



IGNORANTIA NOCET

MabThera[®] (rytuksymab)
w indukcji remisji u dorosłych chorych
z ziarniniakowatością z zapaleniem wielonaczyniowym
(GPA) lub mikroskopowym zapaleniem
wielonaczyniowym (MPA)

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia
Wersja 1.0

Wykonawca:

MAHTA Sp. z o.o.
ul. Rejtana 17/5
02 - 516 Warszawa
Tel. 22 542 41 54
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:

Roche Sp. z o. o.

Warszawa, 23 grudnia 2014 r.



MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-516
ul. Adeusza Rejtana 17

zarejestrowana w Sądzie
Rejonowym dla m.st. Warszawy,
X Wydział Gospodarczy
Krajowego Rejestru Sądowego

KRS 0000331173
N P 521-352-90-98
REGON 141874221

Kapitał zakładowy
5 000,00 PLN
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego
mBank
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊕ Koncepcja analizy; ⊕ Kontrola jakości;
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊕ Zdefiniowanie populacji; ⊕ Oszacowanie wielkości populacji docelowej; ⊕ Opracowanie możliwych scenariuszy; ⊕ Ocena kosztów; ⊕ Aspekty etyczne i społeczne; ⊕ Opracowanie możliwych scenariuszy; ⊕ Wnioski końcowe
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊕ Zdefiniowanie populacji; ⊕ Ocena kosztów

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 Roche Sp. z o.o., która finansowała pracę. Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	5
Streszczenie	6
1. Cel analizy wpływu na system ochrony zdrowia.....	12
2. Analiza wpływu na budżet	12
2.1. Metodyka analizy	12
2.2. Horyzont czasowy	13
2.3. Perspektywa	14
2.4. Scenariusze porównywane	14
2.5. Populacja.....	16
2.5.1. Populacja obejmująca wszystkich chorych, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana	16
2.5.2. Populacja docelowa, wskazana we wniosku.....	24
2.5.3. Populacja, w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana	28
2.5.4. Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją	33
2.5.5. Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją	37
2.6. Analiza kosztów	37
2.6.1. Koszt leków	40
2.6.2. Koszt podania	51
2.6.3. Koszt BSC	52
2.6.4. Koszt diagnostyki i monitorowania	53
2.6.5. Koszt hospitalizacji	56
2.6.6. Całkowity koszt różniący	58
2.6.7. Podsumowanie kosztów	58

2.7. Podsumowanie danych wejściowych	62
2.8. Wydatki budżetowe w horyzoncie analizy	63
2.8.1. Aktualne wydatki budżetowe	63
2.8.2. Prognozowane wydatki budżetowe w perspektywie płatnika publicznego	64
2.8.3. Prognozowane wydatki budżetowe w perspektywie wspólnej.....	69
3. Analiza wrażliwości.....	74
4. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych.....	88
5. Aspekty etyczne i społeczne	88
6. Założenia i ograniczenia	90
7. Podsumowanie i wnioski końcowe.....	91
8. Załączniki.....	94
8.1. Uzasadnienie kwalifikacji do obecnie istniejącej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej	94
8.2. Kryteria włączenia i wykluczenia chorych w projekcie programu lekowego, uwzględniającym technologię wnioskowaną	94
8.3. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	96
9. Spis tabel	99
10. Spis rysunków.....	101
11. Bibliografia	102

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
AOS	ambulatoryjna opieka specjalistyczna
BSC	ang. <i>best supportive care</i> - najlepsze leczenie wspomagające
BVAS	ang. <i>Birmingham Vasculitis Activity Score</i> – punktacja aktywności zapalenia naczyń według <i>Birmingham</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CLL	ang. <i>chronic lymphocytic leukemia</i> – przewlekła białaczka limfatyczna
CYC	cyklofosfamid
DLBCL	ang. <i>diffuse large B+cell lymphoma</i> – chłoniak rozlany z dużych komórek B
EKG	elektrokardiografia
GPA	ang. <i>granulomatosis with polyangiitis</i> – ziarniniakowość z zapaleniem wielonaczyniowym
GUS	Główny Urząd Statystyczny
i.v.	łac. <i>intra vene</i> - dożylnie
m.c.	masa ciała
MPA	ang. <i>microscopic polyangiitis</i> – mikroskopowe zapalenie wielonaczyniowe
MZ	Minister Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OB	odczyn Biernackiego
OS	ang. <i>overall survival</i> – czas przeżycia całkowitego
p.c.	powierzchnia ciała
p.o.	łac. <i>per os</i> - doustnie
■	■
RTG	rentgenografia
RTX	rytuksymab
SMR	ang. <i>Standardized Mortality Ratio</i> – standaryzowany współczynnik zgonów
SZP	leczenie szpitalne
TK	tomografia komputerowa
WHO	ang. <i>World Health Organisation</i> – Światowa Organizacja Zdrowia

Streszczenie

CEL I ZAKRES

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych MabThera® (rytuksymabu) w leczeniu dorosłych chorych z ziarniniakowością z zapaleniem wielonaczyniowym (GPA) lub mikroskopowym zapaleniem wielonaczyniowym (MPA), finansowanego w *Wykazie leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej leki dostępne w ramach programu lekowego *Leczenie aktywnej postaci ziarniniakowości z zapaleniem naczyń (GPA) i mikroskopowego zapalenia naczyń (MPA) przy wykorzystaniu substancji czynnej rytuksymab (ICD-10 M31.3 ziarniniakowość Wegenera, M31.8 inne określone martwicze choroby naczyń krwionośnych)*, zwanego dalej *Programem lekowym*.

Dokument składa się z analizy wpływu na budżet, analizy wpływu na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz zestawienia aspektów etycznych i społecznych.

METODYKA

Analizę wpływu na budżet wykonano z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej obejmującej perspektywę płatnika publicznego i świadczeniobiorcy. Przyjęto 2-letni horyzont czasowy, obejmujący okres od września 2015 do sierpnia 2017 roku (dalej okres od września 2015 do sierpnia 2016 określono jako I rok oraz okres od września 2016 do sierpnia 2017 roku jako II rok horyzontu czasowego).

Populację docelową dla technologii wnioskowanej stanowią chorzy z ziarniniakowością z zapaleniem wielonaczyniowym (Wegenera) (GPA – ang. *granulomatosis with polyangiitis*) lub mikroskopowym zapaleniem wielonaczyniowym (MPA – ang. *microscopic polyangiitis*), spełniający następujące kryteria:

- ⊕ postać choroby uogólniona lub ciężka, czyli przebiegająca z zagrożeniem funkcji zajętych narządów (tj. nerek, układu nerwowego, płuc, serca, przewodu pokarmowego) lub z zagrożeniem życia;
 - ⊕ wysoka aktywność choroby;
 - ⊕ nieskuteczność lub udokumentowane przeciwwskazania do standardowej terapii indukującej remisję.
-

Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie danych pochodzących z: publikacji zawierających dane epidemiologiczne, badania ankietowego wykonanego w 18 ośrodkach zajmujących się leczeniem GPA i MPA oraz danych od Zamawiającego.

W analizie wpływu na budżet rozpatrywano dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. Scenariusz istniejący obrazuje sytuację obecną, w której rytuksymab nie jest refundowany z budżetu płatnika publicznego w analizowanym wskazaniu w ramach *Wykazu leków refundowanych*. Może być finansowany jedynie w ramach leczenia szpitalnego – Jednorodnej Grupy Pacjentów, kod grupy D55 (ziarniniaki, choroby płuc alergiczne i z autoimmunizacji) według Zarządzenia Prezesa NFZ 89/2013/DSOZ z dnia 19 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne. W scenariuszu tym, w leczeniu chorych z ziarniniakowością z zapaleniem wielonaczyniowym (Wegenera) lub mikroskopowym zapaleniem wielonaczyniowym stosowany jest jednak głównie cyklofosfamid. Analiza zagranicznych wytycznych (*The British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology 2014*, *National Health Service – Nottingham University Hospitals NHS Trust 2013*, *The Japanese Circulation Society 2011* oraz *European League Against Rheumatism 2009*) i publikacji polskich specjalistów (m.in. E. Wiatr, W. Tłustołowicz, J. Matuszkiewicz-Rowińska) pozwala wnioskować, że w indukcji remisji standardem postępowania jest cyklofosfamid (CYC) wraz z glikokortykosteroidami (GKS), stosowany także w indukcji kolejnych remisji. Terapie inne niż cyklofosfamid i rytuksymab (RTX), czyli mykofenolan mofetylu (MMF), metotreksat (MTX), immunoglobuliny i inne wymieniane w odnalezionych dokumentach wskazywane są w leczeniu chorych, kiedy aktywność choroby jest niska. W scenariuszu prognozowanym (nowym) analizowano sytuację, w której rytuksymab stosowany w leczeniu chorych z ziarniniakowością z zapaleniem wielonaczyniowym (Wegenera) lub mikroskopowym zapaleniem wielonaczyniowym będzie finansowany ze środków publicznych w ramach *Wykazu leków refundowanych* w kategorii dostępności lek dostępny w programie lekowym.

██
██
██

████████████████████ Przyjęto ponadto, że udział w rynku poszczególnych komparatorów zmieni się proporcjonalnie do ich obecnego udziału w rynku.

Całkowite koszty z (wynikające z kosztów różniących leczenia), wyznaczono na podstawie następujących kategorii kosztowych:

- ⊕ koszt leków podawanych w pierwszej i w kolejnych liniach leczenia;
- ⊕ koszt podania leku;
- ⊕ koszt optymalnego leczenia wspomagającego (BSC);
- ⊕ koszt diagnostyki (w tym kwalifikacji do *Programu lekowego*), monitorowania i oceny skuteczności leczenia;
- ⊕ koszt hospitalizacji.

Koszty wynikające z zastosowania poszczególnych schematów postępowania terapeutycznego przyjęto na podstawie wyników przeprowadzonej *Analizy ekonomicznej*.

Koszty jednostkowe technologii wnioskowanej przyjęto na podstawie *Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 19 grudnia 2014 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2015 roku*.

Wydatki płatnika publicznego (i łączne wydatki płatnika publicznego i pacjentów) określono w sytuacji braku finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w uwzględnianym wskazaniu w *Wykazie leków refundowanych*, to jest w przypadku utrzymania obecnej sytuacji na rynku (scenariusz istniejący), a także po uwzględnieniu zakładanego sposobu refundowania technologii wnioskowanej (scenariusz nowy). Finalnie wyznaczono inkrementalne wydatki płatnika publicznego (oraz płatnika publicznego i pacjentów), czyli różnicę pomiędzy scenariuszem prognozowanym (nowym) a scenariuszem istniejącym. Dla każdego ze scenariuszy rozpatrywano 3 alternatywne warianty: najbardziej prawdopodobny, minimalny oraz maksymalny.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

W ramach analizy przeprowadzono analizę wrażliwości zakładającą zmienność: rozpowszechnienia stosowania technologii wnioskowanej w I i w II roku refundacji, odsetka chorych kontynuujących leczenie CYC pomimo braku odpowiedzi w scenariuszu istniejącym wśród chorych z populacji docelowej (poza nowozdiagnozowanymi), odsetka chorych leczonych CYC wśród chorych z GPA i MPA, odsetka chorych z GPA i MPA z postacią ciężką lub uogólnioną oraz parametrów testowanych w ramach analizy ekonomicznej.

WYNIKI

[Redacted text block]

Wydatki inkrementalne w perspektywie płatnika publicznego

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wydatki inkrementalne w perspektywie wspólnej

[Redacted text block]

[Redacted text block]

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

W niniejszej pracy dążono do dokonania oceny wpływu na system ochrony zdrowia w Polsce decyzji o zakwalifikowaniu leku MabThera[®] (rytuksymabu) w *Wykazie leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej leki dostępne w ramach programu lekowego *Leczenie aktywnej postaci ziarniniakowości z zapaleniem naczyń (GPA) i mikroskopowego zapalenia naczyń (MPA) przy wykorzystaniu substancji czynnej rytuksymab (ICD-10 M31.3 ziarniniakowość Wegenera, M31.8 inne określone martwicze choroby naczyń krwionośnych)*.

Wzrost wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej, w stosunku do wydatków ponoszonych obecnie spowodowany jest wyższym kosztem terapii technologią wnioskowaną, niż koszty terapii aktualnie stosowanych w Polsce. Podkreślić jednak należy, że finansowanie rytuksymabu w *Wykazie leków*

refundowanych w kategorii dostępności refundacyjnej leki dostępne w ramach programu lekowego przyczyni się do zwiększenia spektrum terapeutycznego w leczeniu chorych z ziarniniakowością z zapaleniem wielonaczyniowym (Wegenera) lub mikroskopowym zapaleniem wielonaczyniowym 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 sytuacji chorych. Obecnie jest potrzeba refundacji leku MabThera[®], ponieważ nieliczni chorzy są leczeni RTX w ramach JGP D55 (zgodnie z danymi od Zamawiającego 15 chorych). Jednak wycena grupy nie pozwala na finansowanie tego leczenia i dlatego stosują je tylko chorzy w stanie wymagającym takiej terapii (jako ostateczność). Wobec tego refundacja leku zwiększy dostępność leczenia. Jest to korzystne zwłaszcza dlatego, iż technologia medyczna przyczyni się do poprawy jakości życia chorych oraz wydłużenia czasu przeżycia całkowitego i czasu życia w remisji. Poza tym koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego jakością uzyskany przy zastosowaniu RTX zamiast CYC są niższe od obowiązującego obecnie progu opłacalności (ustalonego na poziomie 119 577PLN), co wskazuje na opłacalność stosowania RTX.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text]

[Redacted text]

1. Cel analizy wpływu na system ochrony zdrowia

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Mabthera[®] (rytuksymabu) w leczeniu dorosłych chorych z ziarniniakowością z zapaleniem wielonaczyniowym (GPA) lub mikroskopowym zapaleniem wielonaczyniowym (MPA), finansowanego w *Wykazie leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej leki dostępne w ramach programu lekowego *Leczenie aktywnej postaci ziarniniakowości z zapaleniem naczyń (GPA) i mikroskopowego zapalenia naczyń (MPA) przy wykorzystaniu substancji czynnej rytuksymab (ICD-10 M31.3 ziarniniakowość Wegenera, M31.8 inne określone martwicze choroby naczyń krwionośnych)*, zwanego dalej *Programem lekowym*.

Ponadto, w ramach niniejszej analizy oceniano etyczne oraz społeczne konsekwencje podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Mabthera[®] (rytuksymabu) w przedstawionym wskazaniu, w *Wykazie leków refundowanych*.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch części – niniejszego dokumentu oraz arkusza kalkulacyjnego wykonanego w programie MS Excel 2013, umożliwiającego obliczenie prognozowanych wydatków płatnika w zależności od przyjętych założeń.

