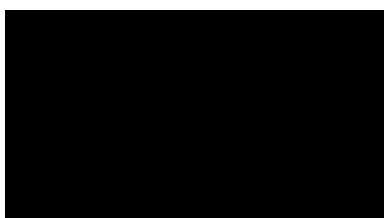




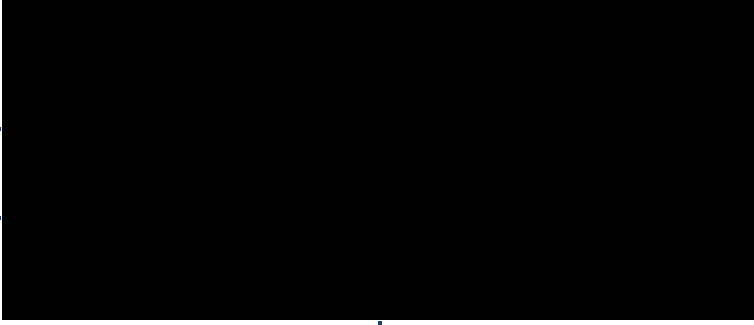
**Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego
decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania
produktu leczniczego Kineret® (anakinra) w leczeniu postaci
układowej młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów i
choroby Stilla u dorosłych**

ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA



Kraków, wrzesień 2021 roku

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY EKONOMICZNEJ

Analizę ekonomiczną opracowało (nazwa firmy, dane kontaktowe)	Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Spółka komandytowa Os. Mozarta 1/29, 31 - 232 Kraków e-mail: centrumhta@centrumhta.com telefon: 0 607 345 792	
Autorzy analizy ekonomicznej	Imię i nazwisko	Wkład pracy
		
Analiza ekonomiczna została wykonana na zlecenie i sfinansowana przez (nazwa firmy, dane kontaktowe)	Swedish Orphan Biovitrum Sp. z o. o. ul. Sienna 82 00-815 Warszawa	
Konflikt interesów	Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów innych niż wynikających z prowadzonej działalności Centrum HTA	

SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU	4
STRESZCZENIE.....	5
1. CEL ANALIZY WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA.....	9
2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET	9
2.1. OCENIANA TECHNOLOGIA I SPOSÓB JEJ FINANSOWANIA.....	10
2.2. PERSPEKTYWA ANALIZY	13
2.3. HORYZONT CZASOWY ANALIZY.....	13
2.4. SCENARIUSZE PORÓWNYWANE I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY	14
2.5. CHARAKTERYSTYKA I LICZEBNOŚĆ ANALIZOWANEJ POPULACJI	17
2.6. ANALIZA WPŁYWU NA SKUTKI ZDROWOTNE.....	28
2.7. KOSZTY UWZGLĘDNIONE W OPRACOWANIU.....	28
2.8. METODY ESTYMACJI WYNIKÓW ANALIZY W UJĘCIU POPULACYJNYM	32
2.9. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI I WYKAZ PARAMETRÓW ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET	33
3. WYNIKI ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET	36
3.1. AKTUALNE WYDATKI Z BUDŻETU PŁATNIKA PUBLICZNEGO.....	36
3.2. WARIANT PRAWDOPODOBNY, MINIMALNY I MAKSYMALNY	37
3.3. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI	40
4. ANALIZA ZUŻYTYCH ZASOBÓW	46
5. ANALIZA WPŁYWU NA EFEKTY ZDROWOTNE	48
6. ANALIZA WPŁYWU NA ORGANIZACJĘ UDZIELANIA ŚWIADCZEŃ ZDROWOTNYCH	48
7. ASPEKTY ETYCZNE I SPOŁECZNE	48
8. OGRANICZENIA ANALIZY	50
9. Dyskusja	51
10. WNIOSKI KOŃCOWE	52
11. OCENA ZAPOTRZEBOWANIA NA ANALIZĘ RACJONALIZACYJNĄ.....	53
12. BIBLIOGRAFIA	54
13. SPIS TABEL	59
14. SPIS RYSUNKÓW	60
15. OCENA SPEŁNIENIA WYMOGÓW FORMALNYCH ANALIZY	61

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU

Akronim / skrót	Interpretacja (pełna nazwa)
AOSD	ang. <i>Adult-Onset Still's Disease</i> ; Choroba Still'a u dorosłych
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BIA	ang. <i>Budget Impact Analysis</i> ; Analiza wpływu na budżet
BMT	ang. <i>Bone Marrow Transplant</i> ; Przeszczep szpiku kostnego
CI	ang. <i>Confidence Interval</i> ; Przedział ufności
LCI	ang. <i>Lower Confidence Interval</i> ; Dolna granica przedziału ufności
MAS	ang. <i>Macrophage Activation Syndrome</i> ; Zespół aktywacji makrofagów
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa płatnika publicznego, tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń medycznych ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia)
pfs	ang. <i>Prefilled Syringe</i> ; Ampułkostrzykawka
PICO	ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome</i> ; Populacja, interwencja, porównanie, wynik
■	■
sIJA	ang. <i>Systemic Idiopathic Juvenile Arthritis</i> ; Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów
UCI	ang. <i>Upper Confidence Interval</i> ; Górna granica przedziału ufności
uMIZS	Postać układowa młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów

STRESZCZENIE

CEL ANALIZY

Celem analizy była ocena wpływu na system ochrony zdrowia podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Kineret® (anakinra) w leczeniu postaci układowej młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów i choroby Stilla u dorosłych, zgodnie z proponowanym programem lekowym.

METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY

Zgodnie z wymogami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) sprecyzowano kontekst niniejszego etapu oceny technologii medycznych. Schemat PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, porównanie, wynik [osobno: efekt zdrowotny określony na podstawie badań klinicznych i punkt końcowy analizy wpływu na budżet]) [1] niniejszej analizy przedstawia się następująco:

- populację stanowili pacjenci z postacią układową młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (uMIZS; ang. *Systemic Idiopathic Juvenile Arthritis*, sIJA) i chorobą Stilla u dorosłych (ang. *Adult-Onset Still's Disease*, AOSD), spełniający pozostałe kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego (P);
- wnioskowaną technologię stanowiło stosowanie produktu leczniczego Kineret® (anakinra) (I);
- wnioskowaną technologię porównano z aktualnym postępowaniem terapeutycznym w Polsce opierającym się na stosowaniu tocilizumabu (wśród chorych na sIJA w wieku 2 lat i starszych i chorych na AOSD, u których anakinra stosowana byłaby jako pierwszy lek w programie) oraz placebo (wśród chorych na sIJA w wieku od 8 miesiąca życia do 2 roku życia, u których anakinra stosowana byłaby jako pierwszy lek w programie oraz wśród chorych na sIJA lub AOSD, u których wyczerpano wszystkie możliwe opcje dostępne w programie B.33. [37]) [40] (C);
- w opracowaniu uwzględniono różnice między wnioskowaną technologią a placebo w zakresie prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie oraz prawdopodobieństwa wystąpienia remisji choroby; w przypadku porównania z tocilizumabem przyjęto, że stosowanie wnioskowanej technologii jest co najmniej tak samo skuteczne jak stosowanie tocilizumabu [41] (O);
- wyniki niniejszej analizy wpływu na budżet zaprezentowano w ujęciu wszystkich pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku pod postacią: liczebności populacji pacjentów, o której mowa w §6 ust. 1 i 2 Rozporządzenia [3], aktualnych wydatków na leczenie pacjentów z analizowanej populacji oraz prognozowanych wydatków na 2 lata realizacji proponowanego programu lekowego, zgodnie z zapisami Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] (por. rozdział 2.4.).

W ramach analizy porównano nakłady finansowe z perspektywy płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń medycznych) ponoszone w ramach opieki nad pacjentami z analizowanej populacji w przypadku braku działań mających na celu rozszerzenie dostępu do wnioskowanej technologii (*status quo*, „scenariusz istniejący”; brak refundacji anakinry w analizowanym wskazaniu) oraz wysokość tych nakładów w sytuacji finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych („nowy scenariusz”; por. rozdział 2.4.).

Sugerowany sposób refundacji anakinry w programie B.33. [40] zakłada możliwość jej stosowania jako pierwszy lek w programie lub jako ostatni lek w programie (po wyczerpaniu pozostałych opcji terapeutycznych).

Oceny możliwości zastosowania wnioskowanej technologii w B.33. dokonano na podstawie wskaźników zapadalności na sIJA i AOSD w populacji polskiej i przy uwzględnieniu dostępnych danych z badań klinicznych (w tym przede wszystkim [60]). W przypadku pacjentów, u których stan kliniczny umożliwiający leczenie w programie B.33 będzie rozpoznany w trakcie realizacji programu lekowego dla wnioskowanej technologii uwzględniono stosowanie anakinry (lub komparatora) jako pierwszy lek w programie B.33.; w przypadku pacjentów u których stan kliniczny umożliwiający leczenie w programie B.33 wystąpił w latach

poprzedzających moment rozpoczęcia refundacji wnioskowanej technologii w nowym scenariuszu oceniono możliwość stosowania anakinry (lub komparatora) jako ostatniego leku w programie B.33.

