdy nie zostanie wydana decyzja refundacyjna.....	25
Tabela 11. Udział ADA w leczeniu MIZS w horyzoncie analizy (styczeń 2015 r. – grudzień 2019 r.) w sytuacji gdy zostanie wydana decyzja refundacyjna .	25
Tabela 12. Udział ETN w leczeniu MIZS w horyzoncie analizy (styczeń 2015 r. – grudzień 2019 r.) w sytuacji gdy zostanie wydana decyzja refundacyjna .	25
Tabela 13. Liczebność populacji leczonej ADA w sytuacji braku wydania decyzji refundacyjnej	27
Tabela 14. Liczebność populacji leczonej ETN w sytuacji braku wydania decyzji refundacyjnej	27
Tabela 15. Liczebność populacji leczonej ADA w sytuacji wydania decyzji refundacyjnej	28
Tabela 16. Liczebność populacji leczonej ETN w sytuacji wydania decyzji refundacyjnej	28
Tabela 17. Dawkowanie technologii medycznych w populacji docelowej w zależności od wieku chorego.....	31

Tabela 18. Masa ciała, wzrost oraz powierzchnia ciała dzieci w poszczególnych przedziałach wiekowych	32
Tabela 19. Wartości korekty dla średniej masy ciała i wzrostu chorych na MIZS	33
Tabela 20. Masa ciała, wzrost oraz powierzchnia ciała dzieci w poszczególnych przedziałach wiekowych przy uwzględnieniu korekty	33
Tabela 21. Średnia wielkość dawki ADA przyjmowanej przez chorych w zależności od ich wieku	33
Tabela 22. Średnia wielkość dawki ETN przyjmowana przez chorych w zależności od ich wieku	34
Tabela 23. Średnia wielkość rzeczywiście zużywanej dawki ADA i ETN w procesie leczenia	35
Tabela 24. Cena hurtowa brutto za opakowanie i za mg leku Humira® (adalimumab) w latach 2014 – 2019.....	35
Tabela 25. Roczny koszt adalimumabu oraz koszt jednej dawki leku	35
Tabela 26. Koszt opakowania leku Humira® (adalimumab) w latach 2014 – 2019 przy uwzględnieniu RSS.....	36
Tabela 27. Roczny koszt adalimumabu oraz koszt jednej dawki leku przy uwzględnieniu RSS	36
Tabela 28. Cena hurtowa brutto za poszczególne opakowania leku Enbrel® w latach 2014 - 2019.....	37
Tabela 29. Wazona cena hurtowa brutto za mg etanerceptu w latach 2014 - 2019 .	38
Tabela 30. Roczny koszt etanerceptu oraz koszt jednej dawki leku	38
Tabela 31. Koszt podania leków.....	39
Tabela 32. Całkowity koszt różniący oceniane technologie (przypadające na jednego chorego), związane z leczeniem chorych w analizowanym wskazaniu w perspektywie płatnika publicznego oraz perspektywie wspólnej	39
Tabela 33 Dane wejściowe uwzględniane w analizie wpływu na budżet.....	41
Tabela 34. Oszacowanie liczebność populacji chorych obecnie leczonych ADA lub ETN w rozważanym wskazaniu	42
Tabela 35. Aktualne wydatki w perspektywie płatnika publicznego oraz w perspektywie wspólnej (2013 r.).....	42

Tabela 36. Wydatki w scenariuszu „istniejącym” w perspektywie płatnika publicznego oraz perspektywie wspólnej (PLN) w horyzoncie czasowym analizy.....	43
Tabela 37. Wydatki w scenariuszu „istniejącym” w perspektywie płatnika publicznego oraz perspektywie wspólnej w horyzoncie czasowym analizy, wynikające z refundacji ceny leku Humira® (PLN)	44
Tabela 38. Wydatki w scenariuszu „nowym” z uwzględnieniem RSS w perspektywie płatnika publicznego oraz perspektywie wspólnej (PLN) w horyzoncie czasowym analizy.....	44
Tabela 39. Wydatki w scenariuszu „nowym” z uwzględnieniem RSS w perspektywie płatnika publicznego oraz perspektywie wspólnej w horyzoncie czasowym analizy, wynikające z refundacji ceny leku Humira® (PLN)	45
Tabela 40. Wydatki w scenariuszu „nowym” bez uwzględnienia RSS w perspektywie płatnika publicznego oraz perspektywie wspólnej (PLN) w horyzoncie czasowym analizy.....	45
Tabela 41. Wydatki w scenariuszu „nowym” bez uwzględnienia RSS w perspektywie płatnika publicznego oraz perspektywie wspólnej w horyzoncie czasowym analizy, wynikające z refundacji ceny leku Humira® (PLN).....	45
Tabela 42. Koszt inkrementalny związany z decyzją o refundacji adalimumabu w populacji docelowej, z perspektywy płatnika publicznego oraz perspektywy wspólnej (PLN)	46
Tabela 43. Koszt inkrementalny dla płatnika związany z decyzją refundacyjną w populacji docelowej, z perspektywy płatnika publicznego oraz perspektywy wspólnej, wynikający z refundacji ceny leku Humira® (PLN).....	47
Tabela 44. Koszt inkrementalny związany z decyzją o refundacji adalimumabu w populacji docelowej, z perspektywy płatnika publicznego oraz perspektywy wspólnej (PLN)	48
Tabela 45. Koszt inkrementalny dla płatnika związany z decyzją refundacyjną w populacji docelowej, z perspektywy płatnika publicznego oraz	

perspektywy wspólnej, wynikający z refundacji ceny leku Humira® (PLN)	49
Tabela 46. Aspekty społeczne i etyczne	52
Tabela 47. Wzrost i masa ciała dzieci zależna od wieku na podstawie <i>Odgen 2004</i> i <i>Gawęda 2010</i>	58
Tabela 48. <i>Program lekowy leczenia młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 06, M 08)</i>	59