2. Analiza wpływu na budżet

2.1. Metodyka analizy

1. Zdefiniowano populację docelową dla technologii wnioskowanej na podstawie odnalezionych źródeł danych: publikacji zawierających dane epidemiologiczne [14, 16, 42, 46, 12], badania ankietowego wykonanego w 18 ośrodkach oraz danych od Zamawiającego [7].
 2. Przeprowadzono prognozę liczebności populacji w kolejnych latach horyzontu czasowego, począwszy od stycznia 2015 roku.
-

3. Oszacowano rozpowszechnienie technologii medycznych stosowanych w populacji docelowej oraz przeprowadzono prognozę rozpowszechnienia interwencji po podjęciu pozytywnej decyzji refundacyjnej dla tej interwencji.
4. Na podstawie wyników przeprowadzonej analizy ekonomicznej oszacowano koszty terapii technologii wnioskowanej oraz pozostałych opcji terapeutycznych (cyklofosamid, najlepsze leczenie wspomagające).
5. Obliczono przewidywane wydatki płatnika oraz łączne wydatki płatnika i pacjentów w populacji docelowej, w latach ujętych w horyzoncie czasowym analizy dla scenariusza istniejącego, czyli w przypadku braku finansowania w *Wykazie leków refundowanych* technologii wnioskowanej ze środków publicznych.
6. Obliczono przewidywane wydatki płatnika oraz łączne wydatki płatnika i pacjentów w populacji docelowej w horyzoncie czasowym analizy dla scenariusza nowego, czyli w przypadku podjęcia przez płatnika pozytywnej decyzji o finansowaniu technologii wnioskowanej ze środków publicznych w *Wykazie leków refundowanych*.
7. Obliczono wydatki inkrementalne, czyli różnicę pomiędzy wydatkami w scenariuszu nowym, a wydatkami w scenariuszu istniejącym. W tym przypadku, wydatki inkrementalne przyjmują wartości wyższe od zera oznacza to dodatkowe obciążenia finansowe związane z podjęciem pozytywnej decyzji refundacyjnej.
8. W niniejszym dokumencie wyniki oraz wartości parametrów podawano najczęściej z dokładnością do dwóch miejsc po przecinku, natomiast obliczenia wykonano na wartościach bez zaokrągleń (w celu uzyskania bardziej dokładnych wyników).
9. Przeprowadzono analizę wrażliwości dla oszacowania populacji docelowej oraz kluczowych parametrów uwzględnianych w niniejszej analizie.

2.2. Horyzont czasowy

Zgodnie z *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) oraz Rozporządzeniem 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 (zwanym dalej *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*), horyzont czasowy analizy wpływu na budżet powinien obejmować okres do momentu ustalenia się stanu równowagi oraz co najmniej pierwsze 2 lata od daty rozpoczęcia finansowania danej technologii medycznej ze środków publicznych [1, 34].

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy, obejmujący okres od września 2015 roku do sierpnia 2017 roku. Uzasadnieniem przyjęcia takiego horyzontu czasowego jest fakt, iż rytuksymab jest znaną substancją stosowaną obecnie w innych wskazaniach, jak również w analizowanym wskazaniu (u nielicznych chorych) w ramach leczenia szpitalnego – Jednorodnej Grupy Pacjentów, kod grupy D55 (ziarniniaki, choroby płuc alergiczne i z autoimmunizacji), w związku z czym jego stabilizacja na rynku nastąpi zapewne w okresie 2 lat.

Dodatkowo, zgodnie z *Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. Nr 122, poz. 696, dalej zwana *Ustawą o refundacji*) [44], pierwsza decyzja refundacyjna wydawana jest na 2 lata, co potwierdza zasadność przyjętego horyzontu czasowego analizy.

2.3. Perspektywa

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy wpływu na budżet, analiza została przeprowadzona w dwóch wariantach:

- ⊕ z perspektywy podmiotu zobowiązanego 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 [44])
- ⊕ oraz dodatkowo z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (tj. pacjenta) [34].

2.4. Scenariusze porównywane

W analizie wpływu na budżet rozważano dwa scenariusze: istniejący oraz scenariusz nowy. Scenariusz istniejący obrazuje sytuację obecną, w której technologia wnioskowana nie jest refundowana w omawianym wskazaniu bezpośrednio z budżetu płatnika publicznego (na

podstawie *Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 19 grudnia 2014 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2015 roku*, zwanego dalej *Obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [20]). Finansowana może być natomiast z budżetu płatnika publicznego w ramach leczenia szpitalnego – Jednorodne Grupy Pacjentów, kod grupy D55 (ziarniniaki, choroby płuc alergiczne i z autoimmunizacji). W ramach grupy JGP finansowana jest jednak u nielicznych chorych, ze względu na to, iż wycena grupy nie pozwala na finansowanie leku.

W scenariuszu nowym przyjęto sytuację, w której technologia wnioskowana jest refundowana w leczeniu dorosłych chorych z ziarniniakowością z zapaleniem wielonaczyniowym (GPA) lub mikroskopowym zapaleniem wielonaczyniowym (MPA) w ramach programu lekowego *Leczenie aktywnej postaci ziarniniakowości z zapaleniem naczyń (GPA) i mikroskopowego zapalenia naczyń (MPA) przy wykorzystaniu substancji czynnej rytuksymab (ICD-10 M31.3 ziarniniakowość Wegenera, M31.8 inne określone martwicze choroby naczyń krwionośnych)*. W analizie uwzględniono finansowanie tej technologii medycznej w istniejącej grupie limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w załączniku (rozdział 8.1.).

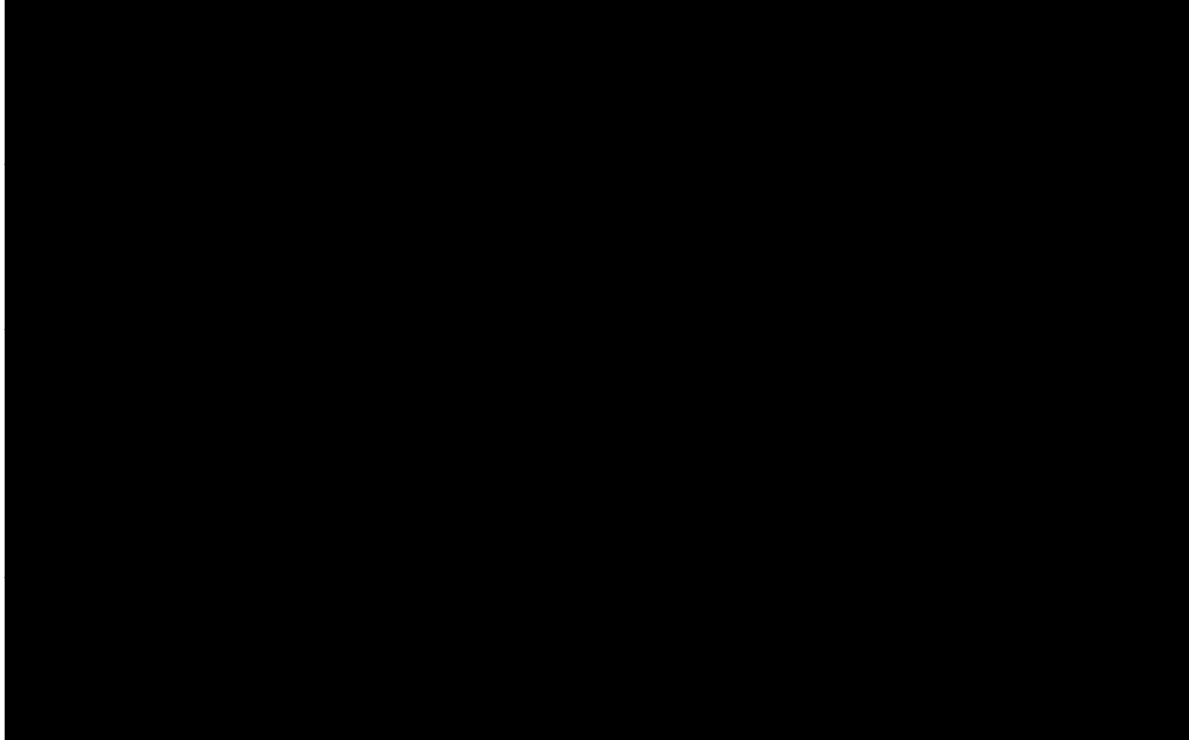
Dla każdego ze scenariuszy przyjęto 3 możliwe warianty, zależne od szacowanej na kolejne lata, wielkości populacji docelowej. Wpływ na budżet płatnika, wyznaczony został jako różnica pomiędzy tymi scenariuszami.

[REDACTED]

Analizowane scenariusze (istniejący, nowy), [REDACTED] oraz ich warianty (minimalny, prawdopodobny, maksymalny) przedstawiono na poniższym schemacie.

Rysunek 1.

Możliwe scenariusze brane pod uwagę w analizie wpływu na budżet



2.5. Populacja

2.5.1. Populacja obejmująca wszystkich chorych, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana

Populację badaną w analizie wpływu na budżet stanowią chorzy, u których oceniania technologia może być zastosowana [1]. Zgodnie z *Charakterystyką Produktu Leczniczego Mabthera[®]* [6], rytuksymab wskazany jest w leczeniu:

1. Chłoniaków nieziarnicznych (NHL).

Produkt Mabthera[®] jest wskazany w leczeniu wcześniej nieleczonych chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w III i IV stopniu klinicznego zaawansowania w skojarzeniu z chemioterapią.

Produkt Mabthera[®] jest wskazany w leczeniu podtrzymującym chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne.

Produkt Mabthera® w monoterapii jest wskazany w leczeniu chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w III i IV stopniu klinicznego zaawansowania w przypadku oporności na chemioterapię lub w przypadku drugiej lub kolejnej wznowy po chemioterapii.

Produkt Mabthera® jest wskazany w leczeniu chorych na chłoniaki nieziarnicze rozlane z dużych komórek B, z dodatnim antygenem CD20, w skojarzeniu z chemioterapią według schematu CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon).

2. Przewlekłej białaczki limfocytowej (PBL).

Produkt Mabthera® w skojarzeniu z chemioterapią jest wskazany u chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową w leczeniu wcześniej nieleczonych chorych oraz u chorych opornych na leczenie lub z nawrotem choroby. Dostępna jest ograniczona ilość danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania u pacjentów uprzednio leczonych przeciwciałami monoklonalnymi, w tym produktem Mabthera®, lub u pacjentów wcześniej opornych na leczenie produktem Mabthera® w skojarzeniu z chemioterapią.

3. Reumatoidalnego zapalenia stawów.

Produkt Mabthera® w skojarzeniu z metotreksatem jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężkim, aktywnym reumatoidalnym zapaleniem stawów, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie lub nietolerancję innych leków modyfikujących proces zapalny, w tym jednego lub kilku inhibitorów czynnika martwicy nowotworów.

Wykazano, że podawanie produktu Mabthera® w skojarzeniu z metotreksatem wywiera, potwierdzony w ocenie radiologicznej, hamujący wpływ na postęp uszkodzenia stawów oraz poprawia sprawność fizyczną.

4. Ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń i mikroskopowego zapalenia naczyń.

Produkt Mabthera® w skojarzeniu z glikokortykosteroidami jest wskazany do indukcji remisji u dorosłych pacjentów z ciężką, aktywną ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń (Wegenera) (ang. *granulomatosis with polyangiitis*, GPA) i mikroskopowym zapaleniem naczyń (ang. *microscopic polyangiitis*, MPA) [6].

NIEZIARNICZY CHŁONIAK GRUDKOWY

Oszacowanie rocznej liczebności chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe, u których uzyskano odpowiedź na I linię leczenia indukcyjnego i u których można zastosować leczenie rytuksymabem w ramach terapii podtrzymującej, określono w oparciu o polskie dane epidemiologiczne (dane z raportów Centrum Onkologii (Krajowy Rejestr Nowotworów)) oraz na podstawie opinii ekspertów (wyniki badania ankietowego) zamieszczonych w *Analizie wpływu na system ochrony zdrowia do zlecenia 039/2014* [2].

Na podstawie Centrum Onkologii w 2012 roku w Polsce na nieziarniczego chłoniaka grudkowego zachorowały 352 osoby, w tym 216 kobiet oraz 136 mężczyzn (współczynnik standaryzowany dla zachorowań wyniósł odpowiednio 0,7 i 0,5 / 100 000). W tym samym roku z powodu nieziarniczego chłoniaka grudkowego zmarło w Polsce 115 osób, w tym 52 kobiety i 63 mężczyzn (współczynnik standaryzowany dla zgonów wyniósł odpowiednio 0,1 i 0,2 / 100 000).

Tabela 1.
Liczba nowych zachorowań na chłoniaki nieziarnicze grudkowe (kod C82 wg ICD-10) w 2012 r. w Polsce

ICD-10	Nazwa rozpoznania	Liczba kobiet	Liczba mężczyzn	Łączna liczba chorych
C82	Nieziarniczy chłoniak grudkowy	216	136	352

Źródło: opracowanie własne

Populacja chorych z chłoniakiem grudkowym, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne I linii jest mniejsza niż liczba nowych przypadków chłoniaka grudkowego w Polsce.

Na podstawie *Analizy wpływu na system ochrony zdrowia do zlecenia 039/2014* uwzględniono, iż średnio 67,8% nowo zdiagnozowanych pacjentów z nieziarniczym chłoniakiem grudkowym rozpoczyna terapię indukcyjną I linii, w tym średnio 4,6% chorych rozpoczyna leczenie w ramach badania klinicznego. Jak wynika z ankiety, część ośrodków klinicznych w Polsce nie bierze udziału w badaniach klinicznych lub jedynie znikomy odsetek chorych kwalifikowanych jest do udziału w badaniu klinicznym, jednak w przypadku niektórych ośrodków odsetek chorych biorących udział w badaniach klinicznych dochodzi do 10% wszystkich leczonych, dlatego w analizie nie oceniono wpływu skrajnych wartości tego parametru na wyniki. Oceniono, iż w skali całego kraju mało prawdopodobne jest

wystąpienie wartości skrajnych parametru, a zwłaszcza wartości minimalnej tj. braku uczestnictwa części pacjentów w badaniach klinicznych [2].

W odniesieniu do liczby chorych z rozpoznaniem chłoniak nieziarniczny – leczenie podtrzymujące po I linii terapii indukcyjnej przyjęto oszacowanie przeprowadzone w *Analizie wpływu na system ochrony zdrowia do zlecenia 039/2014* na podstawie danych epidemiologicznych oraz opinii eksperckich roczna liczebność populacji wynosi 180-212 chorych [2].

Oszacowania dotyczące rocznej liczebności populacji mogącej zastosować rytuksymab w ramach terapii podtrzymującej co najmniej II linii terapeutycznej oparto natomiast na danych przedstawionych w raporcie AOTM nr.AOTM-OT-0447. Autorzy ocenianego w raporcie AOTM opracowania szacują wielkość tej populacji na podstawie szczegółowych danych udostępnionych przez Podmiot odpowiedzialny po konsultacji z Konsultantem krajowym w dziedzinie hematologii, Panem prof. dr hab. n. med. Wiesławem Jędrzejczakiem: „Zgodnie z prognozami w 2011 r. zostanie zdiagnozowanych około 360 nowych przypadków chłoniaków grudkowych. U ok. 220 chorych po I linii terapii indukcyjnej wystąpi nawrót choroby. W ok. 50 przypadkach będzie stosowana obserwacja (tzw. strategia *watch & wait*). Z pozostałych 170 osób, około 60 (35,3%) chorych będzie otrzymywać II linię terapii indukcyjnej bez lub z rytuksymabem w ramach badań klinicznych, a pozostałych 110 (64,7%) w ramach Terapeutycznego Programu Zdrowotnego. Z tej grupy u około 20 (18,2%) osób nastąpi progresja choroby, a 90 (81,8%) chorych otrzyma leczenie podtrzymujące po II linii terapii indukcyjnej bez lub z rytuksymabem: 75 (83,3%) pacjentów w ramach programu, a pozostałych 15 (16,7%) w ramach badań klinicznych” [24]. Uwzględniono oszacowania zamieszczone w raporcie AOTM-OT-0447 dla roku 2013, zgodnie z którymi szacowana wielkość populacji chorych z chłoniakami grudkowymi kwalifikująca się do leczenia podtrzymującego po II linii terapii indukcyjnej wynosi od 62 do 123 chorych.

Natomiast w odniesieniu do liczby pacjentów z chłoniakiem grudkowym opornym na leczenie lub po wznowie przyjęto oszacowanie jednego z ekspertów klinicznych zamieszczone w raporcie AOTM-OT-0449 mówiące, że rocznie w Polsce z powodu wznowy leczonych jest 400 pacjentów z chłoniakiem grudkowym [26].