W chwili obecnej, pacjenci z analizowanej populacji nie mają możliwości stosowania wnioskowanej technologii.

Tym samym, w scenariuszu istniejącym założono brak stosowania wnioskowanej technologii wśród wszystkich pacjentów.

W przypadku chorych na sIJA w wieku od 8 miesiąca życia do 2 roku życia, u których anakinra stosowana byłaby jako pierwszy lek w programie B.33. oraz wśród chorych na sIJA lub AOSD, u których wyczerpano wszystkie możliwe opcje dostępne w programie B.33. [37] jako komparator uwzględniono placebo (tj. kontynuację stosowania leków przeciwreumatycznych modyfikujących przebieg choroby, niesteroidowych leków przeciwzapalnych i/lub kortykosteroidów; brak leczenia biologicznego) [40].

W przypadku chorych na sIJA w wieku 2 lat i starszych oraz chorych na AOSD, u których anakinra stosowana byłaby jako pierwszy lek w programie B.33. [37] jako komparator uwzględniono tocilizumab, zgodnie z wytycznymi klinicznymi oraz aktualnym postępowaniem w Polsce [40].

W opracowaniu założono refundację wnioskowanej technologii w ramach istniejącej grupy limitowej „1153.0, Anakinra”, w której wnioskowana technologia jest objęta refundacją przy stosowaniu w leczeniu wrodzonych zespołów autozapalnych (ICD-10 E85, R50.9, D89.8, D89.9) w ramach programu B.86. [37]. Na podstawie art. 14 ustawy o refundacji [30] określono, że wnioskowana technologia będzie wydawana pacjentowi bezpłatnie jako lek stosowany w programie lekowym.

W ramach analizy wpływu na budżet uwzględniono trzy warianty oceny liczebności populacji docelowej: wariant najbardziej prawdopodobny, wariant minimalny i wariant maksymalny.

Przy ocenie skrajnych wariantów uwzględniono zakres niepewności parametrów wpływających na wielkość populacji docelowej zarówno w ramach scenariusza istniejącego jak i scenariusza nowego.

Przeprowadzono ocenę liczebności populacji pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku przy uwzględnieniu:

- opublikowanych danych epidemiologicznych [61], [67], [68], [69], [71], [73], [96], [97], [98], [99];
- charakterystyk pacjentów rozpoczynających leczenia anakinrą [46], [48];
- wyników modelowania [104] określających odsetek pacjentów, u których wymagana jest zmiana leczenia każdego roku od rozpoczęcia leczenia biologicznego;
- średniego ryzyka zgonu wśród analizowanych pacjentów [55] przy ocenie odsetka chorych przeżywających do momentu potencjalnego zastosowania anakinry;
- opublikowanej opinii eksperta klinicznego [61] w zakresie odsetka chorych spełniających kryteria włączenia do programu B.33.

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego medycznych baz danych [41].

W ramach niniejszej analizy wpływu na budżet przy ocenie wydatków z budżetu płatnika publicznego wykorzystano założenia, wartości parametrów wejściowych i wyniki modelu decyzyjnego szczegółowo opisanego na etapie Analizy ekonomicznej [104].

Przeprowadzona analiza wpływu na system ochrony zdrowia decyzji dotyczącej finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych, zgodna jest z Wytycznymi AOTMiT dla przeprowadzania ocen technologii lekowych [1] oraz spełnia minimalne wymagania Ministra Zdrowia przedstawione w rozporządzeniu [3].

WYNIKI I WNIOSKI

Ustalono, że w horyzoncie analizy liczba pacjentów z analizowanej populacji, którzy mogliby rozpocząć leczenie anakiną w proponowanym programie lekowym wyniesie (wartości zaokrąglone):

Przyjęto, że około 75% ww. pacjentów (od 50% do 100%) będzie korzystało z anakinry w przypadku jej refundacji.

Wyniki przeprowadzonej analizy wpływu na budżet wskazują, że podjęcie pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Kineret® w leczeniu postaci układowej młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów i choroby Stilla u dorosłych będzie związane ze spadkiem wydatków z budżetu płatnika publicznego przeznaczonego na finansowanie świadczeń gwarantowanych wśród pacjentów z analizowanej populacji.

W ramach analizy wpływu na budżet ustalono, że wydatki z budżetu płatnika publicznego przeznaczone na refundację produktu leczniczego Kineret® stosowanego wśród pacjentów z analizowanej populacji wyniosą (tylko koszt leku stosowanego w analizowanym wskazaniu):

Wzrostowi wykorzystania wnioskowanej technologii towarzyszyć będą oszczędności wynikające z redukcji kosztu tocilizumabu (w przypadku zastępowania tej technologii lekowej) oraz kosztu leczenia pacjentów, u których wystąpiło niepowodzenie leczenia w trakcie stosowania wnioskowanej technologii w miejsce placebo.

Wyniki analizy wpływu na budżet świadczą, że finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych będzie wymagać niewielkich dodatkowych nakładów finansowych wynoszących:

Wyniki przeprowadzonej analizy wrażliwości potwierdziły przedstawione wnioski i założenia niniejszej analizy. Wykazano, że na obecność dodatkowych nakładów finansowych lub oszczędności oraz na ich wysokość wpływają liczby pacjentów, którzy mogliby zastosować anakinę jako ostatni lek w programie B.33. oraz stosunek liczby chorych, u których tocilizumab będzie zastępowany przez wnioskowaną technologię (zastąpienie generuje oszczędności dla płatnika publicznego) oraz liczby chorych, u których zastępowane będzie placebo (zastąpienie generuje dodatkowe koszty dla płatnika publicznego). Zmianę wniosku względem analizy podstawowej (oszczędności w miejsce dodatkowych nakładów finansowych) zaobserwowano w ramach kilku scenariuszy analizy wrażliwości (w przypadku: braku uwzględnienia pacjentów włączanych do programu B.33. przed horyzontem czasowym analizy, uwzględnienia tocilizumabu w kolejnej linii leczenia po anakinrze lub placebo).

Najwyższy wpływ na wyniki zaobserwowano w przypadku scenariuszy analizy wrażliwości uwzględniających skrajne założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów.

W ramach analizy wrażliwości wykazano, że inkrementalne zmiany wydatków z budżetu płatnika publicznego (ujemne wartości określają oszczędności) będą mieścić się w zakresie:

[REDACTED]

[REDACTED]

Dostępne dowody naukowe wskazują, że produkt leczniczy Kineret® cechuje się wysoką skutecznością i akceptowalnym profilem bezpieczeństwa [41]. Refundacja wnioskowanej technologii ułatwi dostęp do tej terapii zarówno w przypadku populacji pediatrycznej jak i dorosłych pacjentów z chorobą Stilla. Pozwoli ona także odpowiedzieć na niezaspokojone potrzeby pacjentów z analizowanej populacji (będzie pierwszym refundowanym lekiem z grupy anty-IL-1, który jest zalecany w leczeniu chorych z analizowanej populacji), szczególnie wśród chorych, którzy w chwili obecnej nie mają skutecznej alternatywy terapeutycznej (chorzy na sIJA w wieku poniżej 2 lat, oraz chorych na sIJA lub AOSD, u których wyczerpano opcje terapeutyczne dostępne w programie B.33.) [40].

[REDACTED]

W ramach niniejszej analizy wpływu na budżet wykazano, że refundacja anakinry w leczeniu postaci układowej młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów i choroby Stilla u dorosłych nie spowoduje istotnego wzrostu wydatków z budżetu płatnika publicznego.

1. CEL ANALIZY WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA

Celem analizy była ocena wpływu na system ochrony zdrowia podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Kineret® (anakinra) w leczeniu postaci układowej młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów i choroby Stilla u dorosłych, zgodnie z proponowanym programem lekowym.

