

Analiza wpływu na system ochrony
zdrowia dla produktu leczniczego
RoActemra® (tocilizumab)
w postaci podskórnej w leczeniu
chorych na reumatoidalne
zapalenie stawów

Instytut Arcana

Ul. Płk. S. Dąbka 8

30-732 Kraków

Tel/Fax. +48 12 26 36 038

www.inar.pl

Kraków, marzec 2017



SPIS TREŚCI

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY.....	4
INDEKS SKRÓTÓW	5
STRESZCZENIE	6
1. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA	7
1.1. CEL ANALIZY	7
1.2. METODYKA I ZAŁOŻENIA.....	7
1.2.1. <i>Populacja</i>	7
1.2.2. <i>Perspektywa</i>	7
1.2.3. <i>Horyzont czasowy</i>	8
1.2.4. <i>Porównywane scenariusze</i>	8
1.2.5. <i>Forma przedstawienia wyników</i>	8
1.2.6. <i>Dyskontowanie</i>	8
1.2.7. <i>Współczynnik compliance</i>	9
1.3. OSZACOWANIE POPULACJI.....	9
1.3.1. <i>Populacja pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana</i>	10
1.3.2. <i>Populacja docelowa, wskazana we wniosku o refundację produktu leczniczego RoActemra®</i> ..	11
1.3.2.1. <i>Liczebność populacji osób dorosłych z RZS leczonych w ramach programu lekowego lekami biologicznymi</i>	15
1.3.2.2. <i>Oszacowanie wskaźnika udziału dzieci z MIZS w grupie osób leczonych tocilizumabem w okresie wrzesień 2015 – maj 2016 roku</i>	16
[REDAKCYJNA WYPEŁNIENIE]	18
1.3.4. <i>Oszacowanie liczebności populacji – zestawienie</i>	18
1.4. UDZIAŁY W RYNKU	18
1.4.1. <i>Scenariusz „istniejący”</i>	18
1.4.2. <i>Scenariusz „nowy”</i>	20
1.5. KOSZTY.....	22
[REDAKCYJNA WYPEŁNIENIE]	22
1.5.1.2. <i>Koszty tocilizumabu podawanego dożylnie (TOC i.v.)</i>	24
1.5.1.3. <i>Koszty pozostałych leków biologicznych stosowanych w ramach programu lekowego B.33</i>	26
1.5.1.4. <i>Koszt podania tocilizumabu w ramach programu lekowego</i>	28
1.5.1.5. <i>Koszt podania pozostałych leków biologicznych</i>	29
1.6. ZUŻYCIE ZASOBÓW.....	29
1.7. WYNIKI ANALIZY WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA	31
1.7.1. <i>Analiza podstawowa</i>	31
1.7.1.1. <i>Wyniki analizy podstawowej bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka</i>	31
[REDAKCYJNA WYPEŁNIENIE]	32
1.7.2. <i>Analiza scenariuszy skrajnych (analiza wrażliwości)</i>	34
1.7.2.1. <i>Założenia analizy scenariuszy skrajnych</i>	35
1.7.2.2. <i>Wyniki analizy scenariuszy skrajnych</i>	35
1.8. WPŁYW NA ORGANIZACJĘ UDZIELANIA ŚWIADCZEŃ ZDROWOTNYCH	39
1.9. WYNIKI I WNIOSKI KOŃCOWE.....	41

1.9.1. Wnioski końcowe	42
2. PIŚMIENICTWO.....	43
3. SPIS TABEL	45

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY

Autorzy – Instytut Arcana

Imię i nazwisko	Zakres prac
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

© Copyright by Instytut Arcana Sp. z o.o.

Dane kontaktowe:

Instytut Arcana Sp. z o.o.
ul. Płk S. Dąbka 8
30-732 Kraków
tel./fax +48 12 263 60 38

Raport wykonano na zlecenie firmy:

Roche Polska Sp. z o.o.

INDEKS SKRÓTÓW

ADA	Adalimumab
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BIL	Biuletyn Informacji o Lekach
CHMP	Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. Committee for Medicinal Products for Human Use)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CZP	Certolizumab
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
ETN	Etanercept
GOL	Golimumab
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. Health Technology Assessment)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
INF	Inflixymab
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PICOS	Populacja (ang. Population), interwencja (ang. Intervention), komparator (ang. Comparator), wyniki zdrowotne (ang. Outcomes), typ badania (ang. Study)
RTX	Rytuksymab
TOC	Tocilizumab
TOC i.v.	Tocilizumab podawany dożylnie
TOC s.c.	Tocilizumab podawany podskórnie
uMIZS	Czynne młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów o początku uogólnionym
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
wMIZS	Wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów

STRESZCZENIE

Cel analizy

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia wykonano w celu oszacowania skutków finansowych dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w przypadku refundacji produktu RoActemra® (kod EAN: 5902768001075, 162 mg tocilizumabu w ampułko-strzykawce podawany podskórnie; TOC s.c.) w ramach programu lekowego *B.33 Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym* (ICD-10 M 05, M 06, M 08) [25].

Metodyka i założenia

W analizie wpływu na system ochrony zdrowia oceniono konsekwencje finansowe dla płatnika publicznego refundacji produktu leczniczego RoActemra®, stosowanego w skojarzeniu z metotreksatem (MTX) lub w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS) o przebiegu agresywnym, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie lub nietolerancję dotychczasowego leczenia lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (DMARDs, ang. disease-modifying antirheumatic drugs), w tym metotreksat (MTX) lub inhibitorami czynnika martwicy nowotworu (TNF, ang. Tumor Necrosis Factor) lub rytuksymabem (RTX), w ramach programu lekowego *B.33 Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym* (ICD-10 M 05, M 06, M 08) [25]. Obliczenia wykonano w arkuszu kalkulacyjnym programu Microsoft® Office Excel (plik *BIA_RoActemra.xlsm*).

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia refundacji produktu RoActemra® przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne (Narodowy Fundusz Zdrowia). Pacjent leczony w ramach programu lekowego nie ponosi odpłatności za otrzymywane leki, stąd nie rozpatrywano perspektywy pacjenta. Analizę przeprowadzono dla dwuletniego horyzontu czasowego (lipiec 2017 – czerwiec 2019).

Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia

W przypadku wprowadzenia refundacji produktu RoActemra® w leczeniu pacjentów z RZS w ramach istniejącej grupy limitowej roczne wydatki budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia na uwzględnione w analizie leki w przypadku braku rozważenia RSS zmniejszyłyby się o około 2,12 mln PLN w pierwszym roku refundacji roku oraz o około 2,28 mln PLN w drugim roku refundacji w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza „istniejącego”.

[REDAKOWANE]

Wnioski końcowe

Wprowadzenie refundacji produktu RoActemra® (kod EAN: 5902768001075, 162 mg tocilizumabu w ampułko-strzykawce podawany podskórnie; TOC s.c.) w ramach programu lekowego *B.33 Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym* (ICD-10 M 05, M 06, M 08) [25] przyczyni się w sposób zdecydowany do poprawy dostępności pacjentów do optymalnej formy terapii poprzez umożliwienie przyjmowania tocilizumabu w formie podskórnej, podawanej samodzielnie przez pacjenta. Równocześnie z uwagi na proponowany instrument dzielenia ryzyka wydatki płatnika publicznego na leki w ramach rozpatrywanego programu lekowego w sposób zauważalny zostaną ograniczone, co umożliwi optymalną alokację środków przez płatnika publicznego.

1. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA

1.1. Cel analizy

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia wykonano w celu oszacowania skutków finansowych dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w przypadku refundacji produktu RoActemra® (kod EAN: 5902768001075, 162 mg tocilizumabu w ampułko-strzykawce podawany podskórnie; TOC s.c.) w ramach programu lekowego *B.33 Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08) [25]*.

Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy Roche Polska Sp. z o.o..

1.2. Metodyka i założenia

W analizie wpływu na system ochrony zdrowia oceniono konsekwencje finansowe dla płatnika publicznego refundacji produktu leczniczego RoActemra®, stosowanego w skojarzeniu z metotreksatem (MTX) lub w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS) o przebiegu agresywnym, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie lub nietolerancję dotychczasowego leczenia lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (DMARDs, ang. disease-modifying antirheumatic drugs), w tym metotreksat (MTX) lub inhibitorami czynnika martwicy nowotworu (TNF, ang. Tumor Necrosis Factor) lub rytuksymabem (RTX), w ramach programu lekowego *B.33 Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08) [25]*. Obliczenia wykonano w arkuszu kalkulacyjnym programu Microsoft® Office Excel (plik *BIA_RoActemra.xls* stanowiącym integralną część niniejszego raportu). Analogicznie, jak autorzy pierwotnej wersji raportu [6] w kalkulatorze nie zastosowano zaokrągleń, natomiast w dokumencie Microsoft® Office Word przedstawiono wartości zaokrąglone (z zaokrągleniami do wyświetlanej dokładności).

1.2.1. Populacja

Populację docelową stanowią chorzy z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS) o przebiegu agresywnym, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie lub nietolerancję dotychczasowego leczenia lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (DMARDs) w tym metotreksat (MTX) lub inhibitorami czynnika martwicy nowotworu (TNF) lub rytuksymabem (RTX) kwalifikujący się do leczenia tocilizumabem w postaci podskórnej w ramach zmodyfikowanego programu lekowego *B.33 Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08) [25]*.

Szczegółowy opis oszacowania populacji zamieszczono w rozdziale 1.3.

1.2.2. Perspektywa

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia refundacji produktu RoActemra® przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne (Narodowy Fundusz Zdrowia). Analogicznie, jak autorzy pierwotnej wersji analizy [6] nie uwzględniono kosztów z perspektywy pacjenta. W ramach programu lekowego chory nie ponosi odpłatności za otrzymywane leki, stąd nie rozpatrywano perspektywy wspólnej [1].

1.2.3. Horyzont czasowy

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia wprowadzenia refundacji produktu RoActemra® przeprowadzono dla dwuletniego horyzontu czasowego (lipiec 2017 – czerwiec 2019). Przyjęcie powyższego horyzontu czasowego związane jest z proponowanym terminem rozpoczęcia refundacji produktu leczniczego RoActemra® postać podskórna oraz jest zgodne z art. 11 ust. 3 pkt. 3 ustawy refundacyjnej (dotyczący wydania pierwszej decyzji administracyjnej o objęciu refundacją na okres 2 lat). Przedział czasowy proponowany w analizie jest wystarczający do przedstawienia wydatków płatnika publicznego związanych z refundacją tocilizumabu podawanego podskórnie w ramach programu lekowego. Wobec założenia prognostycznego udziału jaki potencjalnie mógłby uzyskać tocilizumab s.c., należy przyjąć, że analizowany horyzont jest okresem wystarczającym, w którym prawdopodobnie nastąpi stabilizacja w analizowanym rynku.

1.2.4. Porównywane scenariusze

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

- Scenariusza „istniejącego”, zakładającego brak refundacji tocilizumabu podawanego podskórnie (produkt RoActemra®);
- Scenariusza „nowego”, w którym tocilizumabu podawanego podskórnie (produkt RoActemra®) uzyskuje refundację w ramach programu lekowego *B.33 Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)* [25].

W analizie oszacowano bezwzględną oraz procentową zmianę kosztów płatnika wynikającą z wprowadzenia preparatu RoActemra (EAN: 5902768001075) na listę leków refundowanych. Wpływ zmian w założeniach analizy na uzyskane wyniki badano w ramach analizy scenariuszy skrajnych – scenariusza minimalnego i maksymalnego.

1.2.5. Forma przedstawienia wyników

W analizie dla każdego z poszczególnych lat horyzontu czasowego oszacowano wpływ na roczne wydatki płatnika publicznego i pacjenta wynikający z wprowadzenia refundacji produktu leczniczego RoActemra (EAN: 5902768001075) we wskazaniu reumatoidalne zapalenie stawów. Zgodnie z Wytycznymi HTA dla każdego z poszczególnych lat horyzontu czasowego przedstawiono również zużycie zasobów w postaci wykorzystanych miligramów poszczególnych substancji.

Wyniki przedstawiono z perspektywy płatnika publicznego za świadczenia zdrowotne (Narodowy Fundusz Zdrowia).

Wpływ zmian w założeniach analizy na uzyskane wyniki badano w ramach analizy scenariuszy skrajnych – scenariusza minimalnego i maksymalnego. Założenia przyjęte dla scenariusza minimalnego i maksymalnego zaprezentowano w rozdziale 1.7.2.1

1.2.6. Dyskontowanie

W analizie wpływu na system ochrony zdrowia nie przeprowadzono dyskontowania kosztów, ponieważ ten typ analizy przedstawia przepływ środków finansowych w czasie, wobec czego dyskontowanie nie jest wymagane [1].

1.2.7. Współczynnik *compliance*

W analizie przyjęto współczynnik *compliance* na poziomie 100% [6] (tj. pełne przestrzeganie zalecanego dawkowania).