CHŁONIAK NIEZIARNICZY ROZLANY Z DUŻYCH KOMÓREK B

W odniesieniu do chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek B, z dodatnim antygenem CD20 na podstawie Centrum Onkologii szacuje się, że w 2012 roku w Polsce na

chłoniaki nieziarnicze rozlane (w tym DLBCL ang. *diffuse large B+cell lymphoma* – chłoniak rozlany z dużych komórek B) zachorowało łącznie 1 671 osób [28].

Zachorowalność na chłoniaki złośliwe w Polsce szacuje się na 5 000-7 500 nowych przypadków rocznie. Najczęściej występującą postacią chłoniaka u dorosłych w Europie jest chłoniak z dużych komórek B. Zachorowalność na chłoniaka złośliwego w Polsce wynosi około 16/100 000 mieszkańców [47]. W tabeli poniżej zestawiono liczbę nowych zachorowań na chłoniaki nieziarnicze rozlane w 2012 roku, w Polsce na podstawie danych z Centrum Onkologii [28]

Tabela 2.
Liczba nowych zachorowań na chłoniaki nieziarnicze rozlane (kod C83 wg ICD-10) w 2012 r. w Polsce

ICD-10	Nazwa rozpoznania	Liczba kobiet	Liczba mężczyzn	Łączna liczba chorych
C83	Chłoniaki nieziarnicze rozlane	889	782	1 671

Źródło: opracowanie własne

Dane dotyczące rocznej liczebności populacji chorych na chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek B odnaleziono w raporcie AOTM -OT-0448 [25]. Według niepublikowanych danych Polskiej Grupy Badawczej Chłoniaków, udostępnionych przez Podmiot odpowiedzialny w Polsce liczba nowozdiagnozowanych chorych na chłoniaka nieziarniczego wynosi około 6 200 nowych przypadków w skali roku. Według danych Polskiej Grupy Badawczej Chłoniaków, chłoniak rozlany z dużych komórek B stanowi 21% wszystkich nowych rozpoznań chłoniaków. Według danych udostępnionych przez Podmiot odpowiedzialny, około 10% spośród nowozdiagnozowanych chorych na chłoniaki nieziarnicze rozlane włączonych zostaje do badań klinicznych. W wariantie podstawowym ocenianej w raporcie AOTM-OT-0448 analizy przyjęto liczbę chorych, którzy będą się kwalifikować do leczenia w ramach programu od 1 171 osób w pierwszym roku do 1 234 w 3 roku [25].

PRZEWLEKŁA BIAŁACZKA LIMFOCYTOWA

Pomimo, że białaczka limfocytowa to choroba łagodna, to jednak tylko u około 30% chorych obserwuje się długie, nawet 10-20 - letnie przeżycie, zwykle bez leczenia. U pozostałych chorych białaczka wykazuje od początku agresywny przebieg lub wczesną progresję po zastosowaniu terapii. Ocenia się, że około 1/3 chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową

wymaga leczenia w chwili rozpoznania, 1/3 po dłuższym okresie obserwacji, natomiast pozostali pacjenci w okresie Rai 0-II lub Bineta A lub B nie wymagają terapii [39].

Dane NFZ wskazują, że liczba pacjentów z rozpoznaniem przewlekłej białaczki limfocytowej B-komórkowej w Polsce w 2008, 2009 i 2010 roku wyniosła odpowiednio 1 942, 1 403 oraz 1 226 osób. Można zatem przewidywać, iż w kolejnych latach populacja ta nie będzie nie mniejsza niż około 1 000 osób [29].

Według danych z raportów Centrum Onkologii w 2012 roku na białaczkę limfatyczną (w tym przewlekłą białaczkę limfocytową) zachorowało 1 659 osób [28]. W tabeli poniżej zamieszczono zestawienie liczby nowych zachorowań na białaczkę limfatyczną w 2012 roku w Polsce.

Tabela 3.
Liczba nowych zachorowań na białaczkę limfatyczną (kod C91 wg ICD-10) w 2012 r. w Polsce

ICD-10	Nazwa rozpoznania	Liczba kobiet	Liczba mężczyzn	Łączna liczba chorych
C91	Białaczka limfatyczna	691	968	1 659

Źródło: opracowanie własne

Zgodnie z opinią eksperta zawartą w raporcie AOTM-OT-0448 terapii rytuksymabem będzie wymagało „32% pacjentów z CLL (czyli nieco ponad 2 000 zachorowań rocznie)” [25].

REUMATOIDALNE ZAPALENIE STAWÓW

Rozpowszechnienie reumatoidalnego zapalenia stawów w populacji ogólnej szacuje się na 0,3-1,5% (w Europie w populacji dorosłych 0,8%), najczęściej przyjmuje się chorobowość na poziomie 1,0%. Liczba pacjentów w Polsce z rozpoznaniem RZS szacowana jest na około 130-180 tys. (opinia eksperta na podstawie raportu NFZ). Zachorowalność na RZS wynosi 40 na 100 tys. nowych przypadków [31].

Na podstawie innego źródła informacji ocenia się, iż reumatoidalne zapalenie stawów jest przewlekłą zapalną chorobą stawów dotyczącą według ostatnich szacunków 136 tys. Polaków (0,5% populacji). Tradycyjne leki modyfikujące przebieg choroby (metotreksat, leflunomid, cyklosporyna, sulfasalazyna), stosowane w monoterapii lub w skojarzeniu, pozwalają na uzyskanie zadawalającej poprawy (co najmniej niska aktywność choroby) u

70% chorych. Około 30% wymaga dodania do nich (lub zastąpienia ich w przypadku działań niepożądanych) tzw. leków biologicznych, w tym rytuksymabu [37].

Przyjmując, że zachorowalność na RZS wynosi 40 na 100 tys. mieszkańców można oszacować liczbę nowych zachorowań na poziomie 15,4 tys. osób rocznie (populacja Polski 38,496 mln), z czego 4,6 tys. może się zakwalifikować do leczenia lekami biologicznymi, w tym rytuksymabem.

ZIARNINIAKOWATOŚĆ Z ZAPALENIEM NACZYŃ I MIKROSKOPOWE ZAPALENIE NACZYŃ (GPA i MPA)

Ponad 80% osób z **GPA** stanowi rasa biała [42]. Choroba ta występuje tak samo często u kobiet i u mężczyzn (w niektórych badaniach zwracano uwagę na niewielką dominację liczebną płci męskiej) [16, 46]. Według różnych publikacji częstość występowania GPA w Europie wynosi na podstawie publikacji *Lembicz 2014* [14] 25-70/mln, natomiast na podstawie publikacji *Wiatr 2013* [46] 24 – 157/mln (Francja 24/mln, Niemcy ok. 42 – 58/mln, Norwegia 95/mln, Wlk. Brytania 109/mln, Szwecja 157/mln), natomiast zapadalność 2 – 10/mln/rok (np. Niemcy 10/mln/rok, Wlk. Brytania 8,5/mln/rok) [14, 16, 42, 46]. W Polsce roczną zapadalność szacuje się na 4,9/mln w populacji ogólnej (5,8/mln wśród dorosłych, a 1/mln wśród osób poniżej 18. roku życia) [12]. Nie odnaleziono danych dotyczących chorobowości w Polsce. Częstość występowania GPA i MPA różni się pod względem geograficznym [35]. Zanotowano też większą częstość zachorowania na GPA i MPA w krajach o zimnym klimacie [35]. Ze względu na brak danych dla Polski w analizie uwzględniono chorobowość wskazaną dla Niemiec ze względu na sąsiedztwo tego kraju z Polską oraz zbliżoną szerokość geograficzną tego kraju z Polską. Według danych Głównego Urzędu Statystycznego [9] populacja Polski powyżej 19 r.ż. wynosi ok. 30,6 mln osób, a więc można oszacować, że w Polsce na GPA choruje ok. 1 285– 1 775 osób¹ (dorosłych).

Chorobowość **MPA** na terenie Europy dochodzi do 65/mln, a zapadalność 3 – 11/mln/rok (8/mln w Wielkiej Brytanii) [42, 46]. Nie odnaleziono danych epidemiologicznych dla Polski, można jednak przypuszczać, że są one podobne do pozostałych krajów europejskich. Według danych Głównego Urzędu Statystycznego [9] populacja Polski powyżej 19 r.ż.

¹ 3,6 x 42 = 1 285; 30,6 x 58 = 1 775

wynosi ok. 30,6 mln osób, a więc można oszacować, że w Polsce na MPA choruje do 1 989 osób². Zazwyczaj na MPA chorują osoby po 40. roku życia [46].

Podane szacunkowe wielkości populacji uwzględniają wszystkich dorosłych chorych z GPA lub MPA (bez względu na aktywność choroby, czy inne parametry). Uwzględniając fakt, że populacja określona w *Charakterystyce Produktu Leczniczego Mabthera®* [6] obejmuje jedynie osoby z ciężką postacią choroby o wysokiej aktywności, zastosowanie rytuksymabu jest możliwe w znacznie mniejszej populacji. [REDACTED]

W poniższej tabeli przedstawiono łączną roczną liczebność chorych, u których rytuksymab może być zastosowany. Większość z nich stanowią chorzy z reumatoidalnym zapaleniem stawów lub białaczką limfatyczną (oszacowanie wielkości tej populacji jest tylko szacunkowe, najprawdopodobniej zawyżone i opiera się wyłącznie na odnalezionych rekomendacjach i stanowiskach AOTM). W przypadku chłoniaka grudkowego (łącznie we wszystkich wskazaniach) populacja również może być zawyżona, gdyż wielu chorych leczonych w danym roku rytuksymabem w ramach terapii indukcyjnej I linii będzie również leczonych w ramach terapii podtrzymującej I linii (oraz odpowiednio w przypadku II linii terapii indukcyjnej i podtrzymującej). Wobec tego wydaje się właściwe uwzględnienie jedynie pacjentów leczonych w ramach terapii indukcyjnej.

Tabela 4.
Roczna liczebność populacji, w której rytuksymab może zostać zastosowany

Rozpoznanie	Roczna liczebność populacji	Źródło
Chłoniak grudkowy - terapia indukcyjna I linii	239	Dane KRN dla 2012 roku oraz dane od Zamawiającego [28, 7, 2]

² 30,6 x 65 = 1 989

Rozpoznanie	Roczna liczebność populacji	Źródło
Chłoniak grudkowy - leczenie podtrzymujące po I linii terapii indukcyjnej	180-212	<i>Analizie wpływu na system ochrony zdrowia do zlecenia 039/2014 [2]</i>
Chłoniak grudkowy - leczenie podtrzymujące po II linii terapii indukcyjnej	62-123	Oszacowania dla 2013 roku zamieszczone w raporcie AOTM-OT-0447 Leczenie chłoniaków nieziarnicznych przy wykorzystaniu produktu leczniczego Mabthera (rytuksymab) - leczenie podtrzymujące po co najmniej II linii terapii indukcyjnej u dorosłych chorych na chłoniaki grudkowe Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej [24]
Chłoniak grudkowy - oporność lub wznowa po leczeniu	400	Raport AOTM-OT-0449 [26]
Chłoniaki nieziarniczne rozlane z dużych komórek B	1171-1234	Raport AOTM-OT-0448 [25]
Przewlekła białaczka limfocytowa	2000	Raport AOTM-OT-0448 [25]
Reumatoidalne zapalenie stawów	4600	Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 13/4/2010 dnia 15 lutego 2010 r. w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów przy wykorzystaniu produktu leczniczego tocilizumab (RoActemra) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia”, jako świadczenia gwarantowanego [37]
Ziarniniakowość z zapaleniem naczyń i mikroskopowe zapalenie naczyń	2 292-2 635	<i>Interna Szczeklika [42], Wiatr 2013 [46], Lembicz 2014 [14], GUS [9], Dane od Zamawiającego [7]</i>
Łącznie		10 944 - 11 443

Źródło: opracowanie własne

2.5.2. Populacja docelowa, wskazana we wniosku

Populację docelową dla rytuksymabu (zgodną z wnioskiem refundacyjnym i projektem programu lekowego załączonego do wniosku), stanowią dorośli chorzy z ziarniniakowością z zapaleniem wielonaczyniowym (Wegenera) (GPA – ang. *granulomatosis with polyangiitis*) lub mikroskopowym zapaleniem wielonaczyniowym (MPA – ang. *microscopic polyangiitis*), spełniający następujące kryteria:

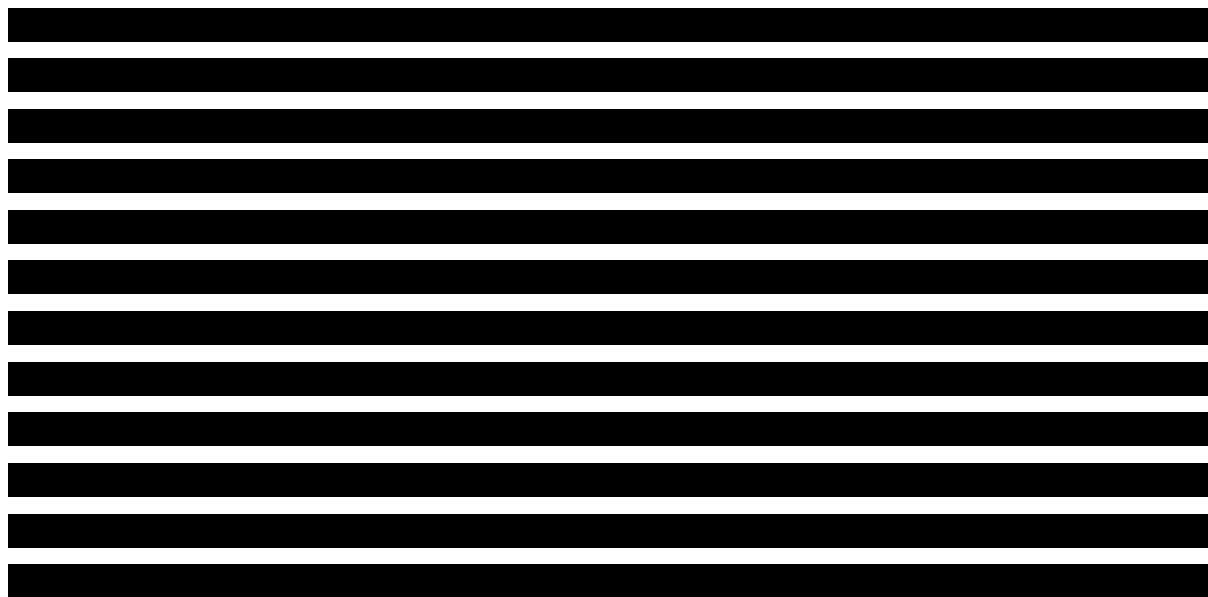
- ⊕ postać choroby uogólniona lub ciężka, czyli przebiegająca z zagrożeniem funkcji zajętych narządów (tj. nerek, układu nerwowego, płuc, serca, przewodu pokarmowego) lub z zagrożeniem życia;
- ⊕ wysoka aktywność choroby;
- ⊕ nieskuteczność lub udokumentowane przeciwwskazania do standardowej terapii indukującej remisję.

Zgodnie z opisem wskazanym w rozdziale 2.5.1 w Polsce na GPA choruje ok. 1 285– 1 775 osób³ (dorosłych) oraz do 1 989 osób⁴ chorych na MPA.

Podane szacunkowe wielkości populacji uwzględniają wszystkich dorosłych chorych z GPA lub MPA (bez względu na aktywność choroby, czy inne parametry). Uwzględniając fakt, że populacja określona we wniosku refundacyjnym obejmuje jedynie osoby z uogólnioną lub ciężką postacią choroby o wysokiej aktywności, u których standardowe leczenie jest nieskuteczne lub przeciwwskazane, zastosowanie rytuksymabu jest możliwe w znacznie mniejszej populacji. [REDACTED]

³ 3,6 x 42 = 1 285; 30,6 x 58 = 1 775

⁴ 30,6 x 65 = 1 989



W tabeli poniżej przedstawiono oszacowania populacji docelowej w kolejnych latach i w wariantach prawdopodobnym, minimalnym i maksymalnym analizy.