2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET

Zgodnie z wymogami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) sprecyzowano kontekst niniejszego etapu oceny technologii medycznych. Schemat PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, porównanie, wynik – osobno: efekt zdrowotny określony na podstawie badań klinicznych i punkt końcowy analizy wpływu na budżet) [1] niniejszej analizy przedstawia się następująco:

- populację stanowili pacjenci z postacią układową młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (uMIZS; ang. *Systemic Idiopathic Juvenile Arthritis*; sIJA) i chorobą Stilla u dorosłych (ang. *Adult-Onset Still's Disease*, AOSD) – łącznie wśród chorych na chorobę Stilla, spełniający pozostałe kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego [40] (P);
- wnioskowaną technologię stanowiło stosowanie produktu leczniczego Kineret® (anakinra) (I);
- wnioskowaną technologię porównano z aktualnym postępowaniem terapeutycznym w Polsce opierającym się na stosowaniu tocilizumabu (wśród chorych na sIJA w wieku 2 lat i starszych i chorych na AOSD, u których anakinra stosowana byłaby jako pierwszy lek w programie) oraz placebo (wśród chorych na sIJA w wieku od 8 miesiąca życia do 2 roku życia, u których anakinra stosowana byłaby jako pierwszy lek w programie oraz wśród chorych na sIJA lub AOSD, u których wyczerpano wszystkie możliwe opcje dostępne w programie B.33. [37]) [40] (C);
- w opracowaniu uwzględniono różnice między wnioskowaną technologią a placebo w zakresie prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie oraz prawdopodobieństwa wystąpienia remisji choroby; w przypadku porównania z tocilizumabem przyjęto, że stosowanie wnioskowanej technologii jest co najmniej tak samo skuteczne jak stosowanie tocilizumabu [41] (O);
- wyniki niniejszej analizy wpływu na budżet zaprezentowano w ujęciu wszystkich pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku pod postacią: liczebności populacji pacjentów, o której mowa w §6 ust. 1 i 2 Rozporządzenia [3], aktualnych wydatków na leczenie pacjentów z analizowanej populacji oraz prognozowanych wydatków na 2 lata realizacji proponowanego programu lekowego, zgodnie z zapisami Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] (por. rozdział 2.4.).

W ramach analizy porównano nakłady finansowe z perspektywy płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń medycznych) ponoszone w ramach opieki nad pacjentami z analizowanej populacji w przypadku braku działań mających na celu rozszerzenie dostępu do wnioskowanej technologii (*status quo*, „scenariusz istniejący”; brak finansowania ze środków publicznych stosowania wnioskowanej technologii w analizowanym wskazaniu) oraz wysokość tych nakładów w sytuacji finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych („nowy scenariusz”; por. rozdział 2.4.).

W chwili obecnej, pacjenci z analizowanej populacji nie mają możliwości stosowania wnioskowanej technologii. Tym samym w scenariuszu istniejącym założono brak stosowania wnioskowanej technologii wśród wszystkich pacjentów.

W ramach analizy wpływu na budżet uwzględniono trzy warianty oceny zakresu wpływu refundacji ceny ocenianego produktu na budżet płatnika publicznego i liczebności populacji docelowej: wariant najbardziej prawdopodobny, wariant minimalny i wariant maksymalny.

Przy ocenie skrajnych wariantów uwzględniono zakres niepewności parametrów wpływających na wielkość populacji docelowej i zużycie zasobów medycznych zarówno w ramach scenariusza istniejącego jak i scenariusza nowego.

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego medycznych baz danych przygotowanego przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. komandytowa [41].

Przy ocenie wydatków z budżetu płatnika publicznego, w ramach niniejszej analizy wpływu na budżet wykorzystano wartości parametrów, założenia i wyniki modelu decyzyjnego, szczegółowo opisanego na etapie Analizy ekonomicznej [104].

W niniejszej analizie wykorzystano ogólnie akceptowalne metody biostatystyczne i epidemiologiczne [1]-[29], [34], [35].

Przeprowadzona analiza wpływu na system ochrony zdrowia decyzji dotyczącej finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych zgodna jest z Wytycznymi AOTMiT dla przeprowadzania ocen technologii lekowych [1] oraz spełnia minimalne wymagania Ministra Zdrowia przedstawione w rozporządzeniu [3].

2.1. OCENIANA TECHNOLOGIA I SPOSÓB JEJ FINANSOWANIA

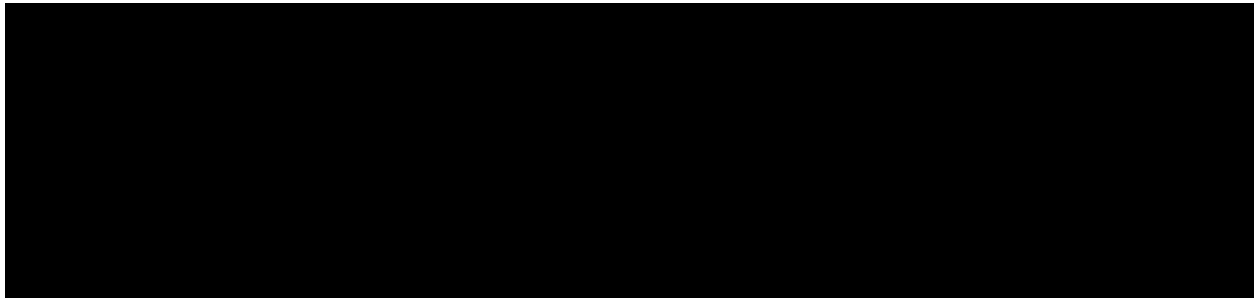
Firma Swedish Orphan Biovitrum Sp. z o.o. wnioskuje o rozszerzenie wskazań objętych refundacją produktu leczniczego Kineret® w ramach części B Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych

specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych („Leki dostępne w ramach programu lekowego”) umożliwiające stosowanie wnioskowanej technologii w ramach programu lekowego, który docelowo będzie włączony do programu wielolekowego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)” [40] opisanego w załączniku B.33. do Obwieszczenia Ministra Zdrowia [37] (program zwany dalej programem B.33.).

Wnioskowana technologia jest obecnie finansowana ze środków publicznych w Polsce w innym wskazaniu (w leczeniu wrodzonych zespołów autozapalnych (ICD-10 E85, R50.9, D89.8, D89.9) w programie B.86.) [37].

W opracowaniu uwzględniono refundację wnioskowanej technologii w ramach istniejącej grupy limitowej „1153.0, Anakinra”, gdyż rozważana decyzja sprowadza się do rozszerzenia zakresu wskazań do stosowania wnioskowanej technologii objętych refundacją. Na tej podstawie refundacja w istniejącej grupie zgodna jest z zapisami art. 15 ust. 2 i 3 ustawy o refundacji [30].

Zgodnie z art. 14 ustawy o refundacji [30] założono, że wnioskowana technologia będzie wydawana pacjentowi bezpłatnie.



Podstawowe informacje na temat wnioskowanej technologii i proponowanego sposobu jej finansowania ze środków publicznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Oceniana technologia i sugerowany sposób jej finansowania.

Aspekt	Wartość
Wnioskowana technologia	
Nazwa handlowa	Kineret®
Substancja czynna	Anakinrum
Kod ATC	L04AC03 [33]
Data pozwolenia dopuszczenia do obrotu	08 marca 2002 roku
Postać farmaceutyczna	Ampułkostrzykawka 100 mg/0,67 ml
Zawartość opakowania	Opakowanie 7 ampułkostrzykawek
Kod(y) EAN	05909991138608

Aspekt	Wartość
Kategoria dostępności	Rpz
Podmiot odpowiedzialny	Swedish Orphan Biovitrum AB
Sugerowany sposób finansowania	
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek, środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowany w ramach programu lekowego (art. 6 ust 1 pkt 2 ustawy [30])
Grupa limitowa	Istniejąca, „1153.0, Anakinra”
Poziom odpłatności świadczeniobiorcy	Bezpłatny (art. 14 ustawy [30])
[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]
Sposób kalkulacji limitu finansowania	Nie dotyczy (1 lek w grupie)
[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]

Wnioskowaną technologię stanowiło stosowanie anakinry w leczeniu postaci układowej młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów i choroby Stilla u dorosłych.

Zgodnie z zalecanym schematem dawkowania [57] oraz dawkowaniem wnioskowanej technologii w badaniach klinicznych zidentyfikowanych na etapie Analizy klinicznej [41] uwzględniono stosowanie anakinry w dawce 1-2 mg (uwzględniono 2 mg w analizie podstawowej) na kg masy ciała na dobę wśród chorych o masie ciała nieprzekraczającej 50 kg oraz 1 ampułkostrzykawkę na dobę wśród chorych o masie ciała wyższej niż 50 kg.

W analizie podstawowej uwzględniono koszt niewykorzystanej części ampułkostrzykawki – w przypadku wszystkich grup różniących się masą ciała uwzględniono zużycie wnioskowanej technologii na poziomie 1 ampułkostrzykawki na dobę.

W opracowaniu uwzględniono stosowanie anakinry do momentu niepowodzenia leczenia lub zgonu. Zgodnie z proponowanym kształtem programu lekowego [40] w analizie przyjęto brak stosowania anakinry wśród chorych u których po 3 miesiącach leczenia nie wystąpiła odpowiedź na leczenie (w analizie podstawowej na podstawie danych z badania [46]), a także dyskontynuację leczenia w późniejszym okresie jego trwania z przyczyn utraty odpowiedzi. W przypadku części pacjentów z remisją choroby uwzględniono również zaprzestanie leczenia anakinrą z powodu sukcesu terapeutycznego (w analizie podstawowej uwzględniono prawdopodobieństwo tego zdarzenia na podstawie danych z badania [48]). Przy ocenie odsetka pacjentów kontynuujących leczenie wykorzystano wyniki analizy ekonomicznej [104].