1.3. Oszacowanie populacji

Reumatoidalne zapalenie stawów jest jedną z najczęściej występujących chorób układowych. Szacuje się, że w populacji mieszkańców Europy i Stanów Zjednoczonych powyżej 15 roku życia na reumatoidalne zapalenie stawów choruje od 0,5% do nawet 2% społeczeństwa [32].

Według danych z programu terapeutycznego („Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) o przebiegu agresywnym” [34]) RZS dotyczy 0,8%–2% ogólnej populacji, natomiast roczna zachorowalność wynosi 60–80 przypadków na 100 000 osób. Szacuje się, że w Polsce RZS dotyczy ok. 0,5–1% (średnia 0,8%) dorosłej populacji [4]. Kobiety chorują średnio 3 razy częściej od mężczyzn [4,14]. Najczęściej są to osoby w 4. i 5. dekadzie życia [14].

Częstość występowania RZS wynosi 0,3–1,5% w populacji ogólnej (w Europie 0,8% w populacji dorosłej) [14]. Szacuje się, że w Polsce na RZS choruje około 400 tys. osób, a co roku odnotowuje się od 8 do 16 tys. nowych przypadków [17].

Tabela 1. RZS – dane epidemiologiczne

Publikacja	Częstość występowania RZS	Zapadalność na RZS	Wiek pacjentów	Komentarz
Wiland 2000 [32]	0,5% - 2% społeczeństwa	-	>15 roku życia	mieszkańcy Europy i Stanów Zjednoczonych
PT 2011 [34]	0,8%–2% ogólnej populacji	60–80 przypadków na 100 000 osób	populacja ogólna	dane dla populacji ogólnej
Bączek 2011 [4]	0,5–1% (średnia 0,8%) dorosłej populacji	-	>18 roku życia	dane dla populacji >18 r. ż (populacja kwalifikująca się do PL)
Koligat 2012 [17]	0,3–1,5% w populacji ogólnej	8 do 16 tys.	populacja ogólna	dane dla populacji ogólnej
Szczeklik 2012 [14]	0,3–1,5% w populacji ogólnej; 0,8% populacji dorosłej	-	populacja ogólna >18 roku życia	dane dla populacji >18 r.ż (populacja kwalifikująca się do PL)

Według AOTMiT RZS dotyczy 136 tys. Polaków (około 0,5% populacji), z czego u około 70% pacjentów stosowanie tradycyjnych leków modyfikujących przebieg choroby (tj. metotreksat, cyklosporyna, leflunomid, sulfasalazyna) w monoterapii lub skojarzeniu, pozwala na uzyskanie zadowalającej poprawy (tj. co najmniej niskiej aktywności choroby). Około 30% chorych wymaga dodania do nich bądź ich zastąpienia (w przypadku działań niepożądanych) tzw. leków biologicznych [27].

W celu oszacowania rzeczywistej liczby pacjentów dorosłych z RZS wykorzystano współczynnik chorobowości zaprezentowany w publikacji Łaszewska 2014 [21]. Autorzy wspomnianego opracowania na podstawie losowo wyselekcjonowanej próby 411 130 pacjentów leczonych w ramach Narodowego Funduszu Zdrowia w latach 2008–2010, wyznaczyli liczbę osób którym postawiono, co najmniej 2 rozpoznania RZS w okresie 2008–2010 (tym samym wyeliminowano potencjalny błąd związany z nieprawidłową diagnozą: np. zostało postawione wstępne rozpoznanie RZS, niepotwierdzone w późniejszych badaniach).

Tabela 2. Kalkulacja populacji osób dorosłych z RZS wymagających leczenia biologicznego w Polsce

Parametr	Odsetek	Liczba pacjentów			Źródło
		07.2016 – 06.2017	07.2017 – 06.2018	07.2018 – 06.2019	
Liczba ludności w Polsce*		38 342 427	38 287 498	38 230 042	GUS [15]
Chorobowość					
Liczba osób chorych na RZS*	0,46%	176 375	176 122	175 858	Łaszewska 2014 [21]
Odsetek pacjentów z RZS wymagających leczenia biologicznego	30,00%	52 913	52 837	52 757	AOTM [27]
Zapadalność					
Liczba nowozdiagnozowanych chorych z RZS w skali roku	0,07%	26 840	26 801	26 761	Opis programu terapeutycznego NFZ [34]
Liczba nowozdiagnozowanych chorych z RZS wymagających leczenia biologicznego	30,00%	8 052	8 040	8 028	AOTM [27]
Populacja osób dorosłych z RZS wymagająca leczenia biologicznego w Polsce		52 913	52 837	52 757	Obliczenia na podstawie powyższych danych

* Współczynnik chorobowości został wyznaczony w stosunku do populacji Polski, stąd w obliczeniach uwzględniono również osoby poniżej 18 roku życia

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

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego RoActemra® w postaci podskórnej [9], w skojarzeniu z metotreksatem (MTX), jest wskazany:

- w leczeniu dorosłych pacjentów z czynnym, postępującym reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS) o ciężkim nasileniu, nieleczonych dotychczas za pomocą MTX.
- w leczeniu dorosłych pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie lub nietolerancję dotychczasowego leczenia jednym lub kilkoma lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (ang. DMARDs) lub inhibitorami czynnika martwicy nowotworu (ang. anti-TNF).

Produkt RoActemra® może być podawany w monoterapii w przypadku nietolerancji metotreksatu lub u pacjentów, u których kontynuacja leczenia metotreksatem nie jest wskazana. Wykazano, że produkt RoActemra® zmniejsza szybkość postępu uszkodzenia stawów mierzonego radiologicznie oraz powoduje poprawę sprawności fizycznej przy podawaniu łącznie z metotreksatem [9].

Na podstawie powyższych informacji liczba pacjentów potencjalnie kwalifikujących się do leczenia produktem RoActemra® w postaci podskórnej [9] jest tożsama z populacją oszacowaną w Tabeli 2 i kształtuje się na poziomie około 53 tys. pacjentów.

Wyznaczoną powyżej liczebność populacji, u której produkt RoActemra® może zostać zastosowany zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym należy traktować jako maksymalną.

1.3.2. Populacja docelowa, wskazana we wniosku o refundację produktu leczniczego RoActemra®

Populację docelową wskazaną we wniosku o refundację produktu leczniczego RoActemra® stanowią dorośli pacjenci spełniający kryteria włączenia do proponowanego projektu programu lekowego *B.33 Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)* poszerzonego o możliwość leczenia tocilizumabem w postaci podskórnej [25].

Oszacowania populacji docelowej dokonano na podstawie otrzymanych od NFZ [13] danych dotyczących liczby pacjentów leczonych lekami biologicznymi w danym miesiącu w okresie styczeń 2013-maj 2016 w ramach programów lekowych: *B.33 Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)* oraz wcześniej istniejącego programu *B.45 Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06)*. Wielkości przedstawione przez NFZ, dotyczyły populacji wspólnej tj. zarówno osób dorosłych chorych na RZS jak i dzieci/młodzieży cierpiących na młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS). Z uwagi na dostarczenie niepełnych danych z czerwca 2016 roku (wyraźne zaniżenie liczebności chorych oraz liczby zużytych miligramów poszczególnych leków [13]) w ramach niniejszej analizy zdecydowano się na wykorzystanie informacji do maja 2016 roku włącznie (patrz Tabela 3). Ponadto uzyskane informacje NFZ o liczbie pacjentów zostały przedstawione w rozbiciu na opakowania leków (m.in. RoActemra 80 mg, RoActemra 200 mg oraz RoActemra 400 mg) [13], co w przypadku TOC i.v. spowodowało „dublowanie” pacjenta, który otrzymywał w ramach hospitalizacji dawkę złożoną z dwóch lub nawet trzech różnych opakowań produktu RoActemra (TOC i.v.; patrz Diagram 1).

Diagram 1 Schemat wyznaczania dawki tocilizumabu poddawanego dczynie wraz z proponowaną kombinacją wykorzystania fiolek produktu RoActemra (TOC i.v.) [19]

Dawka 8 mg/kg			
Masa ciała (kg)	Dawka (mg)	Dawka (ml)	Kombinacje fiolek
50	400	20,0	
52	416	20,8	+
54	432	21,6	+
56	448	22,4	+
58	464	23,2	+
60	480	24,0	+
62	496	24,8	+ + + +
64	512	25,6	+ + + +
66	528	26,4	+ +
68	544	27,2	+ +
70	560	28,0	+ +
72	576	28,8	+
74	592	29,6	+
76	608	30,4	+ + +
78	624	31,2	+ + +
80	640	32,0	+ + +
82	656	32,8	+ +
84	672	33,6	+ +
86	688	34,4	+ + + +
88	704	35,2	+ + + +
90	720	36,0	+ + + +
92	736	36,8	+ + +
94	752	37,6	+ + +
96	768	38,4	+
98	784	39,2	+
≥100	800	40,0	+

Dla dawki 8 mg/kg:

Masa ciała pacjenta (kg) x 8 (mg/kg) = dawka leku RoACTEMRA

Po obliczeniu dawki należy wybrać optymalną dla danego pacjenta kombinację fiolek leku RoACTEMRA. Produkt leczniczy RoACTEMRA jest dostępny w fiolkach o trzech różnych dawkach:

- fioleki 400 mg (20 ml)
- fioleki 200 mg (10 ml)
- fioleki 80 mg (4 ml)

Na podstawie powyższych informacji oparcie się na danych NFZ o liczbie pacjentów stosujących poszczególne opakowania leku RoActemra zawierającego tocilizumab w postaci dożylną spowodowałoby znaczące zawyżenie liczby osób aktualnie leczonych TOC i.v. w programie lekowym. W celu wiarygodnego oszacowania liczebności chorych leczonych tocilizumabem w postaci dożylną (TOC i.v.) w ramach niniejszej analizy zdecydowano się na wykorzystanie danych NFZ o liczbie zużytych miligramów tocilizumabu w danym miesiącu oraz średniej dawki

przypadającej na pojedynczego pacjenta zgodnie z zalecanym dawkowaniem leku: 560,00 mg dla osoby dorosłej oraz 321,70 mg wśród dzieci z MIZS (patrz rozdział 1.5.1.2):

- W okresie styczeń 2013 – sierpień 2015 roku tocilizumab był dostępny w programie lekowym tylko dla osób dorosłych, stąd w obliczeniach zastosowano średnią dawkę stosowaną u osoby dorosłej (560,00 mg; patrz rozdział 1.5.1.2),
- W okresie wrzesień 2015 – maj 2016 roku ze względu na umożliwienie stosowania tocilizumabu w ramach aktualnego programu lekowego *B.33 Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)* również u dzieci z MIZS, w obliczeniach od września 2015 roku zastosowano średnią dawkę na poziomie 549,29 mg wyznaczoną w oparciu o średnie dawki u osób dorosłych (560,00 mg; patrz rozdział 1.5.1.2) i dzieci (321,70 mg; patrz rozdział 1.5.1.2) oraz przyjęty wskaźnik udziału dzieci z MIZS (4,49%; patrz rozdział 1.3.2.2) w grupie wszystkich osób leczonych tocilizumabem w programie lekowym.

W tabeli poniżej przedstawiono wyznaczoną zgodnie z powyższym opisem liczbę osób leczonych (w skali miesiąca) tocilizumabem na podstawie liczby zużytych miligramów leku w danym miesiącu [13] oraz średniej dawki przypadającej na pojedynczego pacjenta. W przypadku pozostałych leków nie zidentyfikowano analogicznej sytuacji, jak dla tocilizumabu i oparto się na liczbie pacjentów przedstawionej przez NFZ [13].