Tabela 5.
Oszacowanie populacji docelowej wskazanej we wniosku

Źródło: opracowanie własne

W niniejszej analizie w celu dokładniejszego oszacowania kosztów generowanych przez chorych w scenariuszu istniejącym i nowym, oszacowaną populację docelową podzielono na chorych nowozdiagnozowanych⁵, którzy nie odpowiadają na leczenie CYC (chorzy z nieskutecznością zdefiniowaną w *Programie lekowym*) oraz na chorych nieodpowiadających na leczenia CYC⁶ (chorzy z nieskutecznością zdefiniowaną w *Programie lekowym*) poza nowozdiagnozowanymi, dalej nazywanych nawrotowymi. Na podstawie zamieszczonej

⁵ Chorzy u których wcześniej nie prowadzono terapii, zostali zdiagnozowani i nie odpowiedzieli na indukcję CYC, wobec czego kwalifikują się do leczenia RTX.

⁶ Chorzy, u których już wcześniej prowadzono leczenie CYC, ale doszło u nich do nawrotu choroby i konieczna jest kolejna terapia indukcyjna (stosują po raz kolejny CYC i nie odpowiadają na terapię CYC).

powyżej zachorowalności (w rozdziale 2.5.1) na GPA i MPA (GPA - 5,8/ mln w populacji dorosłych oraz MPA - 3-11/mln/rok) oszacowano odsetek chorych nowozdiagnozowanych wśród chorych z GPA i MPA (11,13%). Na podstawie oszacowanego odsetka wyznaczono chorych nowozdiagnozowanych z nieskutecznością wśród populacji docelowej wskazanej we wniosku. W poniższych tabelach przedstawiono chorych nowozdiagnozowanych z nieskutecznością oraz nawrotowych.

Tabela 6.
Oszacowanie populacji docelowej wskazanej we wniosku (chorzy nowozdiagnozowani z nieskutecznością leczenia CYC)

Źródło: opracowanie własne

Tabela 7.
Oszacowanie populacji docelowej wskazanej we wniosku (chorzy nawrotowi)

Źródło: opracowanie własne

Uwzględniając powyższe dane, GPA i MPA można uznać za choroby rzadkie, zgodnie z definicją przyjętą w Unii Europejskiej, która mówi, że choroba rzadka to taka, która występuje nie częściej niż u 5 na 10 000 osób (500/mln) oraz taka, w której nie została dotąd zarejestrowana satysfakcjonująca metoda diagnostyki, profilaktyki lub leczenia tego schorzenia [15]. Rytuksymab jest jednak wskazany w leczeniu także innych chorób i stosowany jest powszechnie. Z tego powodu finansowanie leczenia GPA i MPA nie będzie się wiązało z wyższymi kosztami terapii jednostkowej, ponieważ populacja docelowa dla rytuksymabu (obejmująca wszystkie zarejestrowane wskazania) jest znacznie większa.

2.5.3. Populacja, w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana

Obecnie produkt MabThera® jest refundowany w Polsce ze środków publicznych w ramach dwóch programów lekowych „Leczenie chłoniaków złośliwych” (załącznik B.12 *Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych*) oraz „Leczenie

reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym” (załącznik B33. *Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych*), a także w ramach katalogu chemioterapii we wskazaniach określonych w załączniku C.51 do *Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* i wydawany świadczeniobiorcy bezpłatnie. W tabeli poniżej przedstawiono rozpoznania według ICD-10, w których rituksymab jest refundowany w ramach katalogu chemioterapii.

Tabela 8.
Rozpoznanie według ICD-10, w których rituksymab jest refundowany w ramach katalogu chemioterapii (załącznik C.51 do *Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [20])

Nazwa substancji czynnej	Kod ICD-10	Nazwa ICD-10
Rytuksymab	C81.0	Choroba Hodgkina, przewaga limfocytów
	C85	Inne i nieokreślone postacie chłoniaków nieziarnicznych
	C85.0	Mięsak limfatyczny
	C85.1	Chłoniak z komórek B, nieokreślony
	C85.7	Inne określone postacie chłoniaka nieziarniczego
	C85.9	Chłoniak nieziarniczny, nieokreślony
	C88	Złośliwe choroby immunoproliferacyjne
	C88.0	Makroglobulinemia Waldenstroma
	C88.1	Choroba łańcuchowa ciężkich alfa
	C88.2	Choroba łańcuchowa ciężkich gamma
	C88.3	Choroba immunoproliferacyjna jelita cienkiego
	C88.7	Inne złośliwe choroby immunoproliferacyjne
	C88.9	Złośliwe choroby immunoproliferacyjne, nieokreślone
	C91	Białaczka limfatyczna
	C91.0	Ostra białaczka limfoblastyczna
C91.1	Przewlekła białaczka limfocytowa	

Nazwa substancji czynnej	Kod ICD-10	Nazwa ICD-10
	C91.2	Podostra białaczka limfocytowa
	C91.3	Białaczka prolimfocytarna
	C91.4	Białaczka włochatokomórkowa (hairy-cell)
	C91.5	Białaczka dorosłych z komórek T
	C91.7	Inna białaczka limfatyczna
	C91.9	Białaczka limfatyczna, nieokreślona

Źródło: opracowanie własne

Rytuksymab finansowany ze środków publicznych w ramach Wykazu leków stosowanych w chemioterapii

W tabeli poniżej zestawiono liczbę nowych zachorowań w 2012 roku w Polsce na podstawie danych z raportów Centrum Onkologii we wskazaniach, w których MabThera® (rytuksymab) jest finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach katalogu chemioterapii (załącznik C.51 *Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [20]). Należy zaznaczyć, że część pacjentów z wymienionym w załączniku C.51 rozpoznaniem może nie mieć wskazań do stosowania rytuksymabu, dlatego populacja pacjentów, w której rytuksymab jest obecnie stosowany, będzie niższa niż liczba nowych przypadków z określonym rozpoznaniem (może też być wyższa niż liczba nowych przypadków ze względu na to, iż chorzy mogą kontynuować leczenie).

Tabela 9.
Liczba nowych zachorowań w 2012 roku w Polsce we wskazaniach, w których rytuksymab jest refundowany w ramach katalogu chemioterapii

ICD-10	Nazwa rozpoznania	Liczba nowych przypadków u kobiet	Liczba nowych przypadków u mężczyzn	Łączna liczba nowych przypadków
C81	Chroba Hodgkina	367	361	728
C85	Inne i nieokreślone postaci chłoniaków niezłośliwych	361	379	740
C88	Złośliwe choroby immunoproliferacyjne	28	28	56
C91	Białaczka Limfatyczna	691	968	1659
Łącznie		1447	1736	3183

Źródło: opracowanie własne

W odniesieniu do rozpoznania „choroba Hodgkina” podpunkt C81.0 (choroba Hodgkina, przewaga limfocytów) nie odnaleziono danych mówiących o liczbie pacjentów poddanych leczeniu rytuksymabem w ramach rozpoznania C81.0, w ramach chemioterapii. Zgodnie z *Obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu leków refundowanych z dnia 23 kwietnia 2014 r. w sprawie wykazu leków refundowanych, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2014 r.*, rytuksymab był finansowany w ramach katalogu chemioterapii w następujących rozpoznaniach według kodu ICD 10: C84, C84.0, C84.1, C84.2, C84.3, C84.4, C84.5, C85, C85.0, C85.1, C85, C85.0, C85.1, C85.7, C85.9, C88, C88.0, C88.1, C88.2, C88.3, C88.7, C88.9, C91, C91.1, C91.2, C91.3, C91.4, C91.5, C91.7 i C91.9, czyli rytuksymab nie był finansowany w ramach chemioterapii, w rozpoznaniu C81.0. Na podstawie Rekomendacji nr 19/2012 Prezesa AOTM z dnia 28 maja 2012 r., na podstawie dostępnych danych liczbowych Departamentu Gospodarki Lekowej Narodowego Funduszu Zdrowia w 2010 r. terapia rytuksymabem w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego świadczenia chemioterapii niestandardowej, według kodu ICD-10: C81 (wraz ze wszystkimi podpunktami) objęła 12 pacjentów, w roku 2011 r. 6 pacjentów [30]. Założono zatem, że średnio 9 pacjentów będzie leczonych rocznie w ramach C.81.

W odniesieniu do „innych i nieokreślonych postaci chłoniaków nieziarnicznych” zgodnie z danymi NFZ, do leczenia chłoniaków złośliwych zgodnie z kodem C85 (wraz z podpunktami), zamieszczonymi w raporcie AOTM-OT-0451, w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii rocznie kwalifikowanych było 258-418 pacjentów w latach 2009-2011. Dodatkowo, część pacjentów otrzymywała rytuksymab w ramach programu „Leczenia chłoniaków złośliwych” – 14-62 pacjentów rocznie w latach 2009-2011. Oprócz tego jeden pacjent w 2009 roku otrzymał rytuksymab w ramach programu „Program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej” [27].

W odniesieniu do chorób złośliwych immunoproliferacyjnych nie odnaleziono danych mówiących o liczbie pacjentów poddanych leczeniu rytuksymabem [2]. Na podstawie danych KRN z 2012 roku ustalono, że liczba pacjentów nowo zdiagnozowanych z rozpoznaniem C88 wynosi 56 i tą liczbę przyjęto, jako roczną liczebność populacji, u której stosuje się obecnie rytuksymab [28].

W przypadku białaczki limfatycznej przyjęto, jak w rozdziale powyżej, dane przedstawione przez eksperta zawarte w raporcie AOTM-OT-0449 mówiące, że terapii rytuksymabem

będzie wymagało „32% pacjentów z CLL (przewlekła białaczka limfatyczna, ang. *chronic lymphocytic leukemia*) (czyli nieco ponad 2000 zachorowań rocznie)” [26].

Rytuksymab finansowany ze środków publicznych w ramach programów lekowych

Reumatoidalne zapalenie stawów i młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów

Reumatoidalne zapalenie stawów jest rozpoznawane u osób powyżej 16 roku życia. Dotyczy 0,8%-2% ogólnej populacji, a roczna zachorowalność wynosi 60-80 przypadków/100 tys. mieszkańców. Kobiety chorują 2-4 razy częściej niż mężczyźni. Szczyt zachorowań przypada na okres między 30 a 50 rokiem życia. W Polsce reumatoidalne zapalenie stawów jest przyczyną niepełnosprawności i/lub inwalidztwa około 400 tysięcy osób [48].

Zgodnie z szacunkami przedstawionymi przez Podmiot odpowiedzialny docelową liczbę chorych leczonych w ramach programu w 2011 r. oszacowano na 2 943 (chorzy kontynuujący terapię z 2010 r. i rozpoczynający leczenie w 2011 r.). Przyjmując utrzymanie się udziału rytuksymabu wśród innych leków biologicznych w programie lekowym na poziomie – 21,2%, daje to liczbę 623 pacjentów, którzy zostaną podani terapii rytuksymabem w ramach programu rocznie [38].

Chłoniaki złośliwe

Zachorowalność na chłoniaki złośliwe w Polsce szacuje się na 5 500 – 7 500 nowych przypadków rocznie. Ryzyko zachorowania wzrasta wraz z wiekiem. Najczęściej występującą postacią chłoniaka u dorosłych w Europie jest chłoniak z dużych komórek B. Zachorowalność na chłoniaka złośliwego w Polsce wynosi 16/100 tys. mieszkańców, częściej zapadają mężczyźni niż kobiety (1,5-1,7:1) [47].

Zgodnie z danymi NFZ, do leczenia chłoniaków złośliwych zgodnie z kodem C82 i C83 w ramach programu „Leczenie chłoniaków złośliwych” rocznie kwalifikowanych jest ok. 1 370-1 800 pacjentów począwszy od 2009 roku [25].

Ze względu na brak refundacji rytuksymabu we wnioskowanym wskazaniu w ramach *Wykazu leków refundowanych*, populacja stosująca rytusymab we wskazaniu GPA i MPA jest niewielka. Zgodnie z danymi od Zamawiającego wynosi ona 15 chorych leczonych w ramach JGP D55 [7].

W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie szacowanej rocznej liczby chorych, u których rytuksymab jest obecnie stosowany.

Tabela 10.
Roczna liczebność populacji, w której rytuksymab jest obecnie stosowany

Rozpoznanie	Roczna liczebność populacji	Źródło
Chroba Hodgkina	9	Rekomendacja nr 19/2012 Prezesa AOTM z dnia 28 maja 2012 r. [30]
Inne i nieokreślone postacię chłoniaków nieziarnicznych	272-480	Dane NFZ [27]
Złośliwe choroby immunoproliferacyjne	56	Dane KRN za 2012 [28]
Białaczka Limfatyczna	2 000	Opinia eksperta zamieszczona z raporcie AOTM-OT-0448 [25]
Reumatoidalne zapalenie stawów i młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów	623	Szacunki przedstawione przez Podmiot odpowiedzialny zamieszczone w Stanowisku Rady Konsultacyjnej nr 94/2011 z dnia 7 listopada 2011 r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych/zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczenia gwarantowanego "Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów przy wykorzystaniu produktu leczniczego rituximab (Mabthera)" [38]
Chłoniaki złośliwe	1 370-1 800	Dane NFZ. Leczenie chłoniaków nieziarnicznych przy wykorzystaniu produktu leczniczego MabThera (rytuksymab) - leczenie chorych na chłoniaka nieziarnicznego rozlanego z dużych komórek B z dodatnim antygenem CD20 przy zastosowaniu produktu leczniczego Mabthera (rytuksymab) w skojarzeniu z chemioterapią według schematu CHOP Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej [25]
Ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń i mikroskopowe zapalenie naczyń	■	Dane od Zamawiającego [7]
Łącznie		■


Źródło: opracowanie własne

2.5.4. Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją

Kryteria kwalifikacji chorych do leczenia w nowym *Programie lekowym Leczenia aktywnej postaci ziarniniakowości z zapaleniem naczyń (GPA) i mikroskopowego zapalenia naczyń (MPA) przy wykorzystaniu substancji czynnej rytuksymab (ICD-10 M31.3 ziarniniakowość Wegenera, M31.8 inne określone martwicze choroby naczyń krwionośnych)*, w ramach którego finansowana może być technologia wnioskowana, wskazano w załączniku (8.2.). Na podstawie przedstawionych kryteriów włączenia chorych do nowego *Programu lekowego* wnioskować można, że populacja docelowa dla rytuksymabu (obejmująca zarejestrowane wskazanie leczenia dorosłych pacjentów z ciężką, aktywną ziarniniakowością z zapaleniem naczyń (Wegenera) i mikroskopowym zapaleniem naczyń, jak również obejmująca wszystkie zarejestrowane wskazania) jest większa.

Biorąc pod uwagę wskazane kryteria włączenia i wykluczenia chorych z nowego *Programu lekowego Leczenia aktywnej postaci ziarniniakowości z zapaleniem naczyń (GPA) i mikroskopowego zapalenia naczyń (MPA) przy wykorzystaniu substancji czynnej rytuksymab (ICD-10 M31.3 ziarniniakowość Wegenera, M31.8 inne określone martwicze choroby naczyń krwionośnych)*, na podstawie opinii ekspertów klinicznych oszacowano udziały w rynku technologii wnioskowanej w populacji docelowej w pierwszym i w drugim roku finansowania.