Kineret® można stosować w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwzapalnymi i lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby [57]. Zgodnie z założeniami analizy ekonomicznej [104], uwzględniono stosowanie tych opcji terapeutycznych obok wnioskowanej technologii wśród chorych z analizowanej populacji (u wszystkich pacjentów nieosiągających remisji choroby).

Szczegółowe informacje na temat wnioskowanej technologii zamieszczono w Analizie problemu decyzyjnego [40]. Szczegóły na temat oceny odsetka pacjentów kontynuujących leczenie wnioskowaną technologią oraz stosowania innych leków obok wnioskowanej technologii przedstawiono w raporcie z analizy ekonomicznej [104].

2.2. PERSPEKTYWA ANALIZY

Analizowany problem decyzyjny dotyczy objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny dla produktu leczniczego Kineret® w ramach części B „Leki stosowane w ramach programów lekowych” Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [40] (por. rozdział 2.1.).

Proponowany sposób refundacji nie uwzględnia współpłacenia świadczeniobiorcy [30].

Co więcej wyniki analizy ekonomicznej dla rozważanego problemu decyzyjnego [104] wskazują na nieistotny udział kosztu z perspektywy świadczeniobiorcy w całkowitych kosztach medycznych pacjentów z analizowanej populacji.

Mając powyższe na uwadze, zgodnie z Wytycznymi dla przeprowadzania ocen technologii medycznych, opublikowanymi przez AOTMiT [1], niniejsza analiza wpływu na budżet została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych; Narodowego Funduszu Zdrowia; NFZ). W analizie wrażliwości ponadto uwzględniono zidentyfikowane kategorie kosztu istotne z perspektywy pacjenta (scenariusz SA 11).

2.3. HORYZONT CZASOWY ANALIZY

W analizie wpływu na budżet dokonuje się oceny wpływu danej technologii medycznej na jednoroczny budżet opieki zdrowotnej w czasie kilku lat następujących po podjęciu decyzji o finansowaniu ze środków publicznych nowej technologii, zazwyczaj do ustalenia się równowagi na rynku lub co najmniej w ciągu pierwszych 2 lat od daty rozpoczęcia finansowania danej technologii medycznej ze środków publicznych [1].

Punkt początkowy niniejszej analizy obejmuje pierwszy rok, w którym będzie możliwe stosowanie refundowanego produktu leczniczego Kineret® w ramach scenariusza nowego (przy założeniu pozytywnej decyzji Ministra Zdrowia dotyczącej objęcia refundacją wnioskowanej technologii).

Ustalono, że ze względu na charakter wnioskowanej technologii (lek z grupy anti-IL-1, które nie są aktualnie refundowane) oraz pacjentów z populacji docelowej (pacjenci, którzy aktualnie mogą stosować

tocilizumab w programie B.33. lub pacjenci, u których wystąpiło niepowodzenie leczenia z wykorzystaniem innych leków w programie B.33., tj. grupy pacjentów aktualnie objętych opieką w ramach programu lub u których niedawno zakończono opiekę w programie) moment stabilizacji analizowanego rynku powinien wystąpić szybko i na tej podstawie przyjęto, że będzie to okres pierwszych 2 lat obowiązywania pozytywnej decyzji refundacyjnej Ministra Zdrowia.

Pacjent z analizowanej populacji będzie leczony anakinrą w ośrodkach realizujących program lekowy B.33. i jego identyfikacja odbywać się będzie w znacznie szybszym tempie niż w przypadku pierwszych leków włączanych do programu B.33. Co więcej realizacja innego programu lekowego dla anakinry (leczenie wrodzonych zespołów autozapalnych (ICD-10 E85, R50.9, D89.8, D89.9)) wymagająca często interdyscyplinarnych zespołów medycznych oznacza, że przynajmniej lekarze prowadzący terapię pacjentów z analizowanej populacji są zaznajomieni z wnioskowaną technologią, co również przyspieszy wdrożenie pacjenta do proponowanego w niniejszym opracowaniu leczenia.

Zasadność przyjęcia 2-letniego okresu potwierdzają informacje w art. 11. ust. 3 pkt. 3 Ustawy o refundacji [30] świadczące, iż pozytywne rozpatrzenie wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny dla produktu Kineret®, stosowanego w analizowanym wskazaniu, będzie obowiązywać przez okres 2 lat po wydaniu decyzji refundacyjnej Ministra Zdrowia. Przy kolejnych decyzjach przedłużających okres refundacji wnioskowanej technologii warunki finansowania ulegną prawdopodobnie zmianom. Tym bardziej zasadne jest ograniczenie horyzontu czasowego do długości obowiązywania rozpatrywanej decyzji refundacyjnej.

Tym samym w ramach analizy wpływu na budżet refundacji ceny produktu leczniczego Kineret® w analizowanym wskazaniu przeprowadzono symulację wysokości nakładów finansowych z jednorocznego budżetu płatnika publicznego. Przeprowadzono ocenę konsekwencji finansowych dla kolejnych lat obserwacji w odniesieniu do porównywanych ze sobą możliwych scenariuszy („nowy scenariusz” vs „scenariusz istniejący”) w okresie 2 pierwszych lat obowiązywania pozytywnej decyzji Ministra Zdrowia, przy corocznej ocenie wydatków z budżetu płatnika publicznego.

2.4. SCENARIUSZE PORÓWNYWANE I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY

W ramach analizy porównano nakłady finansowe z perspektywy płatnika publicznego ponoszone w ramach opieki nad pacjentami z analizowanej populacji w przypadku braku działań mających na celu rozszerzenie dostępu do wnioskowanej technologii (*status quo*, „scenariusz istniejący”; brak finansowania ze środków publicznych stosowania anakinry w analizowanym wskazaniu) oraz wysokość tych nakładów w sytuacji finansowania wnioskowanej technologii w analizowanym wskazaniu ze środków publicznych („nowy scenariusz”).

Wśród pacjentów z analizowanej populacji zalecane jest przede wszystkim stosowanie leków anti-IL-1 i anti-IL-6 [40]. W chwili obecnej tylko część pacjentów z analizowanej populacji ma możliwość stosowania jedyne leku z grupy anti-IL-6 w programie B.33. (tocilizumabu); żaden z leków anti-IL-1 nie jest refundowany w leczeniu pacjentów z analizowanej populacji w Polsce [37]. Co więcej niektórzy pacjenci z analizowanej populacji (chorzy na sIJA w wieku od 8 miesiąca życia do 2 roku życia oraz chorzy na sIJA lub AOSD, u których wyczerpano wszystkie możliwe opcje dostępne w programie B.33.) nie mają dostępu do żadnej skutecznej opcji terapeutycznej w Polsce.

Sugerowany kształt programu lekowego dla wnioskowanej technologii zakłada możliwość jej stosowania jako pierwszego leku w programie B.33. lub jako ostatniego leku w tym programie (po wyczerpaniu pozostałych opcji terapeutycznych). Tym samym docelową populację chorych podzielono na grupy różniące się wiekiem oraz dostępnością opcjonalnych technologii refundowanych w programie B.33.

Uwzględniono następujące grupy chorych:

- sIJA w wieku od 8 miesiąca życia do 2 roku życia, u których wnioskowana technologia stosowana będzie jako pierwszy lek biologiczny (wśród tej grupy pacjentów uwzględniono placebo w scenariuszu istniejącym);
- sIJA w wieku 2 lat i starszych, u których wnioskowana technologia stosowana będzie jako pierwszy lek biologiczny (wśród tej grupy pacjentów uwzględniono tocilizumab w scenariuszu istniejącym);
- sIJA, u których wyczerpano inne opcje terapeutyczne w programie B.33. – wśród tych pacjentów anakinra stosowana będzie jako ostatni lek w programie B.33. w ramach scenariusza nowego (w ramach tej grupy pacjentów uwzględniono placebo w scenariuszu istniejącym);
- AOSD, u których wnioskowana technologia stosowana będzie jako pierwszy lek biologiczny (w ramach tej grupy pacjentów uwzględniono tocilizumab w scenariuszu istniejącym);
- AOSD, u których wyczerpano inne opcje terapeutyczne w programie B.33. – wśród tych pacjentów anakinra stosowana będzie jako ostatni lek w programie B.33. w ramach scenariusza nowego (w tej grupie pacjentów uwzględniono placebo w scenariuszu istniejącym).