Tabela 3. Liczba pacjentów z RZS/MIZS otrzymująca leki biologiczne w skali miesiąca – wyznaczono w oparciu o dane NFZ [13]

Miesiąc – rok	Liczba pacjentów leczonych (w skali miesiąca) daną substancją							Łącznie
	Adalimumab (ADA)	Certolizumab (CZP)	Etanercept (ETN)	Golimumab (GOL)	Infliksymab (INF)	Rytuksymab (RTX)	Tocilizumab (TOC)*	
sty-13	447	0	1 226	0	44	84	0	1 801
lut-13	409	0	1 166	0	37	84	0	1 696
mar-13	464	0	1 206	0	47	94	0	1 811
kwi-13	473	15	1 229	0	43	102	11	1 873
maj-13	472	50	1 241	0	56	97	52	1 968
cze-13	465	90	1 245	0	45	86	100	2 031
lip-13	501	121	1 191	0	47	83	146	2 089
sie-13	493	148	1 167	0	45	71	168	2 092
wrz-13	471	168	1 178	0	40	71	184	2 112
paź-13	485	182	1 211	0	53	100	237	2 268
lis-13	483	190	1 119	0	49	96	243	2 180
gru-13	511	235	1 141	0	55	89	312	2 343
sty-14	462	210	1 075	0	55	70	328	2 200
lut-14	481	204	1 120	0	46	78	294	2 223
mar-14	491	227	1 165	0	54	69	314	2 320
kwi-14	493	248	1 181	1	55	73	371	2 422
maj-14	500	237	1 183	6	46	85	340	2 397
cze-14	498	227	1 119	23	51	73	352	2 343
lip-14	506	248	1 214	28	47	65	385	2 493
sie-14	463	217	1 115	39	48	53	378	2 313
wrz-14	536	230	1 145	44	42	54	358	2 409
paź-14	499	245	1 159	54	50	65	423	2 495
lis-14	483	215	1 030	64	38	63	387	2 280
gru-14	531	236	1 098	74	42	95	440	2 516
sty-15	528	222	1 076	86	38	58	395	2 403
lut-15	474	195	1 012	75	48	60	388	2 252
mar-15	526	213	1 104	78	47	70	423	2 461
kwi-15	563	212	1 073	105	40	85	470	2 548
maj-15	553	207	1 056	99	40	62	448	2 465

Miesiąc – rok	Liczba pacjentów leczonych (w skali miesiąca) daną substancją							Łącznie
	Adalimumab (ADA)	Certolizumab (CZP)	Etanercept (ETN)	Gclimumab (GOL)	Infliksymab (INF)	Rytuksymab (RTX)	Tocilizumab (TOC)*	
cze-15	596	217	1 098	111	39	81	486	2 628
lip-15	556	214	1 100	117	41	85	519	2 632
sie-15	586	214	1 018	116	47	54	515	2 550
wrz-15	555	223	914	112	34	62	525	2 425
paź-15	570	214	958	125	42	74	563	2 546
lis-15	562	209	915	118	32	69	569	2 474
gru-15	665	232	995	115	55	84	659	2 805
sty-16	595	177	918	124	31	67	580	2 492
lut-16	595	191	937	121	48	65	551	2 508
mar-16	677	212	997	120	43	59	590	2 698
kwi-16	683	197	942	121	42	60	530	2 575
maj-16	643	202	998	117	45	72	443	2 520
Średniomiesięczna liczba pacjentów leczonych daną substancją w okresie rocznym**								
06.2013 – 05.2014	486	188	1 165	1	49	81	253	2 223
06.2014 – 05.2015	513	222	1 100	64	44	67	404	2 415 (+8,62%)
06.2015 – 05.2016	607	209	983	118	42	69	544	2 571 (+6,47%)
Rozkład pacjentów [%]								
06.2013 – 05.2014	21,9%	8,5%	52,4%	0,0%	2,2%	3,6%	11,4%	100,0%
06.2014 – 05.2015	21,3%	9,2%	45,6%	2,7%	1,8%	2,8%	16,7%	100,0%
06.2015 – 05.2016	23,6%	8,1%	38,2%	4,6%	1,6%	2,7%	21,2%	100,0%

* Obliczono, jako iloczyn liczby zużytych miligramów tocilizumabu w danym miesiącu oraz średniomiesięczną dawkę leku na pacjenta (560 mg w okresie styczeń 2013 – sierpień 2015 roku oraz 549,29 mg po wprowadzeniu refundacji u dzieci z MIZS tj. w okresie wrzesień 2015 – maj 2016 roku)

** Średniomiesięczna liczba pacjentów leczonych daną substancją w danym roku obliczono, jako średnia z liczby osób leczonych w okresach miesięcznych w danym roku (np. średnia z okresu czerwiec 2015 – maj 2016 roku)

W uchwale nr 23/2016/III Rady NFZ [29] opublikowano dane za pierwsze półrocze 2016 roku (tj. okres styczeń-czerwiec 2016 roku; patrz Tabela 27) łączna liczba chorych leczonych tocilizumabem podawanym dożylnie (TOC i.v.) w programie lekowym *B.33 Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)* wyniosła 845 osób, co stanowi około 21,3% wszystkich osób leczonych w danym okresie (=845/3 965). Rozkład pacjentów (zwłaszcza w zakresie TOC i.v. – 21,2% w okresie 06.2015 – 05.2016) wyznaczony w Tabela 3 jest zbliżony z danymi NFZ za pierwsze półrocze 2016 roku. Należy zwrócić uwagę na fakt, iż przedstawiona w Tabela 3 liczba chorych oznacza pacjentów leczonych w danym miesiącu (np. maj 2016 roku), natomiast w uchwale rady NFZ przedstawiono łączną liczbę leczonych w okresie styczeń-czerwiec 2016 roku (stąd niższa liczebność w skali miesiąca w porównaniu z łączną liczebnością w skali półrocza: np. włączanie nowych chorych do programu oraz zmiana lub zakończenie leczenia w programie).

W celu oszacowania liczebności chorych w latach horyzontu czasowego analizy w analizie podstawowej wykorzystano średniomiesięczną liczbę chorych leczonych w programie w okresach rocznych (patrz Tabela 3) oraz rokroczny średni wzrost łącznej liczby osób leczonych w programie na poziomie 7,54% (=8,62% oraz 6,47%). W ramach wariantów skrajnych rozpatrzono odpowiednio brak wzrostu (0%; tj. liczebność chorych w programie identyczna, jak w okresie 06.2015–05.2016; patrz Tabela 3) oraz rokroczny wzrost łącznej liczby osób leczonych na poziomie 20,43% wyznaczony przez autorów pierwotnej wersji analizy [6]. Szczegółowe obliczenia przedstawiono w kalkulatorze *BIA_RoActemra.xlsm* stanowiącym integralną część niniejszego raportu.

Tabela 4. Prognozowana liczebność populacji chorych z RZS/MIZS leczonych w programie lekowym w latach horyzontu czasowego analizy

Okres czasu	Średni liczba pacjentów leczonych (w skali miesiąca) daną substancją							Łącznie
	Adalimumab (ADA)	Certolizumab (CZP)	Etanercept (ETN)	Golimumab (GOL)	Infliksymab (INF)	Rytuksymab (RTX)	Tocilizumab (TOC)	
Analiza podstawowa*								
07.2017 – 06.2018	653	224	1 057	127	45	75	585	2 765
07.2018 – 06.2019	702	241	1 136	137	48	80	629	2 974
Scenariusz minimalny**								
07.2017 – 06.2018	607	209	983	118	42	69	544	2 571
07.2018 – 06.2019	607	209	983	118	42	69	544	2 571
Scenariusz maksymalny***								
07.2017 – 06.2018	731	251	1 183	142	50	83	655	3 096
07.2018 – 06.2019	880	302	1 425	171	60	101	789	3 729

* Liczebność chorych obliczono poprzez zwiększanie wartości bazowej (=średniomiesięczna liczba pacjentów leczonych daną substancją w okresie 06.2015 – 05.2016 roku; patrz Tabela 3) o przyjęty rokroczny wskaźnik wzrostu liczby osób leczonych 7,54%;

** Zgodnie z przyjętym założeniem o braku wzrostu (0%) liczby osób objętych terapią uwzględniono wartość bazową (=średniomiesięczna liczba pacjentów leczonych daną substancją w okresie 06.2015 – 05.2016 roku; patrz Tabela 3)

*** Liczebność chorych obliczono poprzez zwiększanie wartości bazowej (=średniomiesięczna liczba pacjentów leczonych daną substancją w okresie 06.2015 – 05.2016 roku; patrz Tabela 3) o przyjęty rokroczny wskaźnik wzrostu liczby osób leczonych 20,43%;

1.3.2.1. Liczebność populacji osób dorosłych z RZS leczonych w ramach programu lekowego lekami biologicznymi

Wielkości przedstawione przez NFZ dotyczyły populacji wspólnej: zarówno dorosłych chorych na RZS jak i dzieci/młodzieży cierpiących na *Młdzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS)*. W oparciu o najbardziej aktualne dane przedstawione w analizie AOTMiT 2015 [3] oraz dane NFZ (patrz Tabela 3) wyznaczono odsetek dzieci z MIZS wśród wszystkich osób leczonych adalimumabem oraz etanerceptem. Z uwagi na zbliżony odsetek dzieci leczonych adalimumabem oraz etanerceptem w niniejszej analizie zdecydowano się na przyjęcie średniego poziomu 32,21% (patrz Tabela 5) udziału dzieci z MIZS wśród wszystkich leczonych w programie adalimumabem oraz etanerceptem. W przypadku tocilizumabu przyjęto średniomiesięczny wskaźnik udziału dzieci w grupie osób leczonych w programie na poziomie 4,49% (patrz rozdział 1.3.2.2).

Tabela 5. Odsetek pacjentów z MIZS leczonych biologicznie w ramach programu lekowego B33

Substancja	Liczba pacjentów leczonych biologicznie:		Odsetek	Średni poziom udziału dzieci z MIZS w grupie osób leczonych w programie lekowym dla RZS/MIZS
	RZS+MIZS (listopad 2013) – dane NFZ [13]	MIZS (listopad 2013) – AOTMiT [3]		
Adalimumab	483	148	30,64% (= 148 / 483)	32,21%
Etanercept	1 119	368	32,89% (=368 / 1 199)	=(148+368)/(483+1 199)

Na podstawie powyższych informacji w tabeli poniżej przedstawiono średniomiesięczną liczbę pacjentów dorosłych z RZS leczonych daną substancją (łącznie liczba osób dorosłych z RZS w programie stanowi populację docelową, wskazaną we wniosku o refundację produktu leczniczego RoActemra®).

Tabela 6. Prognozowana liczebność populacji osób dorosłych z RZS leczonych w programie lekowym w latach horyzontu czasowego analizy
Średni liczba pacjentów (w skali miesiąca) leczonych daną substancją

Okres czasu	Średni liczba pacjentów (w skali miesiąca) leczonych daną substancją							Łącznie
	Adalimumab (ADA)*	Certolizumab (CZP)	Etanercept (ETN)*	Golimumab (GOL)	Infliksymab (INF)	Rytuksymab (RTX)	Tocilizumab (TOC)**	
Aktualnie (06.2015–05.2016)	411	209	666	118	42	69	520	2 035
07.2017 – 06.2018	442	224	716	127	45	75	559	2 188
07.2018 – 06.2019	476	241	770	137	48	80	601	2 353

* Liczba pacjentów leczonych adalimumabem oraz etanerceptem została pomniejszona o liczbę dzieci z MIZS (obliczono, jako iloczyn odpowiednio liczby pacjentów w danym okresie (patrz Tabela 3 – dotyczy aktualnej liczby leczonych oraz Tabela 4 – dotyczy prognozowanej liczby chorych w okresie 07.2017-06.2019) oraz współczynnik 68,79% (=100% – 32,21%; patrz Tabela 5)

** Liczba pacjentów leczonych tocilizumabem została pomniejszona o liczbę dzieci z MIZS (obliczono, jako iloczyn odpowiednio liczby pacjentów w danym okresie (patrz Tabela 3 – dotyczy aktualnej liczby leczonych oraz Tabela 4 – dotyczy prognozowanej liczby chorych w okresie 07.2017-06.2019) oraz współczynnik 95,51% (=100% – 4,49%; patrz 1.3.2.2)

1.3.2.2. Oszacowanie wskaźnika udziału dzieci z MIZS w grupie osób leczonych tocilizumabem w okresie wrzesień 2015 – maj 2016 roku

Bazując na danych zaprezentowanych w protokołach z posiedzeń *Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych* w okresie wrzesień 2015 – maj 2016 roku wyznaczono odpowiednio liczbę dzieci z MIZS pozytywnie zakwalifikowanych do leczenia oraz dzieci z pozytywną zmianą leku na kolejny rzut terapii. Zgodnie z opiniami ekspertów AOTMiT [33] tocilizumab jest lekiem z wyboru u dzieci z postacią uMIZS, natomiast u dzieci z wMIZS etanercept, adalimumab oraz tocilizumab wykazują porównywalną skuteczności i mogą być traktowane jako równoważne. W celu oszacowania prawdopodobnej liczby dzieci włączanych do terapii TOC i.v. (w okresie wrzesień 2015 – maj 2016 roku) zastosowano podejście wysoce konserwatywne zakładające:

- Od terminu wejścia w życie decyzji refundacyjnej dla tocilizumabu w MIZS (tj. od 1 września 2015 roku) młodzi pacjenci byli kierowani na terapię;
- Wszyscy (100%) młodzi pacjenci zmieniający lek na kolejny rzut terapii otrzymują TOC i.v.;
- Spośród nowowłączanych dzieci do programu u 14,89% [36] (patrz rozdział 1.5.1.2) występowała postać uMIZS i ta grupa dzieci zgodnie z opiniami ekspertów AOTMiT [33] była od razu kierowana do leczenia tocilizumabem, natomiast w grupie pozostałych dzieci z wMIZS (tj. 85,11% wszystkich nowowłączanych dzieci z MIZS do programu lekowego = 100% – 14,89%) leki anty TNF (adalimumab oraz etanercept) wykazują się jednakową skutecznością, co tocilizumab, stąd przyjęto równomierny rozkład pacjentów pomiędzy dostępne opcje terapeutyczne (tj. dokładnie 1/3 nowowłączanych do programu dzieci z wMIZS otrzyma tocilizumab, 1/3 etanercept oraz 1/3 adalimumab). Na podstawie powyższego w obliczeniach uwzględniono, że 43,26% (=14,89% + 85,11% /3) wszystkich zakwalifikowanych pozytywnie do programu dzieci z MIZS otrzymywało tocilizumab

Szczegółowe obliczenia przedstawiono w kalkulatorze *BIA_RoActemra.xlsm* stanowiącym integralną część niniejszego raportu.