2.5.4.1. Udziały w rynku

Udziały w rynku technologii wnioskowanej i komparatorów określono na podstawie 

Standardową terapią indukującą remisję choroby w GPA lub MPA jest obecnie cyklofosfamid w skojarzeniu z glikokortykosteroidami. Nawroty choroby wymagają zastosowania od początku pełnej terapii indukującej, przy czym indukcję prowadzi się tak, jak poprzednio, czyli ponownie stosuje się cyklofosfamid wraz z glikokortykosteroidami. Terapią alternatywną dla rytuksymabu jest więc cyklofosfamid w skojarzeniu z glikokortykosteroidami.

Cyklofosfamid p.o. jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji (m.in. GPA) oraz we

wskazaniu pozarejestacyjnym obejmującym m.in. choroby autoimmunizacyjne (można przypuszczać, że zawiera się w tym wskazaniu MPA). Z kolei glikokortykosteroidy, takie jak prednizon czy metyloprednizolon także są finansowane ze środków publicznych w Polsce we wskazaniu m.in. choroby autoimmunizacyjne [20].

Cyklofosfamid i.v. oraz prednizolon mogą być finansowane w ramach leczenia szpitalnego – Jednorodne Grupy Pacjentów.

Na podstawie przedstawionej w powyższym rozdziale analizy stwierdzono, że potencjalnym komparatorem dla rytuksymabu w zdefiniowanej populacji docelowej, stanowiącym aktualną praktykę kliniczną oraz finansowanym w Polsce jest **cyklofosfamid p.o. lub i.v. w skojarzeniu z glikokortykosteroidami**.

W analizie uwzględniono również, iż część chorych z populacji docelowej, poza nowozdiagnozowanymi, w czasie braku odpowiedzi na leczenie CYC stosuje najlepsze leczenie wspomagające (BSC).

Udziały w scenariuszu istniejącym

[Redacted content]

W poniższych tabelach przedstawiono udziały poszczególnych technologii medycznych stosowanych w populacji docelowej (nowozdiagnozowanych z nieskutecznością oraz populację poza nowozdiagnozowanymi) w scenariuszu istniejącym.

Tabela 11.
Udziały w rynku technologii medycznych w scenariuszu istniejącym w populacji docelowej (nowozdiagnozowani z nieskutecznością)

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

Źródło: opracowanie własne

Tabela 12.

Udziały w rynku technologii medycznych w scenariuszu istniejącym w populacji docelowej (poza nowozdiagnozowanymi z nieskutecznością)

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

Źródło: opracowanie własne

Udziały w scenariuszu nowym

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

Uwzględniono, iż udział pozostałych opcji terapeutycznych zmniejszy się proporcjonalnie w stosunku do scenariusza istniejącego. W poniższych tabelach przedstawiono udziały poszczególnych technologii medycznych stosowanych w populacji docelowej (nowozdiagnozowanych z nieskutecznością oraz populację poza nowozdiagnozowanymi) w scenariuszu nowym.

Tabela 13.

Udziały w rynku technologii medycznych w scenariuszu nowym w populacji docelowej (nowozdiagnozowani z nieskutecznością)

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

Źródło: opracowanie własne

Tabela 14.

Udziały w rynku technologii medycznych w scenariuszu nowym w populacji docelowej (poza nowozdiagnozowanymi z nieskutecznością)

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

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

Źródło: opracowanie własne

2.5.4.2. Oszacowanie wielkości populacji chorych leczonych technologią wnioskowaną

Uwzględniając udziały w rynku (rozdział 2.5.4.1.) oraz wielkość populacji docelowej (rozdział 2.5.2.) oszacowano liczbę chorych leczonych technologią wnioskowaną. W poniższej tabeli przedstawiono liczbę chorych leczonych technologią wnioskowaną w pierwszym i drugim roku finansowania.

Tabela 15.
Oszacowanie liczby chorych leczonych technologią wnioskowaną

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

Źródło: opracowanie własne

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

W przypadku braku wydania pozytywnej decyzji dotyczącej refundacji rytuksymabu we wnioskowanej populacji, w *Wykazie leków refundowanych*, lek ten będzie stosowany analogicznie do sytuacji obecnej wskazanej w rozdziale 2.5.3.

2.6. Analiza kosztów

Kategorie kosztów zaczerpnięto z *Analizy ekonomicznej* [11]. Zauważyć tutaj należy, że wpływ na wynik końcowy, a więc na wartość wydatków inkrementalnych płatnika publicznego oraz wydatków inkrementalnych w perspektywie wspólnej, mają całkowite koszty różniące. Całkowite koszty różniące należy tutaj zdefiniować jako koszty występujące w ramach jednego ze scenariuszy, a więc różniące oceniane technologie medyczne.

W analizie, w celu oceny rzeczywistego obciążenia finansowego związanego z chorobą uwzględniono wszystkie istotne rodzaje kosztów (tj. koszty bezpośrednio medyczne). W tym celu rozważano uwzględnienie następujących kategorii kosztowych, jako potencjalnie najistotniejszych z punktu widzenia oceny opłacalności stosowania uwzględnianych technologii medycznych: koszt leków, koszt podania leków, koszt monitorowania i diagnostyki (w tym koszt kwalifikacji do *Programu lekowego*), koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszt najlepszego leczenia wspomagającego (ang. *best supportive care* – BSC), koszty hospitalizacji.

Po dokładnym przeanalizowaniu wyników *Analizy klinicznej* oraz przestudiowaniu aktualnej praktyki klinicznej leczenia (zwłaszcza *Programu lekowego*), w analizie z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej uwzględniono i oceniano następujące kategorie kosztów bezpośrednich medycznych:

- ⊕ koszt leków podawanych w pierwszej i w kolejnych liniach leczenia;
- ⊕ koszt podania leku;
- ⊕ koszt BSC;
- ⊕ koszt diagnostyki (w tym kwalifikacji do *Programu lekowego*), monitorowania i oceny skuteczności leczenia;
- ⊕ koszt hospitalizacji (podanie CYC i.v. oraz RTX w ramach JGP D55).

Wymienione kategorie kosztowe stanowią całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne.

W odniesieniu do bezpieczeństwa stosowania terapii w *Analizie klinicznej* wnioskowano o porównywalnym profilu bezpieczeństwa pomiędzy RTX i CYC. Na podstawie badania RAVE nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w częstości występowania zdarzeń w punktach końcowych: zdarzenia niepożądane ogółem oraz zdarzenia niepożądane w poszczególnych grupach nasilenia. Ponadto, w przypadku niektórych zdarzeń niepożądanych (np. leukopenia powyżej 2. stopnia nasilenia) zaobserwowano statystycznie mniejszą częstość występowania w ramieniu RTX niż CYC [8]. Na tej podstawie kosztu leczenia zdarzeń niepożądanych uznano za nieróżniące zaliczając je do kategorii kosztów wspólnych. Koszty te (jako koszty wspólne dla technologii wnioskowanej i komparatora) nie mają wpływu na wyniki analizy. Nie były zatem ostatecznie brane pod uwagę w obliczeniach. Jest to podejście konserwatywne.



Wycenę zasobów opieki zdrowotnej (kosztów jednostkowych) przeprowadzono na podstawie odpowiednich zarządzeń Prezesa NFZ oraz *Obwieszczenie MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [20, 49, 50, 51]. Cenę jednostkową rytuksymabu uzyskano z *Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych*.

Wycenę świadczeń rozliczanych przez NFZ na podstawie umów w rodzaju leczenie szpitalne (SZP) i ambulatoryjna opieka specjalistyczna (AOS) dokonano na podstawie *Informatora o umowach* [10]. Koszt punktu AOS oszacowano jako przeciętną cenę świadczenia⁷ w zakresie immunologii (kod produktu kontraktowanego 02.1080.001.02), natomiast jako koszt punktu SZP przyjęto cenę świadczenia choroby wewnętrzne – hospitalizacja (kod produktu kontraktowanego 03.4000.030.02). Wartości uwzględnione w analizie przedstawiono w tabeli poniżej:

Tabela 16.

Koszt punktu rozliczeniowego dla świadczeń realizowanych na podstawie umów w rodzaju leczenie szpitalne i ambulatoryjna opieka specjalistyczna

Rodzaj umowy	Nazwa produktu kontraktowanego	Kod produktu kontraktowanego	Cena produktu (PLN)
SZP	Choroby wewnętrzne – hospitalizacja	03.4000.030.02	52,00
AOS	Świadczenie w zakresie immunologii	02.1080.001.02	10,77

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Informatora o umowach* [10]

Koszty na chorego na rok oszacowano na podstawie modelu opisanego w *Analizie ekonomicznej* [11]. W obliczeniach uwzględniono dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa RTX oraz CYC przedstawione w *Analizie klinicznej* [8].

⁷ Przeciętny cenę punktu AOS wyznaczono jako sumaryczną wartość umów zawartych przez NFZ z losowo wybranymi z *Informatora o umowach* świadczeniodawcami, podzieloną przez całkowitą liczbę zakontraktowanych świadczeń.

W *Charakterystyce Produktów Leczniczych Endoxan[®] 1 g (i.v.) [5]* oraz *Endoxan[®] 50 mg (p.o.) [5, 4]* wskazane jest, że stężenia leku we krwi po podaniu dożylnym i doustnym są biorównoważne. Można by więc przypuszczać, że wpływ na chorego cyklofosfamidu w obydwu postaciach jest zbliżony. [REDACTED]

[REDACTED] Cyklofosfamid podawany dożylnie wydaje się być więc mniej toksyczny i jest preferowaną opcją terapeutyczną. W populacji chorych z zapaleniem naczyń związanym z ANCA badania kliniczne wskazują na porównywalną skuteczność obydwu postaci leku w indukcji remisji choroby. Natomiast częstość występowania zdarzeń niepożądanych (takich jak leukopenia czy zakażenia o ciężkim nasileniu) była znacznie niższa wśród chorych przyjmujących CYC i.v. W badaniach, w których nie stosowano leczenia podtrzymującego odnotowano także różnice w częstości nawrotów choroby po zakończeniu leczenia – nawrót choroby występował częściej wśród chorych stosujących dożylną postać leku. Jednak w badaniu, w których analizie poddano także stosowane leczenie podtrzymujące po wywołaniu indukcji remisji udowodniono, że częstość występowania zarówno indukcji remisji, jak i częstość nawrotów nie różnią się między CYC i.v i CYC p.o. [8]

2.6.1. Koszt leków

2.6.1.1. Dawkowanie leków

W analizie uwzględniono następujące substancje lecznicze: rytuksymab, cyklofosfamid p.o., cyklofosfamid i.v., metyloprednizon, prednizon oraz azatiopryna, które wybrano na podstawie

informacji z projektu *Programu lekowego* [23] oraz publikacji *Szczeklik 2012* [42], *Stone 2010* [28], *Lembicz 2014* [14]. Cyklofosfamid i.v. może być finansowany w ramach leczenia szpitalnego – Jednorodne Grupy Pacjentów, kod grupy D55 (ziarniniaki, choroby płuc alergiczne i z autoimmunizacji) wg Zarządzenia Prezesa NFZ 89/2013/DSOZ z dnia 19 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne [51]. W związku z powyższym koszt leku w perspektywie płatnika publicznego pokrywany jest przez koszty hospitalizacji.

Do obliczenia kosztu stosowania uwzględnianych technologii medycznych konieczne było wyznaczenie dawki leków. W poniższej tabeli przedstawiono dawkowanie uwzględnione w analizie.

Tabela 17.
Dawkowanie leków uwzględnionych w analizie

Substancja	Jednorazowa dawka leku	Jednostka	Częstość dawkowania w cyklu	Droga podania	Źródło
Rytuksymab	■	■	■	■	■
Cyklofosfamid	2	mg/kg m.c.	codziennie	p.o.	Projekt <i>Programu lekowego</i> [23]
Cyklofosfamid	0,75	mg/m ² p.c.	co 4 tygodnie	i.v.	Projekt <i>Programu lekowego</i> [23]
Metylprednizolon	1000	mg	3	i.v.	<i>Szczeklik 2012</i> [42]
Prednizon (w trakcie indukcji remisji)	Tygodnie 1-4: 80 Tygodnie 5-6: 40 Tygodnie 7-8: 30 Tygodnie 9-10: 20 Tygodnie 11-12: 15 Tygodnie 12-14: 10 Tygodnie 15-16: 7,5 Tygodnie 17-18: 5 Tygodnie 18-20: 2,5	mg	codziennie	p.o.	<i>Stone 2010</i> [40]
Prednizon (w trakcie podtrzymania remisji)	10	mg	codziennie	p.o.	<i>Lembicz 2014</i> [14]
Prednizon (w trakcie BSC)	22.23	mg	codziennie	p.o.	Założenie*

Substancja	Jednorazowa dawka leku	Jednostka	Częstość dawkowania w cyklu	Droga podania	Źródło
Azatiopryna	2	mg/kg	codziennie	p.o.	<i>Lembicz 2014</i> [14]

*uwzględniono średnią dzienną dawkę prednizonu z leczenia indukcyjnego

Źródło: opracowanie własne na podstawie projektu *Programu lekowego* [23], *Stone 2010* [40], *Lembicz 2014* [14]

RTX

Na podstawie projektu *Programu lekowego* [23] określono, że w ramieniu RTX podaje się rytuksymab w dawce 375 mg/m² powierzchni ciała we wlewie dożylnym w 1., 8., 15., i 22. dniu leczenia. Przed każdym wlewem rytuksymabu podawana jest premedykacja w postaci leku przeciwbólowego/przeciwgorączkowego (paracetamol) i przeciwhistaminowego (difenhydramina). Ponieważ podanie rytuksymabu wymaga hospitalizacji związanej z wykonaniem programu, w analizie przyjęto, że koszt premedykacji wchodzi w skład kosztu podania leku i nie określano dawkowania ani cen dla tych preparatów. Przed pierwszym wlewem rytuksymabu podawany jest metyloprednizolon w dawce 1 000 mg dziennie przez 2 dni. Dawkowanie metyloprednizolonu określono na podstawie publikacji *Lembicz 2014* [14]. W trakcie indukcji remisji oraz w podtrzymaniu remisji podawany jest także prednizon. Dawkowanie prednizonu (Tabela 17) w trakcie indukcji określono na podstawie załącznika do publikacji *Stone 2010* [40], a w trakcie podtrzymania remisji na podstawie publikacji *Lembicz 2014.a*

CYC p.o.

Na podstawie projektu *Programu lekowego* [23] określono, że w ramieniu CYC podaje się doustnie cyklofosfamid w dawce 2 mg/kg masy ciała na dobę przez 3-6 miesięcy. W analizie uwzględniono konserwatywnie, że cyklofosfamid jest stosowany przez 3 miesiące, po czym zastępowany jest azatiopryną (ten schemat leczenia jest zgodny z zastosowanym w badaniu *RAVE* w ramieniu komparatora [32]). Należy zwrócić uwagę, że koszt azatiopryny jest niższy od kosztu cyklofosfamidu, dlatego takie podejście powoduje obniżenie kosztu w ramieniu komparatora. Założenie to przyjęto ze względu na ograniczenie związane z kumulacją cyklofosfamidu (maksymalna skumulowana dawka cyklofosfamidu jaką można otrzymać wynosi ok. 20-30 gramów – patrz *Analiza ekonomiczna* [11]). Przed rozpoczęciem podawania cyklofosfamidu stosowany jest metyloprednizolon w dawce 1 000 mg dziennie przez 2 dni. Dawkowanie metyloprednizolonu określono na podstawie publikacji *Lembicz*

2014. W trakcie indukcji remisji oraz w podtrzymaniu remisji podawany jest także prednizon. Dawkowanie prednizonu (Tabela 17) w trakcie indukcji określono na podstawie załącznika do publikacji *Stone 2010* a w trakcie podtrzymania remisji na podstawie publikacji *Lembicz 2014*. W trakcie podtrzymania remisji podawana jest azatiopryna w dawce 2 mg/kg masy ciała na dobę. Dawkowanie azatiopryny określono na podstawie publikacji *Lembicz 2014*. Dawka ta była również stosowana w badaniu *RAVE*.