W chwili obecnej, pacjenci z analizowanej populacji nie mają możliwości stosowania wnioskowanej technologii w analizowanym wskazaniu. Tym samym w scenariuszu istniejącym założono brak stosowania wnioskowanej technologii wśród wszystkich pacjentów (przyjęto stosowanie tocilizumabu lub placebo [40]).

Zgodnie z założeniami analizy ekonomicznej [104], w niniejszej analizie uwzględniono koszty leków i realizacji programu lekowego w okresie podawania porównywanych technologii (w przypadku stosowania anakinry w miejsce tocilizumabu) oraz wszystkie koszty bezpośrednie medyczne od momentu rozpoczęcia leczenia anakinrą do zgonu lub do końca horyzontu czasowego BIA (w przypadku

stosowania anakinry w miejsce placebo). Tym sposobem uwzględniono wszystkie podstawowe konsekwencje kosztowe stosowania wnioskowanej technologii w miejsce komparatorów, pomijając konieczność przyjęcia wysoce niepewnych założeń dotyczących potencjalnej różnicy w kosztach opieki przed rozpoczęciem i po zakończeniu stosowania porównywanych interwencji.

Zestawienie założeń porównywanych scenariuszy przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2. Zestawienie założeń porównywanych scenariuszy.

	Scenariusz istniejący (<i>status quo</i>)	Nowy scenariusz
Schematy leczenia wśród pacjentów z analizowanej populacji	Tocilizumab; Placebo	Tocilizumab; Placebo; Anakinra
Napływ dodatkowych pacjentów do programu	Nie (program w dotychczasowym kształcie [37])	Tak (wszyscy pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana zamiast placebo). Dodatkowi pacjenci to ci, w wieku od 8 miesiąca życia do 2 roku życia oraz pacjenci, u których wyczerpano pozostałe opcje terapeutyczne w programie B.33.
Stosowania wnioskowanej technologii w analizowanym wskazaniu	Przyjęto brak możliwości	Tak, zamiast komparatorów
Inne różnice	Brak	

Dawkowanie tocilizumabu oraz dodatkowe leki stosowane obok porównywanych interwencji określono na podstawie takich samych założeń jak w przypadku Analizy ekonomicznej [104]. Przyjęto dawkowanie tocilizumabu zgodne z zalecanym schematem dawkowania [58] oraz dawkowaniem w badaniach klinicznych zidentyfikowanych na etapie Analizy klinicznej [41]. Zgodnie z zapisami programu lekowego B.33. [37] wśród pacjentów z sIJA uwzględniono tylko postać dożylną leku tocilizumabu. W przypadku pacjentów z AOSD uwzględniono obydwie postacie leków tocilizumabu (podawana podskórnie i podawana dożylnie) z prawdopodobieństwem ich wykorzystania jak wśród wszystkich pacjentów leczonych w programie B.33. w 2020 roku [56].

Szczegóły przedstawiono w raporcie z analizy ekonomicznej [104].

W ramach niniejszej analizy wpływu na system ochrony zdrowia przedstawiono:

- liczebność populacji, o której mowa w §6 ust. 1 i 2 rozporządzenia [3] (por. rozdział 2.5.),
- ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy, zgodnie z §6 ust. 4 rozporządzenia [3] (prognoza opisana jako „scenariusz istniejący”, *status quo*),

- ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy, zgodnie z §6 ust. 5 rozporządzenia [3] (prognoza opisana jako „nowy scenariusz”),
- oszacowanie różnicy między w/w prognozami, zgodnie z §6 ust. 6 rozporządzenia [3],
- zgodnie z §6 ust. 7 rozporządzenia [3], przedstawiono również prognozy i różnice w ich wartościach dla dwóch skrajnych scenariuszy wielkości populacji docelowej (warianty opisane jako minimalny i maksymalny).

W ramach niniejszej analizy podjęto również próbę oszacowania aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje, zgodnie z §6 ust. 3 rozporządzenia [3]. Niemniej jednak, nie są dostępne dane dotyczące wydatków na pacjentów z chorobą Stilla (w chwili obecnej stan kliniczny wskazany we Wniosku nie jest wyodrębniany w raportach i komunikatach NFZ), przedstawiono dane dotyczące szerszej populacji chorych.

2.5. CHARAKTERYSTYKA I LICZEBNOŚĆ ANALIZOWANEJ POPULACJI

2.5.1. CHARAKTERYSTYKA ANALIZOWANEJ POPULACJI

Zarejestrowane wskazania do stosowania ocenianego produktu leczniczego obejmują:

- 1) stosowanie u dorosłych w terapii skojarzonej z metotreksatem w leczeniu objawów przedmiotowych i podmiotowych reumatoidalnego zapalenia stawów w przypadku niewystarczającej odpowiedzi na monoterapię metotreksatem;
- 2) stosowanie w leczeniu autozapalnych zespołów gorączek okresowych (okresowych zespołów zależnych od kriopiryny, rodzinnej gorączki śródziemnomorskiej) u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg;
- 3) stosowanie u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg w leczeniu choroby Stilla, w tym postaci układowej młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów i choroby Stilla u dorosłych, z czynnymi objawami układowymi wskazującymi na umiarkowaną lub znaczną aktywność choroby lub u pacjentów z utrzymującą się aktywnością choroby po leczeniu niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) lub glikokortykosteroidami [57].

W chwili obecnej wnioskowana technologia finansowana jest ze środków publicznych w leczeniu pacjentów kwalifikujących się do leczenia anakinrą w obrębie 2. wskazania [37].

Pacjenci kwalifikujący się do leczenia anakinrą w obrębie 1. i 3. wskazania stanowią znaczną grupę chorych włączanych w chwili obecnej do programu lekowego B.33.

Niniejszy problem decyzyjny dotyczy pacjentów należących do populacji zgodnej z 3. zarejestrowanym wskazaniem.

W opracowaniu wykorzystano wyniki modelu Analizy ekonomicznej [104]. Oznacza to, że uwzględniono charakterystyki i wyniki zdrowotne pacjentów zgodne z założeniami i wynikami tego modelu.

W opracowaniu uwzględniono populację otwartą pacjentów.

Nie poddawano obserwacji każdego pacjenta osobno, gdyż brakuje wiarygodnych informacji umożliwiających przeprowadzenie tego typu analizy.

W pierwszej kolejności oceniono rozpowszechnienie stanu klinicznego wskazanego we wniosku każdego roku (liczbę pacjentów mogących rozpocząć leczenie z wykorzystaniem wnioskowanej technologii każdego roku), a następnie określono wydatki z budżetu płatnika publicznego przy uwzględnieniu danych wejściowych i wyników modelu Analizy ekonomicznej [104].

Wykorzystano wyniki modelu Analizy ekonomicznej [104] pod postacią zużycia zasobów lub kosztu przypadającego na pacjenta rozpoczynającego leczenie z wykorzystaniem porównywanych interwencji w kolejnych latach należących do pierwszych 2 lat okresu od rozpoczęcia leczenia (horyzont BIA, w którym pacjent może być obecny maksymalnie przez 2 lata).

2.5.2. LICZEBNOŚĆ POPULACJI

Przeprowadzono ocenę liczebności populacji pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku przy uwzględnieniu:

- opublikowanych danych epidemiologicznych [61], [67], [68], [69], [71], [73], [96], [97], [98], [99];
- charakterystyk pacjentów rozpoczynających leczenie anakinrą [46], [48];
- wyników modelowania [104] określających odsetek pacjentów, u których wymagana jest zmiana leczenia każdego roku od rozpoczęcia leczenia biologicznego;
- średniego ryzyka zgonu wśród analizowanych pacjentów [55] przy ocenie odsetka chorych przeżywających do momentu potencjalnego zastosowania anakinry;
- opublikowanej opinii eksperta klinicznego [61] w zakresie odsetka chorych spełniających kryteria włączenia do programu B.33.

Oceny możliwości zastosowania wnioskowanej technologii w B.33. dokonano na podstawie wskaźników zapadalności na sIJA i AOSD w populacji polskiej i przy uwzględnieniu dostępnych danych z badań klinicznych (w tym przede wszystkim [60]). W przypadku pacjentów, u których stan kliniczny umożliwiający leczenie w programie B.33 będzie rozpoznany w trakcie realizacji programu lekowego dla wnioskowanej technologii uwzględniono stosowanie anakinry (lub komparatora) jako pierwszego leku w programie B.33.; w przypadku pacjentów u których stan kliniczny umożliwiający leczenie w programie B.33 wystąpił w latach poprzedzających moment rozpoczęcia refundacji wnioskowanej technologii w nowym scenariuszu oceniono możliwość stosowania anakinry (lub komparatora) jako ostatniego leku w programie B.33., zgodnie z sugerowanym sposobem refundacji [40].