Tabela 7. Oszacowanie liczby dzieci z MIZS kwalifikujących się do terapii tocilizumabem w okresie wrzesień 2015 – maj 2016 roku

Miesiąc - rok	Kwalifikacja pozytywna do programu lekowego	Zmiana pozytywna leku na kolejny rzut	Łącznie (= nowi pacjenci oraz zmieniający lek)	Łączna liczba chorych z MIZS zakwalifikowanych do terapii TOC i.v. w danym miesiącu
wrz-15	6	2	8	5 = 2 + 6 x 43,26%
paź-15	8	2	10	5 = 2 + 8 x 43,26%
lis-15	5	1	6	3 = 1 + 5 x 43,26%

gru-15	12	1	13	$6 = 1 + 12 \times 43,26\%$
sty-16	10	2	12	$6 = 2 + 10 \times 43,26\%$
lut-16	2	5	7	$6 = 5 + 2 \times 43,26\%$
mar-16	3	2	5	$3 = 2 + 3 \times 43,26\%$
kwi-16	2	2	4	$3 = 2 + 2 \times 43,26\%$
maj-16	14	2	16	$8 = 2 + 14 \times 43,26\%$
łącznie	62	19	81	45

* Obliczono, jako suma liczby wszystkich (100%) dzieci z pozytywną zmianą leku na kolejny rzut (kolumna trzecia w Tabeli 7) oraz 43,26% dzieci z kwalifikacją pozytywną do programu (kolumna czwarta w Tabeli 7). W obliczeniach zastosowano zaokrąglenie do jedności (tj. liczb naturalne)

Na podstawie wyznaczonej liczby dzieci kwalifikujących się do terapii tocilizumabem (patrz Tabela 7) oraz średniej dawki TOC i.v. u dzieci (321,7 mg; patrz rozdział 1.5.1.2) oszacowano zużycie (mg) leku w skali miesiąca u chorych z MIZS. Dodatkowo bazując na danych NFZ o liczbie zużytych miligramów TOC i.v. w okresie wrzesień 2015 – maj 2016 roku obliczono liczbę miligramów leku wykorzystaną przez osoby dorosłe (jako różnica pomiędzy całkowitą wielkością zrefundowanych dawek leku (mg), a zużyciem u dzieci z MIZS) i tym samym liczbę osób dorosłych w programie (przy założeniu średniej miesięcznej dawki 560 mg tocilizumabu na pacjenta; patrz rozdział 1.5.1.2).

Tabela 8. Oszacowanie wskaźnika udziału dzieci z MIZS w grupie osób leczonych tocilizumabem i.v.

Miesiąc - rok	Łączna liczba dzieci z MIZS leczonych tocilizumabem*	Liczba zużytych miligramów tocilizumabu u dzieci z MIZS	Łączne zużycie leku w oparciu o dane NFZ	Liczba zużytych miligramów tocilizumabu przez osoby dorosłe**	Liczba osób dorosłych leczonych tocilizumabem***	Łączna liczba osób leczonych tocilizumabem [^]
wrz-15	5 (0,97%)	1 608,51	288 160,00	286 551,49	512	517
paź-15	10 (1,8%)	3 217,02	309 454,00	306 236,98	547	557
lis-15	13 (2,31%)	4 182,13	312 321,20	308 139,07	550	563
gru-15	19 (2,9%)	6 112,34	361 986,20	355 873,86	635	654
sty-16	25 (4,32%)	8 042,55	318 443,80	310 401,25	554	579
lut-16	31 (5,6%)	9 972,77	302 884,00	292 911,23	523	554
mar-16	34 (5,73%)	10 937,87	324 321,80	313 383,93	560	594
kwi-16	37 (6,91%)	11 902,98	291 197,00	279 294,02	499	536
maj-16	45 (9,92%)	14 476,60	243 341,20	228 864,60	409	454

* Obliczono, jako suma liczby wszystkich (100%) dzieci włączonych do leczenia TOC i.v. od września 2015 roku do rozpatrywanego okresu (np. w maju 2016 roku przyjęto, że wszystkie dzieci (tj. 37 pacjentów) włączone w okresie wrzesień 2015-kwiecień 2016 kontynuują terapię TOC i.v. oraz dodatkowo 8 nowych pacjentów rozpoczynają w maju leczenie tocilizumabem). W nawiasie podano udział w łącznej liczbie osób leczonych TOC i.v.

** Obliczono, jako różnica pomiędzy danymi NFZ o liczbie wykorzystanych miligramów tocilizumabu w danym miesiącu (kolumna 4 w Tabeli 8), a liczbą miligramów wykorzystanych przez dzieci z MIZS (kolumna 3 w Tabeli 8)

*** Obliczono, jako iloraz łącznego zużycia leku (mg) w danym okresie przez osoby dorosłe oraz średniej dawki na pacjenta (560 mg / miesiąc)

[^] Obliczono, jako suma liczby dzieci z MIZS w danym miesiącu (kolumna 2 w Tabeli 8) oraz liczby osób dorosłych (kolumna 6 w Tabeli 8)

Średni udział dzieci w grupie osób leczonych tocilizumabem w okresie wrzesień 2015 – maj 2016 roku wyniósł 4,49% (mediana 4,32%; zakres 0,97%–9,92%). Należy zauważyć, iż w obliczeniach wskaźnika udziału dzieci w grupie osób leczonych TOC i.v. przyjęto brak możliwości czasowej przerwy w leczeniu albo zaprzestania stosowania leku przez dzieci z MIZS, co przyczynia się do comiesięcznego wzrostu liczby dzieci w programie (patrz Tabela 8). W rzeczywistości po wprowadzeniu refundacji bądź rozszerzeniu wskazania refundacyjnego często w okresie kilku pierwszych miesięcy od wejścia w życie decyzji zużycie leku pozostaje na stabilnym poziomie, stąd wydaje się wysoce prawdopodobne, że wyznaczone powyżej odsetki są zawyżone. Ponadto niniejsza analiza dotyczy produktu RoActemra (TOC s.c.) możliwego do zastosowania zgodnie z ChPL tylko u osób dorosłych [9], stąd liczebność subpopulacji dzieci z MIZS nie wpływa bezpośrednio na wnioski z analizy

(tj. nie zmienia wyniku inkrementalnego), lecz służy do jak najbardziej realistycznego zobrazowania sytuacji wszystkich pacjentów leczonych w programie *B.33 Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)*.

Na podstawie powyższych danych w ramach niniejszej analizy zdecydowano się na wykorzystanie średniomiesięcznego wskaźnika udziału dzieci w leczeniu TOC i.v. na poziomie 4,49%, natomiast w ramach analizy scenariuszy skrajnych wykorzystano odpowiednio minimalną (0,97%) oraz maksymalną (9,92%) wartość (patrz Tabela 8).



1.3.4. Oszacowanie liczebności populacji – zestawienie

W tabeli poniżej zestawiono oszacowanie liczebności populacji:

- Wariant I: Obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana
- Wariant II: Docelowej, wskazanej we wniosku
- Wariant III: W której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana.

Tabela 9. Zestawienie oszacowań liczebności populacji

Populacja	Stan aktualny	I rok refundacji 07.2017 – 06.2018	II rok refundacji 07.2018 – 06.2019
Wariant I	52 913	52 837	52 757
Wariant II	2 035*	2 188*	2 353*

* Średniomiesięczna liczba pacjentów dorosłych z RZS leczonych w ramach program lekowego (potencjalnie kwalifikująca się do zastosowania tocilizumabu w postaci podskórnej: Tabela 6)

1.4. Udziały w rynku

1.4.1. Scenariusz „istniejący”

Z uwagi na względnie stabilne udziały w rynku poszczególnych leków w ramach scenariusza „istniejącego” założono rozkład pacjentów ze względu na stosowane leki analogiczny do najnowszych danych NFZ z okresu czerwiec 2015 – maj 2016 roku (patrz Tabela 3). W tabeli poniżej przedstawiono udziały w rynku oraz liczbę pacjentów stosujących dany lek z uwzględnieniem dzieci i młodzieży z MIZS leczonych adalimumabem, etanerceptem oraz tocilizumabem i.v. (patrz rozdziały 1.3.2.1–1.3.2.2). Należy zauważyć, iż jedyną różnicą pomiędzy wariantami skrajnymi, a analizą podstawową dla scenariusza „istniejącego” występuje w zakresie wskaźnika dzieci z MIZS leczonych tocilizumabem i.v (patrz rozdział 1.3.2.2): w ramach analizy podstawowej przyjęto wskaźnik 4,49%, natomiast w scenariuszu minimalnym 9,92%, zaś w maksymalnym 0,97%. Szczegółowe obliczenia przedstawiono w kalkulatorze *BIA_RoActemra.xlsm* stanowiącym integralną część niniejszego raportu.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla produktu leczniczego RoActemra® (tocilizumab) w postaci podskórnej w leczeniu chorych na reumatoidalne zapalenie stawów

Tabela 10. Udziały w rynku – scenariusz „istniejący”

Substancja	I rok refundacji (lipiec 2017- czerwiec 2018)		II rok refundacji (lipiec 2018- czerwiec 2019)	
	Liczba pacjentów	Odsetek*	Liczba pacjentów	Odsetek*
Analiza podstawowa				
Adalimumab – RZS	442	16,00%	476	16,00%
Adalimumab – MIZS	210	7,60%	226	7,60%
Certolizumab	224	8,11%	241	8,11%
Etanercept – RZS	716	25,91%	770	25,91%
Etanercept – MIZS	340	12,31%	366	12,31%
Golimumab	127	4,59%	137	4,59%
Infliksymab	45	1,62%	48	1,62%
Rytuksymab	75	2,70%	80	2,70%
Tocilizumab iv – RZS	559	20,21%	601	20,21%
Tocilizumab iv – MIZS	26	0,95%	28	0,95%
Tocilizumab sc – RZS	0	0,00%	0	0,00%
Łącznie	2 765	100,00%	2 974	100,00%
Scenariusz minimalny				
Adalimumab – RZS	411	16,00%	411	16,00%
Adalimumab – MIZS	195	7,60%	195	7,60%
Certolizumab	209	8,11%	209	8,11%
Etanercept – RZS	666	25,91%	666	25,91%
Etanercept – MIZS	316	12,31%	316	12,31%
Golimumab	118	4,59%	118	4,59%
Infliksymab	42	1,62%	42	1,62%
Rytuksymab	69	2,70%	69	2,70%
Tocilizumab iv – RZS	490	19,07%	490	19,07%
Tocilizumab iv – MIZS	54	2,10%	54	2,10%
Tocilizumab sc – RZS	0	0,00%	0	0,00%
Łącznie	2 571	100,00%	2 571	100,00%
Scenariusz maksymalny				
Adalimumab – RZS	495	16,00%	597	16,00%
Adalimumab – MIZS	235	7,60%	284	7,60%
Certolizumab	251	8,11%	302	8,11%
Etanercept – RZS	802	25,91%	966	25,91%
Etanercept – MIZS	381	12,31%	459	12,31%
Golimumab	142	4,59%	171	4,59%
Infliksymab	50	1,62%	60	1,62%
Rytuksymab	83	2,70%	101	2,70%

Substancja	I rok refundacji (lipiec 2017- czerwiec 2018)		II rok refundacji (lipiec 2018- czerwiec 2019)	
	Liczba pacjentów	Odsetek*	Liczba pacjentów	Odsetek*
Tocilizumab iv – RZS	649	20,96%	782	20,96%
Tocilizumab iv – MIZS	6	0,20%	8	0,20%
Tocilizumab sc – RZS	0	0,00%	0	0,00%
Łącznie	3 096	100,00%	3 729	100,00%

* Obliczono, jako iloraz średniej liczby chorych leczonych danym lekiem (w skali miesiąca) oraz łącznej liczby chorych leczonych w programie lekowym B.33

1.4.2. Scenariusz „nowy”

Na podstawie pierwotnej wersji analizy BIA [6] oraz zgodnie z analizą problemu decyzyjnego [12] i opiniami ekspertów klinicznych (w szczególności zawartej w analizie weryfikacyjnej nr: AOTM-OT-4351-28/2014 opinii prof. Witolda Tłustochowicza wskazującego, że TOC s.c. powinien zastąpić TOC i.v. w rozpatrywanej populacji chorych z RZS [2]) w scenariuszu nowym przyjęto, że po wprowadzeniu refundacji produkt RoActemra® (EAN: 5902768001075) tocilizumab podawany podskórnie przejmie większość udziałów (73% [6]) w rynku tocilizumabu podawanego dożylnie stosowanego u osób dorosłych z RZS (sprzedaż pozostałych leków oraz TOC i.v. wśród dzieci i młodzieży pozostanie niezmienną, tzn. udziały w rynku identyczne, jak w scenariuszu „istniejącym”; patrz Tabela 10). Prognozowane udziały tocilizumabu s.c. oraz i.v. oszacowano na podstawie wyników badania ankietowego RAISE, w którym oceniano preferencje dotyczące stosowania leków biologicznych w opinii lekarzy i chorych [28]. Badanie ankietowe metodą wywiadu bezpośredniego standaryzowanego przeprowadzono przez przeszkolonych ankietatorów (badanie było częścią międzynarodowego projektu RAISE) wśród 30 lekarzy reumatologów prowadzących leczenie biologiczne i 120 chorych przyjmujących leki biologiczne podskórnie bądź dożylnie. Zdaniem lekarzy podskórna droga podania leku jest preferowana przez 83% chorych, którzy rzadko decydują się na leczenie drogą dożylną (tylko 3%). Drogę podskórną podania leku preferowało natomiast 38% chorych, a dożylną 39%.