BSC

Chorzy z wysoką aktywnością choroby, którzy wyczerpali możliwość indukcji remisji za pomocą rytuksymabu i cyklofosfamidu otrzymują BSC. W ramach leków stosowanych w BSC uwzględniono wyłącznie prednizon, co jest założeniem konserwatywnym (patrz rozdział 2.6.3). Dawkę prednizonu wyznaczono jako średnią dawkę w leczeniu indukcyjnym.

Do wyznaczenia kosztów konieczne było przyjęcie założeń dotyczących powierzchni i masy ciała chorych. Przeciętny wiek chorych w badaniu *RAVE* wynosił 52,8 lat. Na podstawie publikacji *Odgen 2004* [21] przeciętna masa ciała mężczyzn w wieku 50-59 lat wynosi 88,8 kg natomiast kobiet w wieku 50-59 lat 76,9 kg. W analizie uwzględniono zatem średnią ważoną masę ciała 82,9 kg (przyjęto odsetek mężczyzn 0,508⁸ z badania *RAVE* [32]), przeciętna powierzchnia ciała wynosi 1,95 [41]. W poniższej tabeli przedstawiono zużycie leków wyrażone w miligramach w obu ramionach w przeliczeniu na cykl (cykl zgodnie z założeniem przyjętym w modelu analizy ekonomicznej ma długość pół roku).

Tabela 18.
Przeciętne zużycie leków na cykl (mg)

Cykl	Zużycie leków w cyklu (mg)	
	RTX	CYC
Indukcja remisji (6 miesięcy)	████████████████████ ████████████████████	Cyklofosfamid: 15147 mg, Azatiopryna: 15147 mg,

⁸ Uwzględniono zarówno chorych nawrotowych jak i nowozdiagnozowanych, ze względu na brak danych dotyczących płci dla populacji chorych nawrotowych.

Cykl	Zużycie leków w cyklu (mg)	
	RTX	CYC
	██████████	Metyloprednizolon: 2000 mg, Prednizon: 4060 mg
Podtrzymanie remisji (miesiące 1-6 po indukcji remisji)	██████████	Prednizon: 1826,25 mg, Azatiopryna: 30294 mg
Podtrzymanie remisji (miesiące 7-12)	██████████	Prednizon: 30274 mg, Azatiopryna: 30294 mg
Podtrzymanie remisji (miesiące 13-18)	██████████	Prednizon: 1826,25 mg, Azatiopryna: 30294 mg
Podtrzymanie remisji (miesiące 19-25)	██████████	Prednizon: 1826,25 mg, Azatiopryna: 30294 mg
BSC	██████████	Prednizon: 4060 mg

Źródło: opracowanie własne

2.6.1.2. Ceny leków

RYTUKSYMAB

Obecnie lek nie jest finansowany w analizowanym wskazaniu w ramach *Wykazu leków refundowanych*.

Rytuksymab finansowany jest obecnie w Polsce w ramach:

- ⊕ dwóch programów lekowych: w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym oraz w leczeniu chłoniaków złośliwych;
- ⊕ chemioterapii w wielu wskazaniach;
- ⊕ leczenia szpitalnego – Jednorodne Grupy Pacjentów, kod grupy D55 (ziarniniaki, choroby płuc alergiczne i z autoimmunizacji) [20, 51].

Wnioskowanym sposobem finansowania rytuksymabu jest *Program lekowy leczenia aktywnej postaci GPA i MPA przy wykorzystaniu substancji czynnej rytuksymab (ICD-10 M31.3, M31.8)*, którego projekt został załączony do wniosku. W analizie uwzględniono finansowanie leku w istniejącej grupie limitowej 1035.0 *Rituximabum*, zgodnie z

uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 8.1. Rozważono poziom odpłatności leku, zgodny z zapisami *Ustawy o refundacji*, tj. lek wydawany bezpłatnie [45].

[REDACTED]

Wartości poszczególnych cen leku prezentuje tabela poniżej (Tabela 19).

PREDNIZON

Prednizon jest obecnie finansowany w ramach *Wykazu leków refundowanych* w kategorii dostępności leki refundowane, dostępne w aptece na receptę i wydawany jest świadczeniobiorcy za odpłatnością ryczałtową [20]. Wyznaczone na tej podstawie ceny leku, wysokość opłaty świadczeniobiorcy oraz limit finansowania przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 19).

AZATIOPRYNA

Azatiopryna jest obecnie finansowana w ramach *Wykazu leków refundowanych* w kategorii dostępności leki refundowane, dostępne w aptece na receptę i wydawany jest świadczeniobiorcy za odpłatnością ryczałtową [20]. Wyznaczone na tej podstawie ceny leku, wysokość opłaty świadczeniobiorcy oraz limit finansowania przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 19).

CYKLOFOSFAMID

Cyklofosfamid p.o. jest obecnie finansowany w ramach *Wykazu leków refundowanych* w kategorii dostępności leki refundowane, dostępne w aptece na receptę i wydawany jest świadczeniobiorcy za odpłatnością ryczałtową [20]. Wyznaczone na tej podstawie ceny leku, wysokość opłaty świadczeniobiorcy oraz limit finansowania przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 19). Należy zwrócić uwagę, zgodnie z opinią ekspertów klinicznych w praktyce

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

METYLOPREDNIZOLON

Metyloprednizolon i.v. jest obecnie finansowany w ramach *Wykazu leków refundowanych* w kategorii dostępności leki refundowane, dostępne w aptece na receptę i wydawany jest świadczeniobiorcy za odpłatnością ryczałtową we wskazaniu *zaostrzenie w przebiegu stwardnienia rozsianego* [20]. W związku z tym przyjęto, że w ramach analizowanego wskazania koszt metyloprednizolonu jest w całości ponoszony przez świadczeniobiorcę. Wyznaczone na tej podstawie ceny leku, wysokość opłaty świadczeniobiorcy oraz limit finansowania przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 19).

Tabela 19.
Ceny leków uwzględnionych w analizie (PLN)

Substancja	Produkt lekowy	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Limit finansowania	Cena detaliczna	Wysokość opłaty świadczeniobiorcy
Rytuksymab	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Rytuksymab	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Cyklofosfamid	Endoxan, drażetki, 50 mg	67,00	72,36	75,98	88,08	88,08	3,2
Metyloprednizolon *	Meprelon, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/infuzji, 1000 mg	48,68	52,57	55,2	65,22	65,22	3,2
Metyloprednizolon *	Solu-Medrol, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 mg	32,45	35,05	36,8	32,61	43,44	6,83

Substancja	Produkt lekowy	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Limit finansowania	Cena detaliczna	Wysokość opłaty świadczeniobiorcy
Metyloprednizolon *	Solu-Medrol, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1000 mg	78,23	84,49	88,71	65,22*	98,73	14,03
Prednizon	Encorton, tabl., 1 mg	7	7,56	7,94	1,18	8,32	8,32
Prednizon	Encorton, tabl., 5 mg	9	9,72	10,21	5,92	12,1	9,38
Prednizon	Encorton, tabl., 5 mg	20,80	22,46	23,58	29,62	29,62	5,33
Prednizon	Encorton, tabl., 10 mg	15,00	16,20	17,01	11,85	20,34	11,69
Prednizon	Encorton, tabl., 20 mg	20,00	21,60	22,68	23,7	27,95	8,32
Azatiopryna	Azathioprine VIS, tabl., 50 mg	20,80	22,46	23,58	29,62	29,62	3,2
Azatiopryna	Azathioprine VIS, tabl., 50 mg	14,00	15,12	15,88	17,77	20,21	5,64
Azatiopryna	Imuran, tabl. powł., 25 mg	28,80	31,10	32,66	29,62	38,7	12,28

Substancja	Produkt lekowy	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Limit finansowania	Cena detaliczna	Wysokość opłaty świadczeniobiorcy
Azatiopryna	Imuran, tabl. powł., 50 mg	46,40	50,11	52,62	59,24	61,84	6,16

*metylprednizolon nie jest refundowany w analizowanym wskazaniu, dlatego w analizie uwzględniono limit finansowania na poziomie 0 PLN, tzn. cały koszt leku ponosi pacjent

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [20].

Źródło: opracowanie własne

2.6.2. Koszt podania

Dla leków podawanych doustnie, tj. cyklofosfamid, prednizon i azatiopryna przyjęto zerowy koszt podania. W przypadku rytuksymabu i metyloprednizolonu, które podawane są dożylnie, przyjęto, że ich podanie rozliczane będzie w ramach hospitalizacji, związanej z wykonaniem programu. Koszt podania oszacowano zatem na 468 PLN (wartość świadczenia zgodnie z *Zarządzeniem nr 74/2014/DGL* [49] wynosi 9 punktów). Metyloprednizolon jest także podawany w ramieniu CYC p.o., w którym jego podanie nie wiąże się z wykonaniem programu. Uznano, że podanie metyloprednizolonu może odbywać się w ramach wizyt ambulatoryjnych. Uwzględniając częstość podania leków wyznaczono całkowity koszt podania w przeliczeniu na cykl w obu ramionach. Cenę punktów oszacowano na podstawie *Informatora o umowach* [10] (Tabela 16). Wartości podano w poniższej tabeli.

Tabela 22.
Koszt podania leków na cykl uwzględniony w analizie (PLN)

Stan	RTX	CYC p.o.	RTX (JGP D55)	CYC i.v. (JGP D55)
Indukcja remisji	2 808,00	21,55	0,00	0,00
Podtrzymanie remisji (miesiące 1-6)	0,00	0,00	0,00	0,00
Podtrzymanie remisji (miesiące 7-12)	0,00	0,00	0,00	0,00

Stan	RTX	CYC p.o.	RTX (JGP D55)	CYC i.v. (JGP D55)
Podtrzymanie remisji (miesiące 13-18)	0,00	0,00	0,00	0,00
Podtrzymanie remisji (miesiące 19-25)	0,00	0,00	0,00	0,00
brak leczenia (oczekiwanie na nawrót)	0,00	0,00	0,00	0,00
BSC	215,80	215,80	215,80	215,80

Źródło: opracowanie własne

2.6.3. Koszt BSC

Ze względu na kumulację cyklofosfamidu w organizmie chorego, maksymalna liczba cykli indukcji z zastosowaniem CYC p.o. jest również ograniczona do 1-2 (co odpowiada maksymalnej dawce skumulowanej 20-30 gramów) [13, 19, 33]. W analizie uwzględniono, że możliwe jest otrzymanie jednego cyklu indukcji z zastosowaniem cyklofosfamidu,

W analizie uwzględniono, że chorzy, z wysoką aktywnością choroby po wyczerpaniu wszystkich możliwości leczenia indukcyjnego otrzymują najlepsze leczenie wspomagające (ang. *best supportive care*, BSC).

Ze względu na brak wytycznych dotyczących BSC stosowanego u chorych na GPA i MPA, wyznaczenie kosztu BSC należy uznać za ograniczenie analizy. Zgodnie z opinią ekspertów klinicznych NICE (ang. *National Institute for Health and Care Excellence* – Brytyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych) BSC obejmuje leczenie podtrzymujące oraz ambulatoryjne leczenie paliatywne z częstością początkową raz na miesiąc, które jest stopniowo zredukowane [13, 33]. W opinii NICE nie określono jednak leków, dawkowania ani tempa redukcji częstości wizyt w poradni medycyny paliatywnej.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Koszt leczenia paliatywnego oszacowano na podstawie *Informatora o umowach* [10]. Z każdego oddziału NFZ wybrano po jednym świadczeniodawcy, z którym podpisana była umowa na świadczenie usług w zakresie medycyny paliatywnej i sprawdzono cenę świadczenia 15.1180.007.11 porada w poradni medycyny paliatywnej. Następnie wyznaczono średnią cenę produktu ważoną za pomocą sumarycznej liczby kontraktu dla produktu.

Tabela 23.
Koszt porady w poradni medycyny paliatywnej

Świadczenie	Koszt porady (PLN)	Liczba porad w cyklu	Koszt w cyklu (PLN)
Porada w poradni medycyny paliatywnej	35,97	6	215,80

Źródło: opracowanie własne

Całkowity koszt BSC, obejmujący koszt leków oraz leczenia paliatywnego przedstawiono w tabeli poniżej:

Tabela 24.
Koszt BSC na cykl (PLN)

Kategoria kosztowa	Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa wspólna
Prednizon	174,96	354,97
Porada w poradni medycyny paliatywnej	215,80	215,80
Koszt całkowity	390,76	570,77

Źródło: opracowanie własne

2.6.4. Koszt diagnostyki i monitorowania

Diagnostyka (w tym kwalifikacja do *Programu lekowego*) oraz monitorowanie w ramieniu RTX zostały wycenione na podstawie ich opisu w projekcie *Programu lekowego*. Przy kwalifikacji do *Programu lekowego* wykonuje się następujące badania diagnostyczne:

- ⊗ określenie poziomu aktywności choroby przy użyciu skali BVAS ,
- ⊗ badanie ogólne moczu oraz określenie wielkości białkomoczu
- ⊗ morfologia krwi z rozmazem,
- ⊗ OB⁹,
- ⊗ aktywność aminotransferazy alaninowej,
- ⊗ aktywność aminotransferazy asparaginianowej,
- ⊗ stężenie białka C-reaktywnego,
- ⊗ stężenie kreatyniny w surowicy krwi ,
- ⊗ obliczenie eGRF
- ⊗ miano przeciwciał anti-HCV,
- ⊗ miano przeciwciała anti-HBc,
- ⊗ stężenie antygenu HBs,
- ⊗ miano przeciwciał anti-HIV,
- ⊗ miano przeciwciał anti- CMV
- ⊗ miano przeciwciał przeciw cytoplazmie granulocytów obojętnochłonnych (c-ANCA i p-ANCA),
- ⊗ stężenie immunoglobulin IgG, IgM, IgA,
- ⊗ EKG¹⁰,

⁹ odczyn Biernackiego

¹⁰ elektrokardiografia

- ⊕ RTG¹¹ lub TK¹² klatki piersiowej (do 1 miesiąca przed kwalifikacją),
- ⊕ test Quantiferon.

W analizie uwzględniono, że badania te będą rozliczne w ramach świadczenia kompleksowego W23, którego wartość wynosi 23 punkty zgodnie z *Zarządzeniem nr 82/2013/DGL* [50].

Po 90-ciu i 180-ciu dniach leczenia w ramach *Programu lekowego* wykonywane są następujące badania

- ⊕ określenie poziomu aktywności choroby przy użyciu skali BVAS
- ⊕ badanie ogólne moczu,
- ⊕ morfologia krwi z rozmazem,
- ⊕ OB
- ⊕ aktywność aminotransferazy alaninowej,
- ⊕ aktywność aminotransferazy asparaginianowej,
- ⊕ stężenie białka C-reaktywnego,
- ⊕ stężenie kreatyniny w surowicy krwi ,
- ⊕ obliczenie eGRF

Ponadto po 180 dniach od rozpoczęcia leczenia rytuksymabem należy wykonać badania:

- ⊕ miano przeciwciał przeciw cytoplazmie granulocytów obojętnochłonnych (c-ANCA i p-ANCA),
- ⊕ stężenie immunoglobulin IgG, IgM, IgA w surowicy.
- ⊕ EKG
- ⊕ RTG klatki piersiowej lub TK klatki piersiowej

W analizie uwzględniono, że badania wykonywane po 90 dniach będą rozliczone w ramach świadczenia specjalistycznego W12, którego wartość wynosi 7 punktów zgodnie z *Zarządzeniem nr 82/2013/DGL* [50], a badania po 180 dniach będą ponownie rozliczone w ramach świadczenia kompleksowego W23.