9. Spis rysunków

Rysunek 1. Możliwe scenariusze brane pod uwagę w analizie wpływu na budżet ...	13
Rysunek 2. Struktura wiekowa chorych na MIZS aktualnie leczonych	16
Rysunek 3. Prognoza wielkości populacji docelowej	19
Rysunek 4. Koszt inkrementalny ponoszony przez płatnika, związany z decyzją refundacyjną, w perspektywie płatnika publicznego oraz perspektywie wspólnej (mln PLN)	47
Rysunek 5. Koszt inkrementalny ponoszony przez płatnika, związany z decyzją refundacyjną, wynikający z refundacji ceny leku Humira® (PLN)	48
Rysunek 6. Koszt inkrementalny ponoszony przez płatnika, związany z decyzją refundacyjną, w perspektywie płatnika publicznego oraz perspektywie wspólnej (mln PLN)	49
Rysunek 7. Koszt inkrementalny ponoszony przez płatnika, związany z decyzją refundacyjną, wynikający z refundacji ceny leku Humira® (PLN)	50

10. Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Wytyczne Oceny Technologii Medycznych stanowiące załącznik do Zarządzenia Nr 1/2010 Prezesa AOTM z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej*
2. Agencja Oceny Technologii Medycznych, Analiza weryfikacyjna: Nr: AOTM-OT-4351-25/2012 „*Leczenie ciężkiej łuszczycy plackowatej adalimumabem ICD-10: L. 40.0*”
3. Binowski G., Rusek M., Ankiewicz K., *Humira[®] (adalimumab) w leczeniu młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów – Analiza ekonomiczna*, Warszawa 2013
4. Charakterystyka Produktu Leczniczego Enbrel[®]
5. Charakterystyka Produktu Leczniczego Humira[®]
6. Dane dostarczone przez Zamawiającego
7. Gawęda J., *Rejestr pacjentów w reumatologii – roczne doświadczenia*, Sopot 2010
8. XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX, *Humira[®] (adalimumab) w leczeniu młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów – Analiza kliniczna*, Warszawa 2013
9. Komunikat Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego dla lekarzy i pacjentów dot. kwalifikacji do programów lekowych w chorobach reumatycznych poza opisem programów, Wrocław 16 sierpnia 2012, <http://www.rynekzdrowia.pl/Serwis-Reumatologia/Komunikat-PTR-o-kwalifikacji-do-leczenia-pozza-opisem-pogramow-lekowych,122496,1011.html> (*Protokół Nr 42 z posiedzenia Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych dnia 1 sierpnia 2012 roku*, http://www.nfz.gov.pl/new/art/4477/protokol_nr_42.pdf (data dostępu: 26.05.2013r.)

10. Narodowy Fundusz Zdrowia, *Wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii (styczeń 2012 - sierpień 2013), Wartość refundacji cen leków według kodów EAN (styczeń 2012 – sierpień 2013)*; (data dostępu: 9.12.2013) <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=5798>)
11. Narodowy Fundusz Zdrowia, Informator o umowach <http://www.nfz.gov.pl/new/?katnr=3&dzialnr=19&artnr=1483>, data dostępu (02.09.2013)
12. Narodowy Fundusz Zdrowia, Uchwała Nr 4/2013/II Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 15 marca 2013 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2012 r.
13. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 lutego 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2014 r.
14. Odgen C., *Mean Body Weight, Height, and Body Mass Index, United States 1960–2002*, Vital and Health Statistics 2004, Number 347, October 27
15. Plan finansowy NFZ na 2013 r. stanowiący załącznik do zarządzenia nr 64/2012/DEF Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 17 października 2012 r. w sprawie zmiany planu finansowego Narodowego Funduszu Zdrowia na 2013 rok
16. Portal internetowy Pediatrics, *przelicznik powierzchni ciała chorego na podstawie masy ciała i wzrostu*, (data dostępu 10.09.2013 r.) <http://www-users.med.cornell.edu/~spon/picu/calc/bsacalc.htm>
17. Protokół Nr 57 Z posiedzenia Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych dnia 23 października 2013 roku, http://www.nfz.gov.pl/new/art/4477/protokol_nr_57.pdf (data dostępu: 09.12.2013)
18. Protokoły posiedzenia Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych nr 41-57 (data dostępu 09.12.2013 r.); <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=18&artnr=4477>
19. 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

20. Sprawozdanie z działalności NFZ za 2012 rok
21. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2011 Nr 122, poz. 696 z późn. zm.)
22. Zarządzenie nr 78/2013/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 13 grudnia 2013 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenia szpitalnie w zakresie programy zdrowotne (lekowe)
23. Żuber Z., *Etanercept treatment in juvenile idiopathic arthritis: The Polish registry*, Med Sci Monit 2011; 17(12): SR35-42
24. Żuber Z., *Długoterminowa ocena bezpieczeństwa i skuteczności leczenia biologicznego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów – prezentacja polskiego rejestru elektronicznego*, Reumatologia 2011; 49, 1: 10–15