Wykorzystując powyższe dane oszacowano prognozowany udział obydwu postaci leku tocilizumab dla scenariusza „nowego” [6]. Odbieranie udziałów następuje proporcjonalnie do udziału tocilizumabu i.v. ze scenariusza „istniejącego” (Tabela 11).

Tabela 11 Kalkulacja prognozowanych udziałów w rynku tocilizumabu s.c. oraz tocilizumabu i.v. [6]

Parametr	Preferencja dotycząca stosowania leków biologicznych		
	Wg lekarzy	Wg pacjentów	Średnia
Podskórna droga podania leku	83%	38%	73%
Leczenie drogą dożylną	3%	39%	27%

W związku z prognostycznym charakterem danych wielkość udziałów w rynku tocilizumabu s.c. może być obciążona pewną dozą niepewności. Biorąc pod uwagę różne preferencje dotyczące podania leków biologicznych (podskórnie lub dożylnie) przez lekarzy prowadzących oraz chorych, trudno jest dokładnie przewidzieć jak rozłoży się udział tych leków w kolejnych latach horyzontu czasowego analizy [6].



Dla lekarzy będzie zdecydowanie łatwiej podawać lek - obecnie pacjent otrzymuje tocilizumab w ramach jednodniowej hospitalizacji. Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla leku RoActemra® do stosowania podskórnego [9], po właściwym przeszkoleniu z zakresu techniki wstrzyknięć pacjenci mogą samodzielnie wstrzykiwać sobie produkt RoActemra®. Objęcie refundacją tocilizumabu w formie

podskórnej pozwoli, zatem zmniejszyć liczbę hospitalizacji, lekarz podczas wizyty ambulatoryjnej będzie mógł wydać pacjentowi lek, na 3 miesiące, do stosowania w domu.

W ramach analizy scenariuszy skrajnych przyjęto odpowiednio pełne przejęcie udziałów w rynku (100%) oraz minimalne przejęcie udziałów w rynku na poziomie 49,35% (=38% / (38% + 39%)) w oparciu o wyniki badania RAISE [28] w którym to 38% pacjentów preferowało podskórną drogę podania leku, natomiast 39% drogę dożylną. Szczegółowe obliczenia zamieszczono w kalkulatorze *BIA_RoActemra.xlsm*.

Tabela 12. Udziały w rynku – scenariusz „nowy”

Substancja	I rok refundacji (lipiec 2017- czerwiec 2018)		II rok refundacji (lipiec 2018- czerwiec 2019)	
	Liczba pacjentów	Odsetek*	Liczba pacjentów	Odsetek*
Analiza podstawowa				
Adalimumab – RZS	442	16,00%	476	16,00%
Adalimumab – MIZS	210	7,60%	226	7,60%
Certolizumab	224	8,11%	241	8,11%
Etanercept – RZS	716	25,91%	770	25,91%
Etanercept – MIZS	340	12,31%	366	12,31%
Golimumab	127	4,59%	137	4,59%
Infliksymab	45	1,62%	48	1,62%
Rytuksymab	75	2,70%	80	2,70%
Tocilizumab iv – RZS	151	5,46%	162	5,46%
Tocilizumab iv – MIZS	26	0,95%	28	0,95%
Tocilizumab sc – RZS	408	14,76%	439	14,76%
Łącznie	2 765	100,00%	2 974	100,00%
Scenariusz minimalny				
Adalimumab – RZS	411	16,00%	411	16,00%
Adalimumab – MIZS	195	7,60%	195	7,60%
Certolizumab	209	8,11%	209	8,11%
Etanercept – RZS	666	25,91%	666	25,91%
Etanercept – MIZS	316	12,31%	316	12,31%
Golimumab	118	4,59%	118	4,59%
Infliksymab	42	1,62%	42	1,62%
Rytuksymab	69	2,70%	69	2,70%
Tocilizumab iv – RZS	248	9,66%	248	9,66%
Tocilizumab iv – MIZS	54	2,10%	54	2,10%
Tocilizumab sc – RZS	242	9,41%	242	9,41%
Łącznie	2 571	100,00%	2 571	100,00%
Scenariusz maksymalny				
Adalimumab – RZS	495	16,00%	597	16,00%
Adalimumab – MIZS	235	7,60%	284	7,60%

Substancja	I rok refundacji (lipiec 2017- czerwiec 2018)		II rok refundacji (lipiec 2018- czerwiec 2019)	
	Liczba pacjentów	Odsetek*	Liczba pacjentów	Odsetek*
Certolizumab	251	8,11%	302	8,11%
Etanercept – RZS	802	25,91%	966	25,91%
Etanercept – MIZS	381	12,31%	459	12,31%
Golimumab	142	4,59%	171	4,59%
Infliksymab	50	1,62%	60	1,62%
Rytuksymab	83	2,70%	101	2,70%
Tocilizumab iv – RZS	0	0,00%	0	0,00%
Tocilizumab iv – MIZS	6	0,20%	8	0,20%
Tocilizumab sc – RZS	649	20,96%	782	20,96%
Łącznie	3 096	100,00%	3 729	100,00%

* Obliczono, jako iloraz średniej liczby chorych leczonych danym lekiem oraz łącznej liczby chorych leczonych w programie lekowym B.33

1.5. Koszty

W celu obliczenia uwzględnionych w analizie kosztów, przyjęto perspektywę płatnika publicznego za usługi zdrowotne (NFZ).

W modelu uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednie:

- koszt leków biologicznych (adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, Infliksymab, rytuksymab, tocilizumab sc, tocilizumab iv,)
- koszty podania leków w ramach programu lekowego

Ze względu na brak różnic pomiędzy rozpatrywanymi opcjami terapeutycznymi w zakresie kosztów kwalifikacji do programu lekowego oraz kosztów diagnostyki i monitorowania (ryczałt roczny) w modelu BIA zdecydowano się na pominięcie tych kosztów.

W poniższych podrozdziałach przedstawiono oszacowania kosztów przyjęte w analizie.

[Redacted content]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

1.5.1.2. Koszty tocilizumabu podawanego dożylnie (TOC i.v.)

Koszt leczenia tocilizumabem podawanym dożylnie wyznaczono w oparciu o koszt refundowanych w ramach programu lekowego *Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)* leków zawierających tocilizumab [23].

Tabela 16 Koszt tocilizumabu i.v.

Nazwa handlowa, postać, dawka, opakowanie (EAN)	Cena zbytu netto (ex-factory) [PLN/op.]	Urzędowa cena zbytu [PLN/op.]	Cena hurtowa/ wysokość limitu [PLN/op.]	Koszt z persp. NFZ [PLN/mg]
RoActemra®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml; 1 fiol. a 10 ml; (5909990678259)	1 300,00	1 404,00	1 474,20/ 1 474,20	7,3710
RoActemra®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml; 1 fiol. a 20 ml; (5909990678266)	2 600,00	2 808,00	2 948,40/ 2 948,40	7,3710
RoActemra®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml; 1 fiol. a 4 ml; (5909990678273)	520,00	561,60	589,68/ 589,68	7,3710

Dawkowanie tocilizumabu podawanego dożylnie – populacja docelowa (osoby dorosłe z RZS)

Analogicznie, jak autorzy pierwotnej wersji analizy [6] średnią dawkę (560 mg = 70 kg x 8 mg/kg m.c.) u osób dorosłych wyznaczono w oparciu o zalecane dawkowanie (8 mg/kg m.c. [10]) oraz średnią masę ciała pacjenta dorosłego z RZS (70 kg) zgodnie z badaniem Niewada 2009 [24].

Dawkowanie tocilizumabu podawanego dożylnie – subpopulacja dzieci i młodzieży z MIZS

Z uwagi na umożliwienie od września 2015 roku stosowania tocilizumabu w ramach programu lekowego *B.33 Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)* również u dzieci z MIZS, w celu oszacowania liczby chorych stosujących TOC i.v. niezbędne okazało się wyznaczenie średniej dawki leku u dzieci/młodzieży z MIZS (patrz rozdział 1.3.2).

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego RoActemra [10] oraz opisem programu lekowego *B.33 Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)* [23] tocilizumab w postaci dożylniej może być stosowany u dzieci w wieku od 2 lat. Dawka TOC i.v. uzależniona jest od rodzaju MIZS oraz masy ciała pacjenta [10]:

- Chorzy na uMIZS: Zalecana dawka u pacjentów powyżej 2 roku życia wynosi 8 mg/kg, podawana raz na dwa tygodnie u pacjentów o masie ciała większej lub równej 30 kg, lub 12 mg/kg podawana raz na dwa tygodnie u pacjentów o masie ciała poniżej 30 kg. Przed każdym podaniem należy obliczyć dawkę w oparciu o masę ciała pacjenta. Dawka może być zmieniana wyłącznie w oparciu o stałe zmiany masy ciała pacjenta wraz z upływem czasu
- Chorzy na wMIZS: Zalecana dawka u pacjentów powyżej 2 roku życia wynosi 8 mg/kg, podawana raz na 4 tygodnie u pacjentów o masie ciała większej lub równej 30 kg, lub 10 mg/kg, podawana raz

na 4 tygodnie u pacjentów o masie ciała poniżej 30 kg. Przed każdym podaniem należy obliczyć dawkę w oparciu o masę ciała pacjenta. Dawka może być zmieniana wyłącznie w oparciu o stałe zmiany masy ciała pacjenta wraz z upływem czasu.

W celu oszacowania średniej dawki wśród pacjentów z MIZS wykorzystano dane z badania Żuber 2011 [36] w ramach którego oceniono wyniki leczenia etanerceptem w okresie 2003-2010 wśród dzieci i młodzieży z MIZS:

- W grupie 188 badanych dzieci około 14,89% (28 osób) miało zdiagnozowane czynne młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów o początku uogólnionym (uMIZS),
- Średnia masa ciała młodych pacjentów wynosiła 35 kg.

W oparciu o powyższe dane oraz zgodnie z ChPL produktu RoActemra [10] oszacowano średnią miesięczną (28 dni) dawkę tocilizumabu podawanego dożylnie wśród chorych z MIZS na poziomie: 321,7 mg (= 14,89% x 35 kg x 8 mg/kg x 2 podania na miesiąc + 85,11% x 35 kg x 8 mg/kg x 1 podanie na miesiąc).

1.5.1.3. Koszty pozostałych leków biologicznych stosowanych w ramach programu lekowego B.33

Koszt leczenia lekami biologicznymi wyznaczono w oparciu o koszt za miligram substancji refundowanych w ramach programu lekowego B.33 Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08) leków zawierających odpowiednio: adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliksymab, rytuksymab [23].