¹¹ rentgenografia

¹² tomografia komputerowa

W ramieniu CYC monitorowanie wynika głównie z toksyczności stosowanych leków: cyklofosfamidu i azatiopryny.

Zgodnie z publikacją *Matuszkiewicz-Rowińska 2008* [17] konieczne jest regularne badanie składu morfologicznego krwi podczas doustnego leczenia cyklofosfamidem. Zgodnie z *Zarządzeniem nr 82/2013/DGL* [50] morfologia krwi może być rozliczona w ramach świadczenia specjalistycznego W11, którego wartość wynosi 3,5 punktów. Zalecana w publikacji *Matuszkiewicz-Rowińska 2008* częstość badań kontrolnych to: co tydzień w pierwszym miesiącu leczenia, co dwa tygodnie w drugim i trzecim miesiącu a następnie co miesiąc. Na tej podstawie przyjęto, że łączna liczba świadczeń w czasie indukcji remisji wynosi 10.

W trakcie podtrzymania remisji przyjęto mniejszą częstość wizyt kontrolnych, co wynika z faktu, że chorzy nie otrzymują już cyklofosfamidu tylko azatiopryny. Zgodnie z *Charakterystyką produktu leczniczego Azathioprine® VIS* [3] w trakcie stosowania leku należy okresowo przeprowadzać badania obrazu morfologicznego krwi oraz czynności wątroby. Częstość wizyt kontrolnych wynosi w pierwszych 8 tygodniach raz na tydzień a następnie do 12-tu miesiący w remisji raz na miesiąc, po czym do zakończenia stosowania leku raz na trzy miesiące. W analizie uwzględniono powyższą częstość badań kontrolnych, aż do zakończenia stosowania azatiopryny.

Cenę punktów oszacowano na podstawie *Informatora o umowach* [10] (Tabela 16). W poniższej tabeli przedstawiono koszt diagnostyki i monitorowania uwzględniony w analizie.

Tabela 25.

Koszt diagnostyki i monitorowania uwzględniony w analizie (PLN)

Cykl	RTX (w Programie lekowym)		CYC p.o.		RTX (JGP D55)		CYC i.v. (JGP D55)	
	Liczba świadczeń	Koszt (PLN)	Liczba świadczeń	Koszt (PLN)	Liczba świadczeń	Koszt (PLN)	Liczba świadczeń	Koszt (PLN)
Indukcja remisji (6 miesięcy)	1 x W23 (przy kwalifikacji), 1 x W12 (po 90 dniach od rozpoczęcia leczenia)	269,37	10 x W11	377,12	-	-	-	-
Podtrzymanie remisji	1 x W23 (po 180 dniach od rozpoczęcia	193,95	12 x W11	452,55	1 x W23 (po 180 dniach od	193,95	12 x W11	452,55

Cykl	RTX (w Programie lekowym)		CYC p.o.		RTX (JGP D55)		CYC i.v. (JGP D55)	
	Liczba świadczeń	Koszt (PLN)	Liczba świadczeń	Koszt (PLN)	Liczba świadczeń	Koszt (PLN)	Liczba świadczeń	Koszt (PLN)
(miesiące 1-6)	leczenia)				rozpoczęcia leczenia)			
Podtrzymanie remisji (miesiące 7-12)	-	0	6 x W11	226,27	-	0	6 x W11	226,27
Podtrzymanie remisji (miesiące 13-18)	-	0	2 x W11	75,42	-	0	2 x W11	75,42
Podtrzymanie remisji (miesiące 19-25)	-	0	2 x W11	75,42	-	0	2 x W11	75,42

Źródło: opracowanie własne

2.6.5. Koszt hospitalizacji

Na podstawie *Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [20] ustalono, że CYC i.v. nie jest refundowany w analizowanym wskazaniu w *Wykazie leków refundowanych*. W związku z tym przyjęto, że jest on finansowany w ramach hospitalizacji w JGP D55 *Ziarniniaki, choroby płuc alergiczne i z autoimmunizacji*. Koszt jednorazowy dla CYC i.v. przyjęto jako równowartość hospitalizacji jednodniowej.

Tabela 26.
Koszt CYC i.v. (hospitalizacja) w trakcie indukcji remisji

Nazwa JGP	Wartość punktowa hospitalizacji jednodniowej	Koszt hospitalizacji jednodniowej (PLN)	Przeciętna liczba hospitalizacji w cyklu (półroczu)	Koszt hospitalizacji w trakcie indukcji remisji (PLN)
D55 Ziarniniaki, choroby płuc alergiczne i z autoimmunizacji	19	988	6,52	6 444,05

Źródło: opracowanie własne

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

[REDACTED]

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

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

[Redacted]

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

2.7. Podsumowanie danych wejściowych

Podsumowanie danych wejściowych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 33.
Dane wejściowe uwzględniane w analizie wpływu na budżet

[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. Wydatki budżetowe w horyzoncie analizy

Zgodnie z *Ustawą o refundacji* w sytuacji, gdy budżet na refundację przekroczy 17% całkowitego budżetu na refundację świadczeń gwarantowanych, powinna być prowadzona analiza kwot przekroczenia. Na podstawie sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) wnioskować można [36], że w horyzoncie analizy warunków powyższy nie zostanie spełniony (w 2013 roku wydano na refundację leków mniej, niż zakładano w budżecie – wykonano 88% planowanego budżetu na refundację). Ponadto, budżet Narodowego Funduszu Zdrowia na rok 2014 jest wyższy niż na rok 2013 [22, 36]. W związku z tym, w analizie wpływu na budżet nie brano pod uwagę kwot przekroczenia.

Na podstawie oszacowana wielkości populacji chorych leczonych, wykorzystując szacunkowe udziały w rynku leków oraz całkowite koszty różniące leczenia jednego chorego w ciągu roku, wyznaczono roczne wydatki budżetowe w perspektywie płatnika publicznego i perspektywie wspólnej (wynikające z kosztów różniących oceniane technologie medyczne). Wydatki te będą się różnić w zależności od przyjętego scenariusza oraz jego wariantu.

2.8.1. Aktualne wydatki budżetowe

Aktualne wydatki budżetowe, związane z leczeniem populacji docelowej oszacowano biorąc pod uwagę oszacowaną populację docelową. Uwzględniono udziały w rynku poszczególnych technologii medycznych oraz koszty ich stosowania analogicznie, jak dla scenariusza istniejącego. Oszacowane w ten sposób aktualne wydatki budżetowe wynoszą około [REDACTED] PLN w 2014 roku.

Obecnie rytuksymab nie jest stosowany w analizowanej populacji chorych w ramach *Wykazu leków refundowanych*, a jedynie może być finansowany w ramach leczenia szpitalnego – Jednorodnej Grupy Pacjentów, kod grupy D55 (ziarniniaki, choroby płuc alergiczne i z autoimmunizacji). Koszt leku w perspektywie płatnika publicznego jest zatem zerowy.

2.8.2. Prognozowane wydatki budżetowe w perspektywie płatnika publicznego

Wyniki analizy przedstawiono w uwzględnianym horyzoncie czasowym, z perspektywy płatnika publicznego. Dodatkowo wyniki przedstawiono [REDACTED]

[REDACTED] w wariantach (minimalny, prawdopodobny, maksymalny).

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

2.8.3. Prognozowane wydatki budżetowe w perspektywie wspólnej

Wyniki analizy przedstawiono w uwzględnianym horyzoncie czasowym, z perspektywy wspólnej. Dodatkowo wyniki przedstawiono [Redacted text] w wariantach (minimalny, prawdopodobny, maksymalny).

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

Źródło: opracowanie własne

Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w poniższej tabeli.

Podkreślić należy, że przy zmianie każdego parametru wnioskowanie z analizy nie ulega zmianie.

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

[REDACTED]

4. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Decyzja dotycząca refundacji produktu Mabthera[®] (rytuksymab) w leczeniu dorosłych chorych z ziarniniakowością z zapaleniem wielonaczyniowym (GPA) lub mikroskopowym zapaleniem wielonaczyniowym (MPA), finansowanego w *Wykazie leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej leki dostępne w ramach programu lekowego, nie spowoduje nowych konsekwencji w organizacji udzielania świadczeń zdrowotnych.

Rytuksymab finansowany jest obecnie w Polsce w ramach:

- ⊕ dwóch programów lekowych: w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym oraz w leczeniu chłoniaków złośliwych;
- ⊕ chemioterapii w wielu wskazaniach;
- ⊕ leczenia szpitalnego – Jednorodne Grupy Pacjentów [20, 51].

W związku z powyższym, w wyniku rozpoczęcia finansowania ocenianej technologii medycznej, nie wystąpi konieczność dodatkowych szkoleń personelu medycznego, czy też tworzenia nowych wytycznych określających sposób podawania leku. Objęcie refundacją technologii wnioskowanej nie będzie zatem mieć istotnego wpływu na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych.

5. Aspekty etyczne i społeczne

Decyzja dotycząca objęcia refundacją produktu Mabthera[®] w ramach programu lekowego *Leczenie aktywnej postaci ziarniniakowości z zapaleniem naczyń (GPA) i mikroskopowego zapalenia naczyń (MPA) przy wykorzystaniu substancji czynnej rytuksymab (ICD-10 M31.3 ziarniniakowość Wegenera, M31.8 inne określone martwicze choroby naczyń krwionośnych)*, dotyczy wyłącznie chorych kwalifikujących się do programu lekowego, a zatem pacjentów spełniających wszystkie kryteria włączenia, co zapewnia, że technologia będzie stosowana w populacji chorych, u których spodziewane są największe korzyści kliniczne.

Na podstawie *Analizy ekonomicznej* stwierdzić można, że finansowanie rytuksymabu u dorosłych chorych z ziarniniakowością z zapaleniem wielonaczyniowym lub mikroskopowym zapaleniem wielonaczyniowym w ramach *Programu lekowego* przyczyni się do poprawy jakości życia chorych oraz wydłużenia czasu przeżycia całkowitego i czasu życia w remisji.

Na podstawie *Analizy klinicznej* stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie rytuksymabu w skojarzeniu z glikokortykosteroidami w praktyce klinicznej i należy go uznać za skuteczniejszą od cyklofosfamidu w skojarzeniu z glikokortykosteroidami metodę dostępną obecnie w terapii chorych z GPA lub MPA. Obecnie jest potrzeba refundacji leku MabThera[®], ponieważ nieliczni chorzy są leczeni RTX w ramach JGP D55 (zgodnie z danymi od Zamawiającego 15 chorych). Mimo, iż potrzeby są dużo większe, jedynie niewielka grupa stosuje RTX, ze względu na to, iż wycena grupy nie pozwala na finansowanie tego leczenia i dlatego stosują je tylko chorzy w stanie wymagającym takiej terapii (jako ostateczność). Wobec tego refundacja leku zwiększy dostępność leczenia. Jest to korzystne zwłaszcza dlatego, iż technologia medyczna przyczyni się do poprawy jakości życia chorych oraz wydłużenia czasu przeżycia całkowitego i czasu życia w remisji. Poza tym koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego jakością uzyskany przy zastosowaniu RTX zamiast CYC są niższe od obowiązującego obecnie progu opłacalności (ustalonego na poziomie 119 577 PLN), co wskazuje na opłacalność stosowania RTX.

Pozytywna decyzja dotycząca finansowania technologii wnioskowanej, nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi i nie nakłada na chorego dodatkowych wymogów związanych z rozpoczęciem leczenia.

Poniższa tabela (Tabela 43.) przedstawia ocenę aspektów społecznych i etycznych dotyczącej stosowania technologii wnioskowanej w omawianym wskazaniu.

Tabela 43.
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

Warunek	Wartość
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 niezakończonym postępowaniem 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

6. Założenia i ograniczenia

[Redacted content]

[REDACTED]

W analizie uwzględniono ponadto, że technologia wnioskowana finansowana będzie w ramach istniejącej grupy limitowej 1035.0 *Rituximabum*, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 8.1. Rozważono poziom odpłatności leku, zgodny z zapisami *Ustawy o refundacji*, tj. lek wydawany bezpłatnie [45]. Podstawę limitu w tej grupie limitowej stanowić będzie tak jak jest to obecnie produkt MabThera[®], koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg (2 fiol. a 10 ml). Podejście takie jest zgodne z zapisami *Ustawy o refundacji*.

[REDACTED]

Dodatkowo przyjęto, że przeciętny rok trwa dokładnie 365,25 dni.

7. Podsumowanie i wnioski końcowe

W niniejszej pracy dążono do dokonania oceny wpływu na system ochrony zdrowia w Polsce decyzji o zakwalifikowaniu Mabthera[®] (rytuksymabu) do *Wykazu leków refundowanych* w ramach kategorii dostępności lek stosowany w ramach programu lekowego.

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Podkreślić należy, że finansowanie rytuksymabu w *Wykazie leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej leki dostępne w ramach programu lekowego przyczyni się do zwiększenia spektrum terapeutycznego w leczeniu chorych z ziarniniakowatością z zapaleniem wielonaczyniowym (Wegenera) lub mikroskopowym zapaleniem wielonaczyniowym 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 sytuacji chorych. Obecnie jest potrzeba refundacji leku MabThera[®],

ponieważ nieliczni chorzy są leczeni RTX w ramach JGP D55 (zgodnie z danymi od Zamawiającego 15 chorych). Mimo, iż potrzeby są dużo większe, jedynie niewielka grupa stosuje RTX, ze względu na to, iż wycena grupy nie pozwala na finansowanie tego leczenia i dlatego stosują je tylko chorzy w stanie wymagającym takiej terapii (jako ostateczność). Wobec tego refundacja leku zwiększy dostępność leczenia. Jest to korzystne zwłaszcza dlatego, iż technologia medyczna przyczyni się do poprawy jakości życia chorych oraz wydłużenia czasu przeżycia całkowitego i czasu życia w remisji. Poza tym koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego jakością uzyskany przy zastosowaniu RTX zamiast CYC są niższe od obowiązującego obecnie progu opłacalności (ustalonego na poziomie 119 577 PLN), co wskazuje na opłacalność stosowania RTX.

8. Załączniki

8.1. Uzasadnienie kwalifikacji do obecnie istniejącej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej

Na podstawie *Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [20] lek MabThera[®] jest obecnie refundowany w ramach grupy limitowej 1035.0 *Rituximabum*.

Objęcie refundacją RTX może nastąpić w drodze refundacji w ramach obecnej grupy limitowej 1035.0, ze względu na spełnienie warunków z art. 15 ust. 2 pkt 1 *Ustawy o refundacji*, posiadanie tej samej nazwy międzynarodowej [45].

8.2. Kryteria włączenia i wykluczenia chorych w projekcie programu lekowego, uwzględniającym technologię wnioskowaną

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted content]

8.3. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań*

Tabela 44.
Check-lista zgodności analizy wpływu na system ochrony zdrowia z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań*

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
1.	Oszacowanie rocznej liczebności populacji	n/d
1.1.	obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	TAK, rozdział 2.5.1.
1.2.	docelowej, wskazanej we wniosku	TAK, rozdział 2.5.2.
1.3.	w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	TAK, rozdział 2.5.3.
1.4.	w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją podwyższeniu ceny	TAK, rozdział 2.5.4.
2.	Oszacowanie rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku	TAK, rozdział 2.8.
2.1.	aktualnych	TAK, rozdział 2.8.1.
2.2.	z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje	TAK, rozdział 2.8.1.
3.	Ilościowa prognoza rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do	TAK, rozdział 2.8.