2.5.2.1. LICZEBNOŚĆ POPULACJI, O KTÓREJ MOWA W § 6 UST. 1 PKT. 1 ROZPORZĄDZENIA [3]

Nie są dostępne wiarygodne informacje na temat rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we Wniosku w Polsce. Dostępne są jedynie niektóre wskaźniki zapadalności na młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów w Polsce [68], [96], [87], przy braku informacji na temat wskaźników chorobowości na młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów, sIJA lub AOSD oraz danych dotyczących zapadalności na AOSD w Polsce.

Przewidywana liczba chorych na **sIJA** kwalifikujących się do terapii biologicznej wynosi **15-20 dzieci** rocznie w Polsce, zgodnie z estymacjami prof. Lidii Rutkowskiej – Sak [61]. Nie ma analogicznych danych dotyczących AOSD. Niemniej jednak, mając na uwadze istotnie niższe wskaźniki zapadalności na AOSD względem sIJA, docelowa populacji chorych na AOSD może być kilkukrotnie niższa [40].

2.5.2.1.1. POPULACJA OBEJMUJĄCA WSZYSTKICH PACJENTÓW, U KTÓRYCH WNIOSKOWANA TECHNOLOGIA MOŻE BYĆ ZASTOSOWANA (§ 6 UST. 1 PKT. 1 LIT. A ROZPORZĄDZENIA [3])

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w rozdziale 2.5.1, populację obejmującą wszystkich pacjentów, u których anakinra mogłaby być zastosowana zgodnie z Charakterystyką produktu leczniczego [57] stanowią pacjenci, którzy w chwili obecnej włączani są do programu B.33. (reumatoidalne zapalenie stawów lub choroba Stilla) lub programu B.86. (autozapalne zespoły gorączek okresowych).

Liczebności całkowite populacji pacjentów leczonych w tych programach przedstawiono poniżej.

Tabela 3. Liczba chorych leczona w programach lekowych B.33 i B.86 w Polsce w latach 2018-2020.

Program lekowy, źródło	Lek	Liczba pacjentów w 2018 roku	Liczba pacjentów w 2019 roku	Liczba pacjentów w 2020 roku
B.33 [56], [79], [80]	<i>Adalimumabum</i>	1 690	1 994	2 118
	<i>Etanerceptum</i>	1 630	1 931	1 931
	<i>Infliximabum</i>	155	125	94
	<i>Rituximabum</i>	336	355	309
	<i>Certolizumabum pegol</i>	384	424	409
	<i>Tocilizumabum</i>	1 392	1 110	1 016
	<i>Golimumabum</i>	461	535	590
	<i>Tocilizumabum SC</i>	764	1 240	1 693
	<i>Baricitinibum</i>	0	6	177
	<i>Tofacitinibum</i>	0	32	319
	Suma wszystkich	6 812	7 752	8 656
B.33 [56], [62], [79], [80]	Reumatoidalne zapalenie stawów*	5 692	6 477	7 232
B.33 [56], [62], [79], [80]	Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów*	1 120	1 275	1 424
B.33 [56], [62], [68], [79], [80]	sIJA**	98	112	125
B.86 [56], [79], [80]	Anakinra	24	36	50
B.33 i B.86 [56], [79], [80]	Łącznie	6 836	7 788	8 702
B.33 i B.86	Docelowa dla anakinra wg [57]	5 814	6 625	7 407

* na podstawie liczby ogólnej leczonych pacjentów w programie do 21 października 2020 roku [62];

** na podstawie odsetka postaci układowej wynoszącej w Polsce 8,76% [68].

Przedstawione informacje wskazują, że w programach B.33 i B.86 leczonych jest od 7 do 9 tys. chorych rocznie. Grupą o najwyższej liczebności są pacjenci z reumatoidalnym zapaleniem stawów lub AOSD, stanowiący średnio 84% chorych w programie.

Na podstawie przedstawionych danych można przypuszczać, że liczba pacjentów, u których na jakimś etapie życia możliwe byłoby zastosowanie wnioskowanej technologii zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami [57] wyniesie do 6 – 8 tysięcy rocznie (około 7,4 tys. w 2020 roku). Jest to liczebność populacji pacjentów o której mowa w **§ 6 ust. 1 pkt. 1 lit. A Rozporządzenia [3]**.

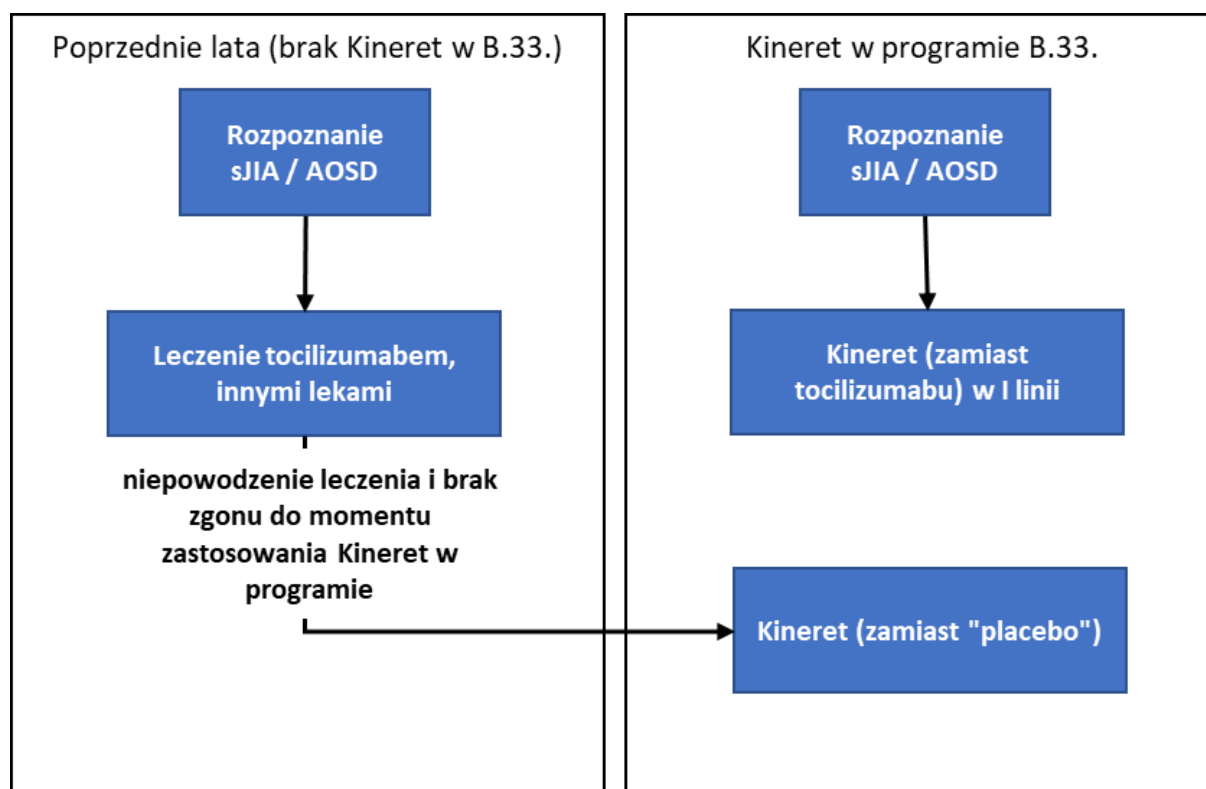
Niemniej jednak, tylko niektórzy pacjenci z ww. populacji będą mogli stosować wnioskowaną technologię w ramach proponowanego programu lekowego. Na dalszych etapach obliczeń z populacji docelowej odrzucono pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, autozapalnymi zespołami gorączek okresowych oraz pacjentów, u których w danym roku nie wystąpił stan kliniczny wymagający rozpoczęcia leczenia anakinrą (np. pacjenci skutecznie leczeni innymi opcjami terapeutycznymi – prezentowane dane dotyczą chorobowości).

2.5.2.1.2. POPULACJA DOCELOWA, WSKAZANA WE WNIOSKU (§ 6 UST. 1 PKT. 1 LIT. B ROZPORZĄDZENIA [3])

Mając na uwadze ograniczone informacje na temat liczby pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku [40], w ramach niniejszej analizy oceny liczebności populacji chorych którzy co roku mogliby rozpocząć stosowanie anakinry w ramach proponowanego programu lekowego dokonano na podstawie dostępnych wskaźników zapadalności.

Sugerowany sposób refundacji wnioskowanej technologii w programie B.33. [40] umożliwia jej zastosowanie jako pierwszego leku w programie B.33. lub jako ostatniego leku po wyczerpaniu pozostałych opcji terapeutycznych dostępnych w programie B.33. Oceny możliwości zastosowania wnioskowanej technologii w programie B.33. dokonano na podstawie wskaźników zapadalności na sJIA i AOSD w populacji polskiej i przy uwzględnieniu dostępnych danych z badań klinicznych (w tym przede wszystkim [60]).