Tabela 18 Koszt pozostałych leków biologicznych stosowanych w ramach programu lekowego B.33

Nazwa handlowa, postać, dawka, opakowanie (EAN)	Urzędowa cena zbytu [PLN/op.]	Cena hurtowa [PLN/op.]	Wysokość limitu [PLN/op.]	Koszt z persp. NFZ [PLN/mg]
Humira, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg (EAN: 5909990005031)	4 155,84	4 363,63	4 363,63	54,5454
Humira, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg (EAN: 5909990005055)	4 155,84	4 363,63	4 363,63	54,5454
Cimzia, roztwór do wstrzykiwań w amp.-strz., 200 mg/ml (EAN: 5909990734894)	4 024,08	4 225,28	4 225,28	10,5632
Benepali, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg (EAN: 5713219479288)	2 997,00	3 146,85	3 146,85	15,7343
Benepali, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 50 mg (EAN: 5713219479295)	2 997,00	3 146,85	3 146,85	15,7343
Enbrel, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg (EAN: 5909990618255)	3 996,00	4 195,80	3 146,85	15,7343
Enbrel, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 50 mg (EAN: 5909990712755)	3 996,00	4 195,80	3 146,85	15,7343
Enbrel, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 25 mg/ml (EAN: 5909990777938)	1 998,00	2 097,90	1 573,43	15,7343
Enbrel, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań do stosowania u dzieci, 10 mg/ml (EAN: 5909990880881)	799,20	839,16	629,37	15,7343
Simponi, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg (EAN: 5909990717187)	3 696,84	3 881,68	3 881,68	77,6336
Inflectra, proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg (EAN: 5909991078881)	1 436,40	1 508,22	1 508,22	15,0822
Remicade, proszek do sporządzania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 0,1 g (EAN: 5909990900114)	1 941,13	2 038,19	1 508,22	15,0822
Remsima, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg (EAN: 5909991086305)	1 436,40	1 508,22	1 508,22	15,0822

Nazwa handlowa, postać, dawka, opakowanie (EAN)	Urzędowa cena zbytu [PLN/op.]	Cena hurtowa [PLN/op.]	Wysokość limitu [PLN/op.]	Koszt z persp. NFZ [PLN/mg]
MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg (EAN: 5909990418817)	2 445,01	2 567,26	2 567,26	12,8363
MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg (EAN: 5909990418824)	6 112,52	6 418,15	6 418,15	12,8363

W ramach wariantu analizy z uwzględnieniem RSS zdecydowano się na oszacowanie rzeczywistych wydatków płatnika publicznego związanych z refundacją leków biologicznych, w tym celu wykorzystano najbardziej aktualne dane NFZ dotyczące liczby sprzedanych opakowań oraz wartości refundacji w okresie styczeń–październik 2016 roku [18].

Tabela 19 Rzeczywisty koszt pozostałych leków biologicznych stosowanych w ramach programu lekowego B.33 – na podstawie danych NFZ (okres styczeń–październik 2016 roku [18])

Nazwa handlowa, postać, dawka, opakowanie (EAN)	Liczba zrefundowanych opakowań	Wartość refundacji [PLN]	Liczba zrefundowanych jednostek leku [mg]	Rzeczywisty koszt z persp. NFZ [PLN/mg]
Humira, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg (EAN: 5909990005031)	102,93	401 868,93	8 234,00	48,81
Humira, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg (EAN: 5909990005055)	25 163,03	87 732 528,46	2 013 042,20	43,58
Cimzia, roztwór do wstrzykiwań w amp.-strz., 200 mg/ml (EAN: 5909990734894)	2 346,85	6 869 360,30	938 740,00	7,32
Benepali, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg (EAN: 5713219479288)	Brak danych			
Benepali, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 50 mg (EAN: 5713219479295)	Brak danych			
Enbrel, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg (EAN: 5909990618255)	7 452,29	26 515 823,10	1 490 458,00	17,79
Enbrel, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 50 mg (EAN: 5909990712755)	9 048,61	31 699 303,24	1 809 722,00	17,52
Enbrel, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 25 mg/ml (EAN: 5909990777938)	1 726,30	3 029 473,62	172 629,52	17,55
Enbrel, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań do stosowania u dzieci, 10 mg/ml (EAN: 5909990880881)	1 982,80	1 408 081,77	79 312,06	17,75
Simponi, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg (EAN: 5909990717187)	4 848,02	16 351 153,35	242 401,00	67,45
Inflectra, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg (EAN: 5909991078881)	6 314,39	7 234 751,87	631 439,19	11,46
Remicade, proszek do sporządzania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 0,1 g (EAN: 5909990900114)	78,84	118 585,50	7 883,50	15,04
Remsima, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg (EAN: 5909991086305)	7 984,09	9 134 939,34	798 409,07	11,44
MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg (EAN: 5909990418817)	20 810,31	41 536 070,64	4 162 061,97	9,98
MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg (EAN: 5909990418824)	28 124,48	139 945 731,70	14 062 238,70	9,95

W wariantcie analizy bez uwzględnienia RSS uwzględniono minimalny koszt za miligram substancji zgodnie z limitem finansowania (patrz Tabela 18 oraz Tabela 20), zaś w wariantcie z uwzględnieniem RSS przyjęto średni rzeczywisty koszt za miligram ważony liczbą zrefundowanych jednostek (mg) leku (patrz Tabela 19 oraz Tabela 20; wyjątek stanowi etanercept dla którego konserwatywnie przyjęto niższy koszt za produkt *Benepali*). Średnie zużycie leku na pacjenta na miesiąc wyznaczono w oparciu o najnowsze dane NFZ z okresu czerwiec 2015 –

maj 2016 roku (średnia z danego okresu). Szczegółowe obliczenia przedstawiono w kalkulatorze BIA_RoActemra.xlsm.

Tabela 20 Koszt za miligram oraz średnie zużycie leków biologicznych w skali miesiąca uwzględnione w modelu BIA

Substancja	Koszt z persp. NFZ [PLN/mg]	Rzeczywisty koszt z persp. NFZ [PLN/mg]	Średnie zużycie leku / miesiąc [mg]
Adalimumab*	54,55	43,60	96
Certolizumab	10,56	7,32	471
Etanercept*	15,73	15,73	183
Golimumab	77,63	67,45	59
Infliksymab	15,08	11,47	195
Rytuksymab	12,84	9,96	1 200
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

* Ze względu na brak przejmowania przez tocilizumab podawany podskórnie udziałów w rynku adalimumabu oraz etanerceptu w dalszych obliczeniach uwzględniono identyczne średnie zużycie leku na miesiąc przez pacjentów z RZS oraz MIZS w oparciu o dane NFZ

[REDAKTOWANE]

1.5.1.4. Koszt podania tocilizumabu w ramach programu lekowego

TOC s.c.

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego RoActemra® (kod FAN: 5902768001075, 162 mg tocilizumabu w ampułko-strzykawce) leczenie tocilizumabem w postaci podskórnej powinno być rozpoczynane przez lekarza doświadczonego w rozpoznawaniu i leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów [9]. Po właściwym przeszkoleniu z zakresu techniki wstrzyknięć pacjenci mogą samodzielnie wstrzykiwać sobie produkt RoActemra®, jeśli lekarz uzna to za właściwe [9]. [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]. W tabeli poniżej przedstawiono oszacowany średni koszt wizyty ambulatoryjnej. Średnią cenę punktu przyjęto zgodnie z informatorem o umowach NFZ na poziomie 52,00 PLN [16].

Tabela 21. Koszt podania tocilizumabu w postaci podskórnej (wnioskowana technologia medyczna)

Nazwa świadczenia (kod)	Wartość punktowa	Średnia cena punktu [PLN]	Koszt świadczenia [PLN]	Liczba wizyt / rok	Koszt podania TOC s.c. / rok [PLN]
Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu (5.08.07.0000004)	2	52,00	104,00 (=2 x 52,00)	4	416,00 (=104,00 x 4)

TOC i.v.

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego RoActemra® postać dożylna (20 mg/ml) [10] po rozcieńczeniu produkt należy podawać chorym na RZS we wlewie dożylnym trwającym 1 godzinę (wlew powinien zostać

przeprowadzony przez lekarza doświadczonego w rozpoznawaniu i leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów.

W tabeli poniżej oszacowano średni koszt podania TOC i.v. na cykl w modelu (tj. 6 miesięcy).

Tabela 22. Koszt podania tocilizumabu w postaci dożyłnej

Nazwa świadczenia (kod)	Wartość punktowa	Średnia cena punktu [PLN]	Koszt świadczenia [PLN]	Liczba podań / rok	Koszt podania TOC i.v. / cykl [PLN]
Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu (5.08.07.0000003)	9	52,00	468,00 (=9 x 52,00)	12	5 616,00 (=468,00 x 12)

1.5.1.5. Koszt podania pozostałych leków biologicznych

W ramach niniejszej analizy zdecydowano się na podejście konserwatywne i założenie, że leki podawane podskórnie: adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab będą wydawane pacjentowi analogicznie, jak TOC s.c. w ramach wizyty ambulatoryjnej 5.08.07.0000004 *Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu* raz na trzy miesiące, natomiast leki podawane w postaci wlewów dożylnych: infliksymab oraz rytuksymab będą podawane analogicznie jak TOC i.v. w ramach hospitalizacji jednodniowej 5.08.07.0000003 *Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu*.

Tabela 23. Koszt podania pozostałych leków biologicznych

Substancja	Zalecana dawka	Średni koszt podania leku [PLN]
Leki podawane podskórnie		
Adalimumab	40 mg co drugi tydzień	Koszt podania leku na pacjenta na miesiąc: 34,67 PLN (=104,00 PLN / 3 miesiące; patrz Tabela 21)
Certolizumab	Dawka nasycająca: 400 mg (2*200mg) w tygodniach 0,2,4; dawka podtrzymująca: 200 mg co 2 tygodnie	
Etanercept	25 mg dwa razy na tydzień	
Golimumab	50mg raz w miesiącu	
Leki podawane w postaci wlewów dożylnych		
Infliksymab	3mg/kg masy ciała: w 0, 2, 6 tygodniu leczenia, następnie co 8 tygodni	Minimalny koszt podania leku na pacjenta na miesiąc: 468,00 PLN (patrz Tabela 22)
Rytuksymab	1000 mg x 2 (na początku 1000mg i po 2 tygodniach kolejna 1000mg, 0 i 14 dzień), kolejny cykl najwcześniej po 180 dniach	Minimalny koszt podania leku na pacjenta na miesiąc: 468,00 PLN (patrz Tabela 22)

1.6. Zużycie zasobów

Zużycie zasobów przedstawiono w postaci liczby zużytych miligramów poszczególnych substancji. Liczba pacjentów (w skali miesiąca) leczona danymi lekami została przedstawiona odpowiednio w rozdziale 1.4.1 dla scenariusz „istniejącego” oraz w rozdziale 1.4.2 dla scenariusz „nowego”. Szczegółowe obliczenia przedstawiono w kalkulatorze *BIA_RoActemra.xlsm* stanowiącym integralną część niniejszego raportu.

Tabela 24. Liczba zrefundowanych miligramów poszczególnych substancji w ramach programu lekowego B.33

Substancja	Scenariusz „istniejący” [PLN]		Scenariusz „nowy” [PLN]		Wzrost (+) / spadek (-) zużycia leku	
	07.2017 – 06.2018	07.2018 – 06.2019	07.2017 – 06.2018	07.2018 – 06.2019	07.2017 – 06.2018	07.2018 – 06.2019
Analiza podstawowa						

Substancja	Scenariusz „istniejący” [PLN]		Scenariusz „nowy” [PLN]		Wzrost (+) / spadek (-) zużycia leku	
	07.2017 – 06.2018	07.2018 – 06.2019	07.2017 – 06.2018	07.2018 – 06.2019	07.2017 – 06.2018	07.2018 – 06.2019
Adalimumab – RZS	509 330	547 751	509 330	547 751	0	0
Adalimumab – MIZS	242 002	260 258	242 002	260 258	0	0
Certolizumab	1 266 722	1 362 278	1 266 722	1 362 278	0	0
Etanercept – RZS	1 573 954	1 692 686	1 573 954	1 692 686	0	0
Etanercept – MIZS	747 845	804 260	747 845	804 260	0	0
Golimumab	89 612	96 372	89 612	96 372	0	0
Infliksymab	104 678	112 574	104 678	112 574	0	0
Rytuksymab	1 073 577	1 154 563	1 073 577	1 154 563	0	0
Tocilizumab iv – RZS	3 755 830	4 039 154	1 014 074	1 090 572	-2 741 756	-2 948 582
Tocilizumab iv – MIZS	101 504	109 161	101 504	109 161	0	0
Tocilizumab sc – RZS	0	0	3 172 604	3 411 931	3 172 604	3 411 931
Scenariusz minimalny						
Adalimumab – RZS	473 603	473 603	473 603	473 603	0	0
Adalimumab – MIZS	225 027	225 027	225 027	225 027	0	0
Certolizumab	1 177 868	1 177 868	1 177 868	1 177 868	0	0
Etanercept – RZS	1 463 550	1 463 550	1 463 550	1 463 550	0	0
Etanercept – MIZS	695 388	695 388	695 388	695 388	0	0
Golimumab	83 327	83 327	83 327	83 327	0	0
Infliksymab	97 335	97 335	97 335	97 335	0	0
Rytuksymab	998 272	998 272	998 272	998 272	0	0
Tocilizumab iv – RZS	3 293 983	3 293 983	1 668 381	1 668 381	-1 625 602	-1 625 602
Tocilizumab iv – MIZS	208 358	208 358	208 358	208 358	0	0
Tocilizumab sc – RZS	0	0	1 881 054	1 881 054	1 881 054	1 881 054
Scenariusz maksymalny						
Adalimumab – RZS	570 360	686 885	570 360	686 885	0	0
Adalimumab – MIZS	271 000	326 365	271 000	326 365	0	0
Certolizumab	1 418 507	1 708 308	1 418 507	1 708 308	0	0
Etanercept – RZS	1 762 553	2 122 643	1 762 553	2 122 643	0	0
Etanercept – MIZS	837 456	1 008 548	837 456	1 008 548	0	0
Golimumab	100 350	120 852	100 350	120 852	0	0
Infliksymab	117 221	141 169	117 221	141 169	0	0
Rytuksymab	1 202 219	1 447 832	1 202 219	1 447 832	0	0
Tocilizumab iv – RZS	4 599 118	5 538 717	0	0	-4 599 118	-5 538 717
Tocilizumab iv – MIZS	24 480	29 482	24 480	29 482	0	0
Tocilizumab sc – RZS	0	0	5 046 444	6 077 433	5 046 444	6 077 433

1.7. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia

1.7.1. Analiza podstawowa

1.7.1.1. Wyniki analizy podstawowej bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet płatnika publicznego bez uwzględnienia instrumentów dzielenia ryzyka.