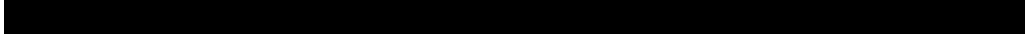








Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
	finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją podwyższeniu ceny	
3.1.	z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii	TAK, rozdział 2.8.
4.	Ilościowa prognoza rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją lub podwyższeniu ceny	TAK, rozdział 2.8.
4.1.	z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii,	TAK, rozdział 2.8.
5.	Oszacowanie dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku	TAK, rozdział 2.8.
5.1.	z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii	TAK, rozdział 2.8.
6.	Minimalny i maksymalny wariant oszacowania dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	TAK, rozdział 2.8.
8.	Zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań analizy oraz prognoz	TAK, rozdział 2.7.
9.	Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań analizy oraz prognoz	TAK, rozdział 6.
9.1.	wyszczególnienie założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu	TAK, rozdział 6.
10.	Do analizy dołączono dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji oraz prognoz	TAK
11.	Oszacowań analizy oraz prognoz dokonano w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet	TAK
12.	Oszacowań oraz prognoz w analizie dokonano w szczególności na podstawie rocznej liczebności populacji	TAK
12.1.	w analizie wpływu na budżet przedstawiono dodatkowy wariant, w którym oszacowania i prognozy uzyskano w oparciu o inne dane (w przypadku braku wiarygodnych oszacowań rocznej liczebności populacji)	n/d, obliczenia w analizie przeprowadzono na podstawie oszacowania liczebności populacji
13.	Oszacowania analizy oraz prognozy przedstawiono w następujących wariantach  	TAK











Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
13.1.	<p>Wskazano dowody spełnienia wymagań, o których mowa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 <i>Ustawy o refundacji</i> (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej) • w art. 15 ust. 2. 15 ust. 3 pkt 2 <i>Ustawy o refundacji</i> (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikację do wspólnej, istniejącej grupy limitowej) 	TAK, rozdział 8.1.

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań*









9. Spis tabel

Tabela 1. Liczba nowych zachorowań na chłoniaki nieziarnicze grudkowe (kod C82 wg ICD-10) w 2012 r. w Polsce.....	18
Tabela 2. Liczba nowych zachorowań na chłoniaki nieziarnicze rozlane (kod C83 wg ICD-10) w 2012 r. w Polsce	20
Tabela 3. Liczba nowych zachorowań na białaczkę limfatyczną (kod C91 wg ICD-10) w 2012 r. w Polsce.....	21
Tabela 4. Roczna liczebność populacji, w której rytuksymab może zostać zastosowany.....	23
Tabela 5. Oszacowanie populacji docelowej wskazanej we wniosku.....	26
Tabela 6. Oszacowanie populacji docelowej wskazanej we wniosku (chorzy nowozdiagnozowani z nieskutecznością leczenia CYC).....	27
Tabela 7. Oszacowanie populacji docelowej wskazanej we wniosku (chorzy nawrotowi)	27
Tabela 8. Rozpoznanie według ICD-10, w których rytuksymab jest refundowany w ramach katalogu chemioterapii (załącznik C.51 do <i>Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych</i> [20])	28
Tabela 9. Liczba nowych zachorowań w 2012 roku w Polsce we wskazaniach, w których rytuksymab jest refundowany w ramach katalogu chemioterapii	30
Tabela 10. Roczna liczebność populacji, w której rytuksymab jest obecnie stosowany	32
Tabela 11. Udziały w rynku technologii medycznych w scenariuszu istniejącym w populacji docelowej (nowozdiagnozowani z nieskutecznością)	35
Tabela 12. Udziały w rynku technologii medycznych w scenariuszu istniejącym w populacji docelowej (poza nowozdiagnozowanymi z nieskutecznością)	35
Tabela 13. Udziały w rynku technologii medycznych w scenariuszu nowym w populacji docelowej (nowozdiagnozowani z nieskutecznością)	36
Tabela 14. Udziały w rynku technologii medycznych w scenariuszu nowym w populacji docelowej (poza nowozdiagnozowanymi z nieskutecznością)	36
Tabela 15. Oszacowanie liczby chorych leczonych technologią wnioskowaną	37
Tabela 16. Koszt punktu rozliczeniowego dla świadczeń realizowanych na podstawie umów w rodzaju leczenie szpitalne i ambulatoryjna opieka specjalistyczna	39
Tabela 17. Dawkowanie leków uwzględnionych w analizie.....	41
Tabela 18. Przeciętne zużycie leków na cykl (mg).....	43
Tabela 19. Ceny leków uwzględnionych w analizie (PLN)	47
Tabela 20. Koszt za miligram substancji (PLN)	50

Tabela 21. Koszt leków w analizowanym wskazaniu, brany pod uwagę w analizie (PLN)	50
Tabela 22. Koszt podania leków na cykl uwzględniony w analizie (PLN)	51
Tabela 23. Koszt porady w poradni medycyny paliatywnej	53
Tabela 24. Koszt BSC na cykl (PLN)	53
Tabela 25. Koszt diagnostyki i monitorowania uwzględniony w analizie (PLN)	56
Tabela 26. Koszt CYC i.v. (hospitalizacja) w trakcie indukcji remisji	57
Tabela 27. Koszt RTX (hospitalizacja) w trakcie indukcji remisji	57
Tabela 28. Całkowity koszt różniący (PLN).....	58
	
	59
	
	59
	
	60
	
	61
Tabela 33. Dane wejściowe uwzględniane w analizie wpływu na budżet.....	62
	
	65
	
	66
	
	70

	
71
Tabela 38. Parametry użyte w analizie wrażliwości wraz z zakresem zmienności i źródłem danych	
	74
	
77
	
79
	
82
	
84
Tabela 43. Aspekty społeczne i etyczne	
	89
Tabela 44. Check-lista zgodności analizy wpływu na system ochrony zdrowia z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	
	96

10. Spis rysunków

Rysunek 1. Możliwe scenariusze brane pod uwagę w analizie wpływu na budżet	
	16
	
68
	
69
	
73
	
74

11. 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. *Analizie wpływu na system ochrony zdrowia do zlecenia 039/2014*
http://www.aotm.gov.pl/bip/index.php?option=com_content&view=article&id=2629:039-2014-aw&catid=558:zlc-039-2014&Itemid=7981
 3. Charakterystyka Produktu Leczniczego Azathioprine VIS® zatwierdzona przez Ministerstwo Zdrowia Departament Polityki Lekowej i Farmacji
 4. Charakterystyka Produktu Leczniczego Endoxan®, drażetki 50 mg zatwierdzona przez Ministerstwo Zdrowia Departament Polityki Lekowej i Farmacji
 5. Charakterystyka Produktu Leczniczego Endoxan®, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 g zatwierdzona przez Ministerstwo Zdrowia Departament Polityki Lekowej i Farmacji
 6. Charakterystyka Produktu Leczniczego MabThera® zatwierdzona przez Ministerstwo Zdrowia Departament Polityki Lekowej i Farmacji
 7. Dane dostarczone przez Zamawiającego
 8. ██████████, *MabThera® (rytuksymab) w leczeniu dorosłych chorych z ziarniniakowatością z zapaleniem wielonaczyniowym (GPA) lub mikroskopowym zapaleniem wielonaczyniowym (MPA) – analiza problemu decyzyjnego i analiza kliniczna*
 9. Główny Urząd Statystyczny, *Rocznik Demograficzny 2014*, <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/roczniki-statystyczne/roczniki-statystyczne/rocznik-demograficzny-2014,3,8.html>
 10. Informator o umowach NFZ: <https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/> (data dostępu 27.08.2014)
-

11. ██████████, *MabThera® (rytuksymab) w leczeniu dorosłych chorych z ziarniniakowatością z zapaleniem wielonaczyniowym (GPA) lub mikroskopowym zapaleniem wielonaczyniowym (MPA) – analiza ekonomiczna*
12. Kanecki K., Życińska K., Moskalewicz B., Tyszko P., *Granulomatosis with polyangiitis in Poland – epidemiological study*, Reumatologia 2014; 52, 2: 99–104
13. Latimer N., Carroll C., Wong R. i in., *Rituximab in combination with corticosteroids for the treatment of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a NICE single technology appraisal*, PharmacoEconomics 2014, DOI 10.1007/s40273-014-0189-z [Epub. ahead of print]
14. Lembicz M., Batura-Gabryel H., Nowicka A., *Ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń – obraz kliniczny i przegląd aktualnych opcji terapeutycznych*, Pneumonologia i Alergologia Polska 2014, 82(1), pp. 61-73.
15. Łanda K. (red.), *Pricing. Ceny leków refundowanych, negocjacje i podział ryzyka*, Wydawnictwo CEESTAHC, Kraków/Warszawa 2009, strony 244-258
16. Masiak A., *Analiza obrazu klinicznego chorych z ziarniniakowatością Wegenera w oparciu o materiał kliniczny Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego w Gdańsku*, <http://pbc.gda.pl/dlibra/docmetadata?id=23435&action=ChangeLanguageAction&language=pl> (data dostępu: 27.06.2014 r.)
17. Matuszkiewicz-Rowińska J., *Leczenie zapaleń naczyń z obecnością przeciwciał przeciw cytoplazmie neutrofilów u dorosłych*, Nefrol. Dial. Pol. 2008, 12, 197-202
18. Miloslavsky E., Specks U., Merkel P., *Clinical outcomes of remission induction therapy for severe antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis*, Arthritis & Rheumatism 2013, 65(9), pp. 2441-2449
19. Ntatsaki E., Carruthers D., Chakravarty K. i in., *BSR and BHPR guideline for the management of adults with ANCA-associated vasculitis*, <http://rheumatology.oxfordjournals.org/content/early/2014/04/11/rheumatology.ket445.full.pdf+html> (data dostępu: 05.06.2014 r.)
20. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 19 grudnia 2014 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego

-
- oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2015 roku, <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-19-grudnia-2014-r3>. (data dostępu: 22.12.2014)
21. Odgen C., Fryar C., Carroll M., i in., *Mean body weight, height and body mass index, united states 1960-2002*, Advance Data 2004 Oct 27; (347): 1-17
 22. Plan finansowy NFZ na 2014 r. stanowiący załącznik do zarządzenia nr 46/2013/DEF Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2013 r. w sprawie zmiany planu finansowego Narodowego Funduszu Zdrowia na 2014 rok
 23. Projekt programu lekowego *Leczenie aktywnej postaci ziarniniakowości z zapaleniem naczyń (GPA) i mikroskopowego zapalenia naczyń (MPA) przy wykorzystaniu substancji czynnej rytuksymab (ICD-10 M31.3 ziarniniakowość Wegenera, M31.8 inne określone martwicze choroby naczyń krwionośnych)*
 24. Raport HTA – AOTM-OT-0447 http://onkologia-online.pl/upload/12/61/AOTM_OT_0447_Mabthera_%5Brituximab%5D_FL_podtrz_po_min_II_linii.pdf
 25. Raport AOTM-OT-0448 http://onkologia-online.pl/upload/12/61/AOTM_OT_0448_Mabthera_%5Brituximab%5D_DLBCCL.pdf
 26. Raport AOTM-OT-0449 http://onkologia-online.pl/upload/12/61/AOTM_OT_0449_Mabthera_%5Brituximab%5D_FL_monoterapia.pdf
 27. Raport HTA – AOTM-OT-0451 http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2012_SRP/R-33-2012-Rytuksymab_ICD10_C85/OT_0451_Mabthera_chloniaki_nieziarniczne_C85.pdf
 28. Raporty na podstawie danych Centrum Onkologii <http://epid.coi.waw.pl/krn/>
 29. Rekomendacja nr 22/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 11 kwietnia 2011 r. w sprawie usunięcia w wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej przy wykorzystaniu produktu leczniczego Levact (bendamustyna),
-

-
- rozumianego jako świadczenia wchodzące w skład programu terapeutycznego chemioterapii niesatndardowej
http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-30-2011-Levact_CLL/RP_22_Levact_przewl_bialaczka_limf.pdf
30. Rekomendacji nr 19/2012 Prezesa AOTM z dnia 28 maja 2012 r. w zakresie usunięcia lub zmiany sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „Podanie rytuksymabu w leczeniu pacjentów z chorobą Hodgkina” realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej http://onkologia-online.pl/upload/12/63/RP_19_2012_Rytuksymab_HL.pdf
31. Rekomendacja nr 91/2013 z dnia 29 lipca 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Simponi (golimumab) 50 mg, roztwór do wstrzykiwań, 1 ampułkostrzykawka; Simponi (golimumab) 50 mg, roztwór do wstrzykiwań, I wstrzykiwacz, w ramach programu lekowego: leczenie gilimumabem reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/083/REK/RP_91_2013_Simponi.pdf
32. Rituximab for the Treatment of Wegener's Granulomatosis and Microscopic Polyangiitis (RAVE),
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00104299?term=rituximab+and+anca&rank=4> (data dostępu 27.08.2014)
33. *Rituximab in combination with glucocorticoids for treating anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis*, Nice technology appraisal guidance 308, march 2014
<https://www.nice.org.uk/guidance/TA308/chapter/1-guidance> (data dostępu 05.09.2014)
34. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu,
http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/rozp_urzcen_03042012.pdf
-

-
35. Ryba M., Hruby Z., Witkiewicz W., Układowe zapalenia naczyń związane z występowaniem przeciwciał przeciwko neutrofilom – ANCA, 2013 rok http://www.wple.net/plek/numery_2013/numer-3-2013/149-156.pdf
 36. Sprawozdanie z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za 2013 rok
 37. Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 13/4/2010 dnia 15 lutego 2010 r. w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów przy wykorzystaniu produktu leczniczego tocilizumab (RoActemra) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia”, jako świadczenia gwarantowanego http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2010/R9-2010-RoActemra/stanowisko_RK_AOTM_13_4_2010_tocilizumab_RoActemra.pdf
 38. Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 94/2011 http://onkologia-online.pl/upload/12/55/Stanowisko_RK_AOTM_94_2011_Mabthera.pdf
 39. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 128/2012 http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/protokoly/2012_RP/Protokol_RP_32_2012.pdf
 40. Stone J. H., Merkel P. A., Spiera R. i in., *Rituximab versus Cyclophosphamide for ANCA-Associated Vasculitis*, *N Engl J Med* 2010; 363: 221-32
 41. Strona internetowa U.S. EPA Analysis of NHANES 1999–2006 data (children) NHANES 2005–2006 data (adults) <http://www.epa.gov/ncea/efh/pdfs/efh-chapter07.pdf> (dostęp online: 27.08.2014)
 42. [Szczeklik] Gajewski P. (red.), Szczeklik A., Musiał J., Sznajd. J., *Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2012*, Medycyna Praktyczna, Kraków 2012
 43. [Tłustochowicz 2012] Tłustochowicz W., Tłustochowicz M., *Układowe zapalenia naczyń*, *Reumatologia* 2012; 50, 2: 130–137
 44. Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. Nr. 210, poz. 2135, z poz. zm.)
 45. 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 poz. zm.)
-

-
46. [Wiatr 2013] Wiatr E., Gawryluk D., *Pierwotne systemowe zapalenia naczyń związane z przeciwciałami przeciwcypłazmatycznymi (ANCA) — rekomendacje diagnostyczne i lecznicze*, *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2013; 81: 479–491
 47. Załącznik nr 9 do Zarządzenia Nr 59/2011/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 października 2011 r. – Terapeutyczne Programy Zdrowotne 2012. Leczenie chłoniaków złośliwych
 48. Załącznik nr 16 do Zarządzenia Nr 59/2011/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 października 2011 roku – Terapeutyczne Programy Zdrowotne 2012. Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) o przebiegu agresywnym
 49. Zarządzenie nr 74/2014/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 listopada 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu zdrowotne (lekowe)
 50. Zarządzenie nr 82/2013/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 17 grudnia 2013 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna (z późniejszymi zmianami)
 51. Zarządzenie Prezesa NFZ 89/2013/DSOZ z dnia 19 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne
-