Obliczenia przeprowadzono wg schematu poniżej (w celu uproszczenia schemat nie zawiera danych dotyczących pacjentów w wieku do 2 roku życia).



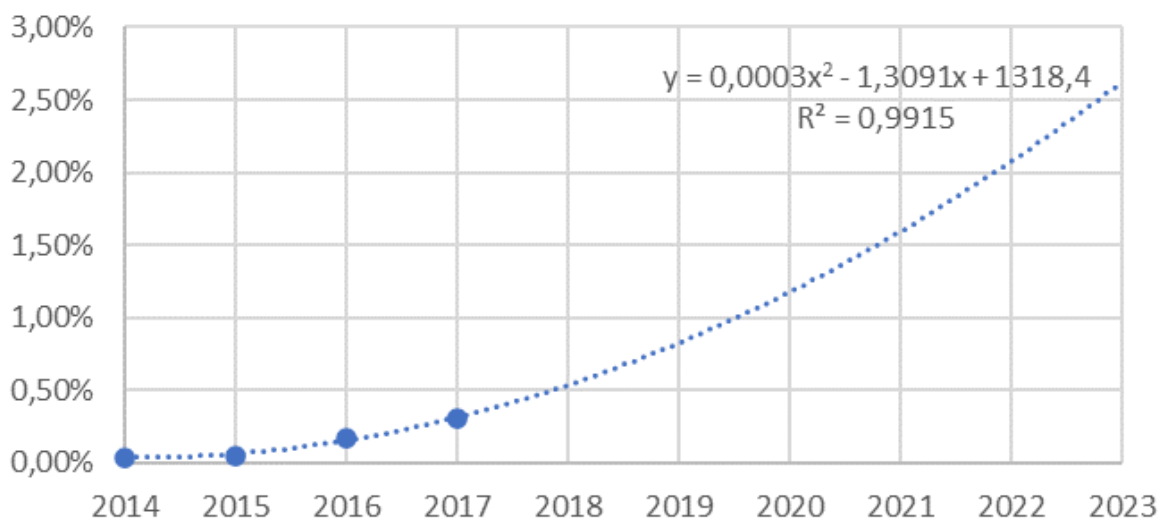
Rysunek 1. Algorytm przeprowadzonych obliczeń.

Mając na uwadze ograniczenia zastosowanych metod analizy danych pozwalających określić chorobowość danego stanu klinicznego na podstawie wskaźników zapadalności, konieczne było przyjęcie kilku podstawowych założeń przy ocenie grup chorych, u których wnioskowana technologia mogłaby być zastosowana jako ostatni lek w programie. Przede wszystkim przyjęto, że liczebność populacji chorych, u których anakinra mogłaby być zastosowana po niepowodzeniu innych leków biologicznych określona będzie na podstawie danych dotyczących zapadalności z okresu ostatnich 5 lat przed inicjalizacją programu lekowego dla anakinry. W analizie podstawowej uznano, że w przypadku pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie w programie B.33. wcześniej niż 5 lat przed pierwszym rokiem, w którym umożliwiono stosowanie anakinry w tym programie, rozpoczęcie leczenia anakinrą jest mało prawdopodobne. Pacjenci ci już zostali objęci leczeniem poza programem lekowym i/lub podejmują leczenie z wykorzystaniem innych opcji terapeutycznych (np. w badaniach klinicznych) i/lub nie spełniają już pozostałych kryteriów włączenia do programu. Oceniono tym samym liczbę pacjentów potencjalnie mogących rozpocząć leczenie anakinrą w programie B.33 na podstawie liczebności pacjentów włączanych do programu B.33. w okresie łącznie 7 lat (od 2017 do 2023 roku). Wartość ta zbliżona jest do ilorazu wskaźników chorobowości i zapadalności z innych krajów [64]. Niemniej jednak, w analizie wrażliwości testowano wartość tego parametru w zakresie od 2 lat (brak uwzględnienia pacjentów z sIJA lub AOSD rozpoznanych przed realizacją programu dla anakinry) do 10 lat.

W analizie uwzględniono wskaźniki zapadalności na młodzieńcze zapalenie stawów (wszystkie postacie łącznie) zgodnie z wynikami trzech ograniczonych badań epidemiologicznych z Polski (6,42 na 100 000 dzieci [96], 7 na 100 000 dzieci [97], 9,5 na 100 000 dzieci [68]) [40]. W wariantcie prawdopodobnym uwzględniono średnią wartość z dostępnych danych (tj. 7,64 na 100 tys. dzieci w wieku do 16 roku życia); w wariantach skrajnych – zakres wynikający z danych z badań [68], [96], [97] (tj. od 6,42 na 100 000 do 9,5 na 100 000).

W przypadku AOSD uwzględniono dane zagraniczne dotyczące wskaźników zapadalności [71], [73], [98], [99]. W wariantcie prawdopodobnym uwzględniono średnią wartość z dostępnych danych (tj. 0,26 na 100 tys. osób w wieku do 16 lat i starszych); w wariantach skrajnych – zakres wynikający z danych (tj. od 0,16 na 100 000 do 0,4 na 100 000).

Przy ocenie rocznej liczby rozpoznawanych chorych uwzględniono prognozę liczebności populacji generalnej Polski na lata 2014-2050 [63] wraz z korektą tej prognozy z monitoringów. Względny błąd prognozy z lat 2014 – 2017 ekstrapolowano na kolejne lata z uwzględnieniem trendu wielomianowego II rzędu, który pozwolił zachować kumulacyjny charakter błędów prognozy z lat poprzednich. Ekstrapolację względnej wartości błędu prognozy liczebności populacji generalnej Polski przedstawiono poniżej.



Rysunek 2. Ekstrapolacja względnego błędu prognozy liczebności populacji Polski.

Określoną liczebność populacji Polski przedstawiono poniżej.

Tabela 4. Prognoza liczebności populacji generalnej Polski.

Rok	Prognoza [63]		Błąd prognozy	Skorygowana prognoza	
	Ogółem	wiek 0 -16 lat		wiek 0 -16 lat	wiek >16 lat
2023	37 918 575	6 269 974	2,63%	6 434 718	32 480 168
2022	37 997 408	6 326 291	2,08%	6 457 846	32 329 718
2021	38 070 314	6 362 907	1,60%	6 464 491	32 213 616
2020	38 137 804	6 382 962	1,18%	6 458 185	32 129 073
2019	38 200 552	6 392 706	0,83%	6 445 478	32 070 420
2018	38 259 532	6 402 997	0,54%	6 437 413	32 027 764
2017	38 315 463	6 423 805	0,31%	6 443 719	31 990 522
2016	38 369 390	6 454 206	0,17%	6 465 178	31 969 440
2015	38 419 006	6 485 279	0,05%	6 488 522	31 949 694
2014	38 461 752	6 522 870	0,04%	6 525 479	31 951 658
2013	38 495 659	6 570 864	0,00%	6 570 864	31 924 795

Iloczyn liczebności populacji Polaków w wieku 0-16 lat oraz wskaźników zapadalności na młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (wszystkie postaci) pozwolił określić liczbę chorych, u których rozpoznawano tą chorobę co roku.

Iloczyn liczebności populacji Polaków w wieku >16 lat oraz wskaźników zapadalności na AOSD pozwolił określić liczbę chorych, u których rozpoznawano tą chorobę co roku.

W obliczeniach pominięto wpływ pandemii na liczebność (nawet 2-krotny wzrost liczby zgonów w 2020 roku względem lat poprzednich) oraz, z braku innych danych, przyjęto taki sam błąd prognozy dla populacji Polski, ogółem oraz populacji Polaków w wieku 0-16 lat.

W wariacie prawdopodobnym odsetek postaci układowej wśród chorych na młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów określono na podstawie danych z polskiego badania [68] (8,76%). W wariantach

skrajnych uwzględniono zakres raportowany w literaturze (od 4% do 20% [61], [67], [69]). Iloczyn tego odsetka oraz liczby pacjentów z rozpoznaniem młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów pozwolił określić liczbę chorych na sIJA rozpoznawanych co roku. Odsetek pacjentów kwalifikujących się do programu lekowego wśród wszystkich chorych na sIJA lub AOSD określono na podstawie informacji opublikowanej przez prof. Lidę Rutkowską – Sak [61]. Zgodnie z tą opinią wśród 44 chorych na sIJA (10% z 440 chorych na młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów) do programu kwalifikuje się od 15 do 20 chorych. Odsetek spełnienia pozostałych kryteriów realizacji programu wynosi więc od 34,1% do 45,5% (średnio 39,8%). Wartość ta została przypisana zarówno pacjentom z sIJA jak i pacjentom z AOSD (brak innych danych).