Tabela 25. Wpływ refundacji preparatu RoActemra® s.c. na budżet NFZ – wyniki analizy podstawowej bez uwzględnienia RSS

Parametr	Scenariusz „istniejący” [PLN]		Scenariusz „nowy” [PLN]		Wydatki (+) / oszczędności (-) inkrementalne [PLN]	
	07.2017 – 06.2018	07.2018 – 06.2019	07.2017 – 06.2018	07.2018 – 06.2019	07.2017 – 06.2018	07.2018 – 06.2019
Adalimumab – RZS	27 781 587,61	29 877 308,41	27 781 587,61	29 877 308,41	0,00	0,00
Adalimumab – MIZS	13 200 091,35	14 195 848,19	13 200 091,35	14 195 848,19	0,00	0,00
Certolizumab	13 380 633,97	14 390 010,16	13 380 633,97	14 390 010,16	0,00	0,00
Etanercept – RZS	24 764 980,65	26 633 141,88	24 764 980,65	26 633 141,88	0,00	0,00
Etanercept – MIZS	11 766 786,38	12 654 421,00	11 766 786,38	12 654 421,00	0,00	0,00
Golimumab	6 956 930,29	7 481 730,52	6 956 930,29	7 481 730,52	0,00	0,00
Infliksymab	1 578 773,29	1 697 869,00	1 578 773,29	1 697 869,00	0,00	0,00
Rytuksymab	13 780 761,39	14 820 321,43	13 780 751,39	14 820 321,43	0,00	0,00
Adalimumab – RZS	184 066,23	197 951,38	184 066,23	197 951,38	0,00	0,00
Adalimumab – MIZS	87 456,88	94 054,25	87 456,88	94 054,25	0,00	0,00
Certolizumab	93 278,98	100 315,54	93 278,98	100 315,54	0,00	0,00
Etanercept – RZS	297 973,48	320 451,29	297 973,48	320 451,29	0,00	0,00
Etanercept – MIZS	141 578,56	152 258,62	141 578,56	152 258,62	0,00	0,00
Golimumab	52 828,26	56 813,40	52 828,26	56 813,40	0,00	0,00
Infliksymab	251 148,63	270 094,18	251 148,63	270 094,18	0,00	0,00
Rytuksymab	418 748,81	450 337,38	418 748,81	450 337,38	0,00	0,00

1.7.2.1. Założenia analizy scenariuszy skrajnych

Biorąc pod uwagę perspektywę płatnika publicznego w ramach analizy scenariuszy skrajnych rozważano zmianę następujących parametrów:

- scenariusz minimalny:
 - Przejęcie rynku TOC i.v. przez TOC s.c. na poziomie 49,35% (patrz rozdział 1.4.2);
 - Brak wzrostu liczby osób leczonych w programie lekowym (0%; tzn. przyjęto stałą liczbę osób leczonych (w skali miesiąca) w programie w oparciu o średnią liczbę osób leczonych w okresie czerwiec 2015 -maj 2016 roku; patrz najbardziej aktualne dane NFZ w Tabela 3);
 - Uwzględniono maksymalny wskaźnik udziału dzieci z MIZS w grupie osób leczonych tocilizumabem na poziomie 9,92% – patrz rozdział 1.3.2.2
- scenariusz maksymalny:
 - Średnia masa ciała pacjentów leczonych tocilizumabem i.v. na poziomie 73,82 kg z badania SUMMACTA [8];
 - Całkowite przejęcie rynku TOC i.v. przez TOC s.c. – 100% (patrz rozdział 1.4.2);
 - Rokroczny wzrost łącznej liczby osób leczonych na poziomie 20,43% wyznaczony przez autorów pierwotnej wersji analizy [6] – patrz rozdział 1.3.2;
 - Uwzględniono minimalny wskaźnik udziału dzieci z MIZS w grupie osób leczonych tocilizumabem na poziomie 0,97% – patrz rozdział 1.3.2.2

1.7.2.2. Wyniki analizy scenariuszy skrajnych

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki analizy scenariuszy skrajnych przeprowadzonej z perspektywy płatnika publicznego w horyzoncie 2 lat (wyniki przedstawiono przy braku uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka oraz przy jego rozważeniu).

Wyniki scenariuszy skrajnych bez uwzględnienia RSS

Tabela 29. Wpływ refundacji preparatu RoActemra® s.c. na budżet NFZ – wyniki scenariuszy skrajnych bez uwzględnienie RSS

Parametr	Scenariusz „istniejący” [PLN]		Scenariusz „nowy” [PLN]		Wydatki (+) / oszczędności (-) inkrementalne [PLN]	
	07.2017 – 06.2018	07.2018 – 06.2019	07.2017 – 06.2018	07.2018 – 06.2019	07.2017 – 06.2018	07.2018 – 06.2019
Scenariusz minimalny						
Adalimumab – RZS	25 832 869,54	25 832 869,54	25 832 869,54	25 832 869,54	0,00	0,00
Adalimumab – MIZS	12 274 181,11	12 274 181,11	12 274 181,11	12 274 181,11	0,00	0,00
Certolizumab	12 442 059,70	12 442 059,70	12 442 059,70	12 442 059,70	0,00	0,00
Etanercept – RZS	23 027 860,14	23 027 860,14	23 027 860,14	23 027 860,14	0,00	0,00
Etanercept – MIZS	10 941 414,21	10 941 414,21	10 941 414,21	10 941 414,21	0,00	0,00
Golimumab	6 468 941,77	6 468 941,77	6 468 941,77	6 468 941,77	0,00	0,00
Infliksymab	1 468 031,45	1 468 031,45	1 468 031,45	1 468 031,45	0,00	0,00
Rytuksymab	12 814 120,50	12 814 120,50	12 814 120,50	12 814 120,50	0,00	0,00

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla produktu leczniczego RoActemra® (tocilizumab) w postaci podskórnej w leczeniu chorych na reumatoidalne zapalenie stawów

Parametr	Scenariusz „istniejący” [PLN]		Scenariusz „nowy” [PLN]		Wydatki (+) / oszczędności (-) inkrementalne [PLN]	
	07.2017 – 06.2018	07.2018 – 06.2019	07.2017 – 06.2018	07.2018 – 06.2019	07.2017 – 06.2018	07.2018 – 06.2019
Adalimumab – RZS	171 155,05	171 155,05	171 155,05	171 155,05	0,00	0,00
Adalimumab – MIZS	81 322,29	81 322,29	81 322,29	81 322,29	0,00	0,00
Certolizumab	86 736,00	86 736,00	86 736,00	86 736,00	0,00	0,00
Etanercept – RZS	277 072,36	277 072,36	277 072,36	277 072,36	0,00	0,00
Etanercept – MIZS	131 647,64	131 647,64	131 647,64	131 647,64	0,00	0,00
Golimumab	49 122,67	49 122,67	49 122,67	49 122,67	0,00	0,00
Infliksymab	233 532,00	233 532,00	233 532,00	233 532,00	0,00	0,00
Rytuksymab	389 376,00	389 376,00	389 376,00	389 376,00	0,00	0,00
Całkowite wydatki/oszczędności	135 561 133,29	135 561 133,29	134 303 226,99	134 303 226,99	-1 257 906,30	-1 257 906,30
Scenariusz maksymalny						
Adalimumab – RZS	31 110 524,78	37 466 404,99	31 110 524,78	37 466 404,99	0,00	0,00
Adalimumab – MIZS	14 781 796,31	17 801 717,29	14 781 796,31	17 801 717,29	0,00	0,00
Certolizumab	14 983 972,50	18 045 198,08	14 983 972,50	18 045 198,08	0,00	0,00
Etanercept – RZS	27 732 451,97	33 398 191,91	27 732 451,97	33 398 191,91	0,00	0,00
Etanercept – MIZS	13 176 745,14	15 868 754,17	13 176 745,14	15 868 754,17	0,00	0,00
Golimumab	7 790 546,58	9 382 155,24	7 790 546,58	9 382 155,24	0,00	0,00
Infliksymab	1 767 950,28	2 129 142,52	1 767 950,28	2 129 142,52	0,00	0,00
Rytuksymab	15 432 045,31	18 584 812,17	15 432 045,31	18 584 812,17	0,00	0,00

Parametr	Scenariusz „istniejący” [PLN]		Scenariusz „nowy” [PLN]		Wydatki (+) / oszczędności (-) inkrementalne [PLN]	
	07.2017 – 06.2018	07.2018 – 06.2019	07.2017 – 06.2018	07.2018 – 06.2019	07.2017 – 06.2018	07.2018 – 06.2019
Adalimumab – RZS	206 122,02	248 232,75	206 122,02	248 232,75	0,00	0,00
Adalimumab – MIZS	97 936,43	117 944,84	97 936,43	117 944,84	0,00	0,00
Certolizumab	104 456,16	125 796,56	104 456,16	125 796,56	0,00	0,00
Etanercept – RZS	333 678,24	401 848,71	333 678,24	401 848,71	0,00	0,00
Etanercept – MIZS	158 543,25	190 933,64	158 543,25	190 933,64	0,00	0,00
Golimumab	59 158,43	71 244,49	59 158,43	71 244,49	0,00	0,00
Infliksymab	281 242,59	338 700,45	281 242,59	338 700,45	0,00	0,00
Rytuksymab	468 925,52	564 727,00	468 925,52	564 727,00	0,00	0,00
Całkowite wydatki/oszczędności	166 246 904,70	200 211 147,33	161 117 979,77	194 034 383,03	-5 128 924,93	-6 176 764,30

W przypadku wprowadzenia refundacji produktu RoActemra® (kod EAN: 5902768001075, 162 mg tocilizumabu w ampułko-strzykawce podawany podskórnie; TOC s.c.) w ramach programu lekowego B.33 Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08) [25] w ramach istniejącej grupy limitowej roczne wydatki budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia na uwzględnione w analizie leki zmniejszyłyby się:

- **Scenariusz minimalny bez RSS:** o około 1,26 mln PLN w pierwszym roku refundacji roku oraz o około 1,26 mln PLN w drugim roku refundacji w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza „istniejącego”
- **Scenariusz maksymalny bez RSS:** o około 5,13 mln PLN w pierwszym roku refundacji roku oraz o około 6,18 mln PLN w drugim roku refundacji w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza „istniejącego”

[Redacted content]

Wprowadzenie rozważanej technologii nie będzie wymagało przeszkolenia personelu, opracowania nowych wytycznych klinicznych, zmiany zasad diagnostyki i nie wpłynie na związane z tym koszty. Jakość wyników uzyskiwanych przy zastosowaniu leczenia z wykorzystaniem preparatu RoActemra® nie będzie zależać od doświadczenia wykonawców oraz ośrodka go stosującego.

Aspekty społeczne i etyczne

Ocenę aspektów społecznych i etycznych wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w odniesieniu do produktu RoActemra® podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 31. Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych

Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w odniesieniu do rozważanej technologii	
Wpływ na koszty lub wyniki dotyczące osób innych niż stosujące rozważaną technologię oraz ich opiekunowie	Brak wpływu
Grupy pacjentów, które mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej	Najprawdopodobniej nie
Niekwestionowana równość dostępu do technologii medycznej przy jednakowych potrzebach	Finansowanie zapewni równy dostęp do świadczeń
Spodziewana duża korzyść dla wąskiej grupy osób / korzyść mała, ale powszechna	Spodziewana duża korzyść dla wąskiej grupy osób
Technologia jako odpowiedź na niezaspokojone dotychczas potrzeby grup społecznie upośledzonych	Nie dotyczy (wprowadzenie postaci podskórnej tocilizumabu pozwoli poszerzyć liczbę opcji terapeutycznych dogodnych dla pacjentów)
Technologia jako odpowiedź dla osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia	
Powodowanie problemów społecznych	Nie powoduje problemów społecznych
Wpływ na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej	Pozytywny (postać podskórna leku refundowanego)
Groźba niezaakceptowania postępowania przez poszczególnych chorych	Brak (postać podskórna leku refundowanego)
Powodowanie lub zmiana stygmatyzacji	Nie powoduje ani nie zmienia stygmatyzacji
Wywoływanie lęku	Nie wywołuje lęku
Powodowanie dylematów moralnych	Proces leczenia nie powoduje dylematów moralnych
Stwarzanie problemów dotyczących płci lub rodzinnych	Nie stwarza takich problemów
Obecność sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi	Finansowanie jest zgodne z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi
Stwarzanie konieczności dokonania zmian w prawie/przepisach	Refundacja nie stwarza potrzeby dokonania zmian w prawie/ przepisach
Oddziaływanie na prawa pacjenta lub prawa człowieka	Refundacja nie oddziałuje na prawa pacjenta lub prawa człowieka
Konieczność szczególnego informowania pacjenta lub uzyskiwania jego zgody na stosowanie technologii	Stosowanie technologii nie wymaga szczególnego informowania pacjenta bądź odmiennego od standardowego uzyskania jego zgody w ramach aktualnego programu lekowego B.33 (wszyscy pacjenci leczeni produktem RoActemra® powinni otrzymać Kartę Ostrzegawczą dla Pacjenta)

Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w odniesieniu do rozważanej technologii	
Potrzeba zapewnienia pacjentowi poufności postępowania przy stosowaniu technologii	Stosowanie technologii nie wiąże się z koniecznością zapewnienia pacjentowi poufności postępowania
Potrzeba uwzględnienia indywidualnych preferencji pacjenta, potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze metody postępowania	Nie dotyczy

1.9. Wyniki i wnioski końcowe

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia refundacji produktu RoActemra® (kod EAN: 5902768001075) przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne (NFZ) dla dwuletniego horyzontu czasowego (07.2017 – 06.2019).

W analizie wpływu na budżet porównano dwa scenariusze sytuacyjne: „istniejący” tj. brak refundacji produktu RoActemra® (kod EAN: 5902768001075) i „nowy” po wprowadzeniu refundacji preparatu RoActemra® w ramach istniejącego programu lekowego *B.33 Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)* [25] i włączenia do istniejącej grupy limitowej 1106.0, *Tocilizumab*.

W przypadku wprowadzenia refundacji produktu RoActemra® w leczeniu pacjentów z RZS w ramach istniejącej grupy limitowej roczne wydatki budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia na uwzględnione w analizie leki w przypadku braku rozważenia RSS zmniejszyłyby się o około 2,12 mln PLN w pierwszym roku refundacji roku oraz o około 2,28 mln PLN w drugim roku refundacji w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza „istniejącego”.

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Szacowane zmiany wydatków wynikających z wprowadzenia refundacji preparatu produktu RoActemra® (EAN: 5902768001075) przedstawiono w postaci zbiorczej tabeli, ułatwiającej porównanie wyników analizy podstawowej w poszczególnych scenariuszach.

Tabela 32. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia: zbiorcze zestawienie zmian wydatków w poszczególnych scenariuszach

Scenariusz	Wydatki (+) / oszczędności (-) inkrementalne [PLN]	
	I rok refundacji	II rok refundacji
<i>Perspektywa płatnika publicznego (NFZ) bez uwzględnienia RSS</i>		
Analiza podstawowa	-2 121 597	-2 281 641
Scenariusz minimalny	-1 257 906	-1 257 906
Scenariusz maksymalny	-5 128 925	-6 176 764
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

1.9.1. Wnioski końcowe

Wprowadzenie refundacji produktu RoActemra® (kod EAN: 5902768001075, 162 mg tocilizumabu w ampułko-strzykawce podawany podskórnie; TOC s.c.) w ramach programu lekowego *B.33 Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym* (ICD-10 M 05, M 06, M 08) [25] przyczyni się w sposób zdecydowany do poprawy dostępności pacjentów do optymalnej formy terapii poprzez umożliwienie przyjmowania tocilizumabu w formie podskórnej, podawanej samodzielnie przez pacjenta. Równocześnie z uwagi na proponowany instrument dzielenia ryzyka oraz redukcję w zakresie liczby hospitalizacji związanych z podawaniem tocilizumabu w postaci dożylniej, wydatki płatnika publicznego na leki w ramach rozpatrywanego programu lekowego w sposób istotny zostaną ograniczone, co umożliwi optymalną alokację środków przez płatnika publicznego.


2. PIŚMIENNICTWO

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT); Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016
2. Analiza weryfikacyjna AOTMiT: Nr: AOTM-OT-4351-28/2014; *Wniosek o objęcie refundacją leku RoActemra® (tocilizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie tocilizumabem podskórnym reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10: M 05, M 06)”*
3. AOTMiT: Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów: Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, lipiec 2015
http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/089/RPT/AOTMiT_BOR_434_7_2015_20150710_MZIS.pdf
4. Bączyk G., Gacek L. *Ocena sprawności funkcjonalnej chorych na reumatoidalne zapalenie stawów na podstawie funkcjonalnego testu z wystandaryzowanym wyposażeniem*. Reumatologia 2011; 49, 1: 40–46.
7. Borysiak K. et al., *Zdrowie dzieci i młodzieży w Polsce w 2009 r.*; GUS Kraków 2011; ISBN 978-83-7403-212-4
8. Burmester G.R., Rubbert-Roth A., Cantagrel A., et al. A randomized, double-blind, parallel-group study of the safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab versus intravenous tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drugs in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis (SUMMACTA study). *Ann Rheum Dis* 2014;73:69–74. doi:10.1136/annrheumdis-2013-203523.
9. Charakterystyka produktu leczniczego RoActemra® (162 mg w ampułkostrzykawce) – dane producenta <http://www.roche.pl/home/produkty/charakterystyki-produktow-leczniczych-od-a-do-z1.html>
10. Charakterystyka produktu leczniczego RoActemra postać dożylna (tocilizumab): dane producenta
13. Dane uzyskane od Narodowego Funduszu Zdrowia;
14. Filipowicz-Sosnowska A., Zimmermann Górka I., Musiał J., i inni. *Choroby układu tkanki łącznej*. W: *Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2012*. Medycyna Praktyczna. 1788-1801.
15. GUS: Prognoza ludności na lata 2014-2050 http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/prognoza-ludnosc/prognoza-ludnosc-na-lata-2014-2050-opracowana-2014-r-1_5.html
16. Informator o umowach NFZ; <https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/Search.aspx?OW=01>
17. Koligat, D., Leszczyński P., Pawlak-Buś K., Nowakowska E., Koligat A. Ocena jakości życia pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych leflunomidem – przegląd literatury. *Reumatologia* 2012; 50, 3: 227–232.
18. Komunikat DGL (styczeń–październik 2016); <http://nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl.6958.html>
19. Lek RoACTEMRA w postaci dożylniej i podskórnej w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) Instrukcja Dawkowania I Podawania Leku Roactemra; Materiał udostępniony przez wnioskodawcę
20. *Lista leków refundowanych – obwieszczenia Ministra Zdrowia*; <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia/>
21. Łaszewska A, Laskowska B, Natkaniec M et al. *Przewlekłe choroby zapalne: naturalna historia choroby, epidemiologia, uwarunkowania ekonomiczne, Dane i analizy*, Kraków 2014

22. NFZ; *Departament Gospodarki Lekami*; Protokoły z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych (od początku 2011 r.); <http://www.nfz.gov.pl/dla-swiaadczeniodawcy/zespoły-koordynujące/reumatologia-protokoły-z-posiedzeń.9.html>
 23. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 lutego 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (DZ. URZ. Min. Zdr. 2017.17)
 24. Opracowanie wyników ankiety przeprowadzonej w ośrodkach uczestniczących w „Ewidencji pacjentów w terapii biologicznej reumatoidalnego zapalenia stawów” w Polsce Raport podstawowy. Opracowanie raportu – M. Niewada, M. Jakubczyk na podstawie przygotowanych przez firmę HumanGraph Sp. z o.o. wyników opracowania statystycznego. http://www.nursing.com.pl/plk/raport_ewidencja_pacjentow.pdf; Warszawa 2009
-
26. 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.
 27. 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/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2010/R9-2010-RoActemra/Stanowisko_RK_AOTM_13_4_2010_tocilizumab_RoActemra.pdf
 28. Tlustochowicz M., Tlustochowicz W. Patients’ preferences regarding biological treatment in doctors’ and patients’ opinions – the results of the RAISE* questionnaire survey. *Reumatologia* 2013; 51, 2: 113-118.
 29. Uchwała Nr 23/2016/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 12 września 2016 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2016 r.
 30. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.).
 31. WHO ATC/DDD Index 2016; http://www.whocc.no/atc_ddd_index/ [data dostępu 05-09-2016]
 32. Wiland P. Reumatoidalne zapalenie stawów – epidemiologia, schematy terapeutyczne. *Przew Lek* 2000, 3, 68-71.
 33. Wniosek o objęcie refundacją leku RoActemra (tocilizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) tocilizumabem (ICD 10 M08)” Analiza weryfikacyjna; Nr: AOTM-OT-4351-16/2014
 34. Załącznik nr 16 do Zarządzenia Nr 59/2011/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 października 2011 roku („Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) o przebiegu agresywnym”): http://www.rfz-lodz.pl/attachments/3379_Leczenie%20RZS%20i%20MIZS%20o%20przebiegu%20agresywnym.pdf
 35. Zarządzenie Nr 66/2016/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 czerwca 2016 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe)
 36. Żuber Z. et al., Etanercept treatment in juvenile idiopathic arthritis: The Polish registry; *Med Sci Monit*, 2011; 17(12): SR35-42

3. SPIS TABEL

Tabela 1. RZS – dane epidemiologiczne	9
Tabela 2. Kalkulacja populacji osób dorosłych z RZS wymagających leczenia biologicznego w Polsce	10
Tabela 3. Liczba pacjentów z RZS/MIZS otrzymująca leki biologiczne w skali miesiąca – wyznaczono w oparciu o dane NFZ [13]	13
Tabela 4. Prognozowana liczebność populacji chorych z RZS/MIZS leczonych w programie lekowym w latach horyzontu czasowego analizy	15
Tabela 5. Odsetek pacjentów z MIZS leczonych biologicznie w ramach programu lekowego B33	15
Tabela 6. Prognozowana liczebność populacji osób dorosłych z RZS leczonych w programie lekowym w latach horyzontu czasowego analizy	16
Tabela 7. Oszacowanie liczby dzieci z MIZS kwalifikujących się do terapii tocilizumabem w okresie wrzesień 2015 – maj 2016 roku	16
Tabela 8. Oszacowanie wskaźnika udziału dzieci z MIZS w grupie osób leczonych tocilizumabem i.v.	17
Tabela 9. Zestawienie oszacowań liczebności populacji	18
Tabela 10. Udziały w rynku – scenariusz „istniejący”	19
Tabela 11. Kalkulacja prognozowanych udziałów w rynku tocilizumabu s.c. oraz tocilizumabu i.v. [6]	20
Tabela 12. Udziały w rynku – scenariusz „nowy”	21
.....	23
.....	24
.....	24
Tabela 16. Koszt tocilizumabu i.v.	25
.....	25
Tabela 18. Koszt pozostałych leków biologicznych stosowanych w ramach programu lekowego B.33	26
Tabela 19. Rzeczywisty koszt pozostałych leków biologicznych stosowanych w ramach programu lekowego B.33 – na podstawie danych NFZ (okres styczeń–październik 2016 roku [18])	27
Tabela 20. Koszt za miligram oraz średnie zużycie leków biologicznych w skali miesiąca uwzględnione w modelu BIA	28
Tabela 21. Koszt podania tocilizumabu w postaci podskórnej (wnioskowana technologia medyczna)	28
Tabela 22. Koszt podania tocilizumabu w postaci dożylniej	29
Tabela 23. Koszt podania pozostałych leków biologicznych	29
Tabela 24. Liczba zrefundowanych miligramów poszczególnych substancji w ramach programu lekowego B.33	29
Tabela 25. Wpływ refundacji preparatu RoActemra® s.c. na budżet NFZ – wyniki analizy podstawowej bez uwzględnienia RSS	31
.....	32
.....	33
.....	34

Tabela 29. Wpływ refundacji preparatu RoActemra® s.c. na budżet NFZ – wyniki scenariuszy skrajnych bez uwzględnianie RSS.....	35
	37
Tabela 31. Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych.....	40
Tabela 32. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia: zbiorcze zestawienie zmian wydatków w poszczególnych scenariuszach.....	41