Dysponując liczbą pacjentów z sIJA lub AOSD spełniających kryteria włączenia do programu B.33. każdego roku w następnej kolejności określono liczbę chorych, u których możliwe byłoby zastosowanie anakinry po niepowodzeniu innych leków biologicznych. W tym celu określono odsetek pacjentów z niepowodzeniem leczenia każdego roku od momentu rozpoczęcia leczenia biologicznego na podstawie wyników modelowania przeprowadzonego na etapie Analizy ekonomicznej [104] (uwzględniono dane z ramienia anakinry, przyjmując, że pozostałe leki biologiczne cechują się taką samą skutecznością).

Uzyskano tym samym roczne ryzyko wystąpienia niepowodzenia leczenia, które kwalifikować będzie do rozpoczęcia leczenia kolejnej linii. W opracowaniu uwzględniono niepowodzenie wyłącznie jednej linii leczenia przed przystąpieniem do stosowania anakinry. W praktyce pacjent, u którego wystąpiło niepowodzenie leczenia tocilizumabem mógłby stosować inne leki z programu. Niemniej jednak, nie są one zalecane i prawdopodobnie wiążą się z niską skutecznością kliniczną – z tego powodu w ramach konserwatywnego podejścia do oceny liczebności populacji docelowej zostały one pominięte.

Dla każdej analizowanej kohorty pacjentów rozpoznanych w danym roku określono liczbę pacjentów z niepowodzeniem w kolejnych latach (np. dla pacjentów rozpoznanych w 2020 roku oceniono liczbę pacjentów z niepowodzeniem leczenia i wskazaniem do stosowania kolejnej linii leczenia w roku: 2020, 2021, 2022 i 2023). Uwzględnione dane przedstawiono poniżej.

Tabela 5. Ryzyko niepowodzenia leczenia biologicznego – wyniki modelowania [104].

W roku	% niepowodzeń
1 (tj. od początku terapii do zakończenia 1 roku terapii)	35,95%
2	2,34%
3	1,50%
4	1,37%
5	1,32%
6	1,28%
7	1,25%
8	1,22%
9	1,19%
10	1,16%
11	1,13%

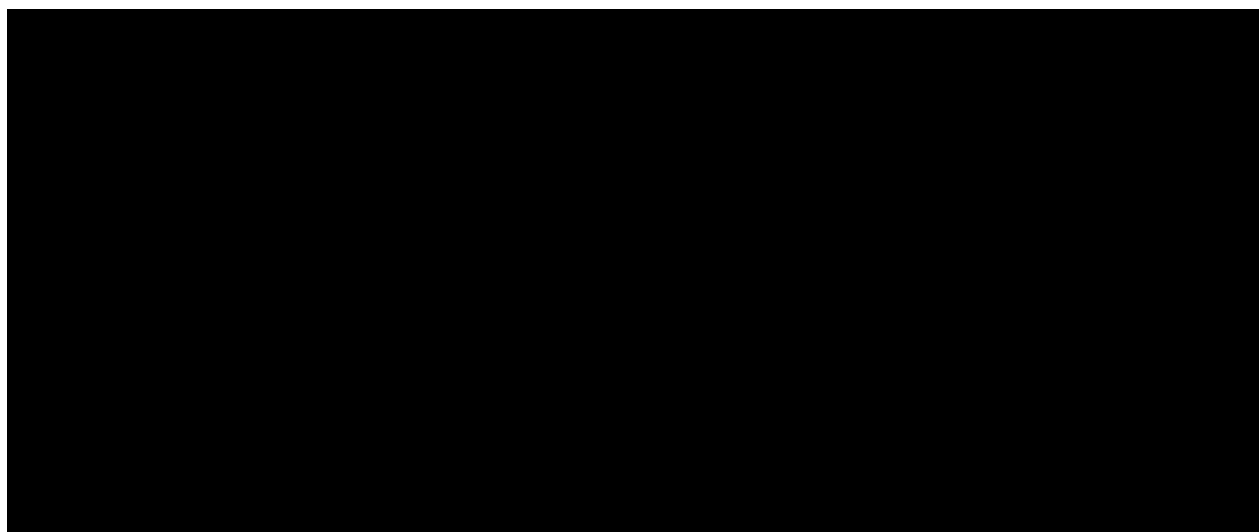
W następnej kolejności oceniono odsetek pacjentów z niepowodzeniem leczenia w wywiadzie, którzy dożywają do momentu potencjalnego rozpoczęcia leczenia anakinrą w programie (uwzględniono pierwszy rok stosowania anakinry w programie lekowym). W tym celu uwzględniono średnie roczne ryzyko zgonu wśród pacjentów z sIJA raportowane w analizach [55] (0,070% rocznie).

Tym samym liczebność każdej kohorty pacjentów z niepowodzeniem w danym roku przed 2022 rokiem (pierwszy rok realizacji programu dla anakinry) zmniejszono o liczbę zgonów (0,070% rocznie), otrzymując sumaryczną liczbę pacjentów rozpoznanych przed 2022 rokiem, u których możliwe byłoby rozpoczęcie leczenia anakinrą po niepowodzeniu leczenia innymi lekami biologicznymi.

W przypadku kohorty pacjentów rozpoznawanych w horyzoncie czasowym analizy wyodrębniono również chorych w wieku poniżej 2 lat. Pominięto takich chorych z lat poprzednich, gdyż tacy pacjenci w momencie realizacji programu lekowego dla anakinry uzyskaliby wiek kwalifikujący ich do stosowania tocilizumabu w programie lekowym B.33.

Z powodu braku innych danych odsetek chorych w wieku poniżej 2 lat określono na podstawie: charakterystyki wyjściowej pacjentów z sIJA uwzględnionych w analizie ekonomicznej [104] (dane z [46]; na podstawie skumulowanego rozkładu normalnego prawdopodobieństwa określono, że odsetek pacjentów w wieku <2 lat wynosi 7,61%) oraz rozkładu wieku rozpoczęcia leczenia raportowanego w [48] (5,8 lat, IQR: 2,9–9,3; na podstawie skumulowanego rozkładu normalnego prawdopodobieństwa określono, że odsetek pacjentów w wieku <2 lat wynosi 5,46%). W wariancie prawdopodobnym uwzględniono średnią z tych wartości (6,54%); w wariantach skrajnych – poszczególne wartości.

Na podstawie przedstawionych informacji przeprowadzono modelowanie pozwalające określić liczebność populacji chorych, u których możliwe byłoby rozpoczęcie leczenia anakinrą w przypadku jej refundacji. Obliczenia przedstawiono w arkuszu „BIAcalc” modelu dołączonego do opracowania. Wyniki przedstawiono poniżej.



Jest to liczebność populacji pacjentów o której mowa w **§ 6 ust. 1 pkt. 1 lit. B Rozporządzenia [3]** (dane typu zapadalność).

Przedstawiona liczebność populacji chorych na sIJA w wieku 2 lat i starszych (17; od 6 do 55) zgodna jest również z informacjami przedstawionymi w protokołach z posiedzeń Zespołu Leczenie Biologiczne w Chorobach Reumatycznych [62].

W protokołach z posiedzeń odbytych 22 lipca, 16 września i 21 października 2020 roku (3 ostatnie posiedzenia Zespołu) omówiono kolejno 5, 19 i 6 wniosków o włączenie do programu B.33. pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów (ogółem, nie tylko z postaciami układową). Średnia liczba wniosków omawianych miesięcznie wyniosła około 10, co daje około 120 pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów ocenianych pod kątem włączenia do programu B.33. rocznie. Zakładając, że wszystkie wnioski zostały rozpatrzone pozytywnie oraz przyjmując odsetek postaci układowej na takim samym poziomie jak w momencie rozpoznania choroby [68] (8,76%) można ustalić, że pacjentów z sIJA włączanych w 2020 roku do programu było około 11. Jest to liczba niższa niż uwzględniono w analizie (17; od 6 do 55). Niemniej jednak na uwagę zasługuje fakt, iż wśród pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów ocenianych pod kątem leczenia biologicznego w programie B.33. odsetek postaci układowej może być wyższy niż w momencie rozpoznania, ze względu na niekorzystny przebieg tej postaci choroby.

2.5.2.1.3. LICZEBNOŚĆ POPULACJI, W KTÓREJ WNIOSKOWANA TECHNOLOGIA JEST OBECNIE STOSOWANA (§ 6 UST. 1 PKT. 1 LIT. C ROZPORZĄDZENIA [3])

Wnioskowana technologia jest objęta refundacją w leczeniu wrodzonych zespołów autozapalnych (ICD-10 E85, R50.9, D89.8, D89.9) w ramach programu B.86. [37]. Liczebność całkowita pacjentów leczonych w programie B.86. wyniosła 36 w 2019 roku (o 8 pacjentów więcej niż w 2018 roku) oraz 50 w 2020 roku [56], [79], [80].

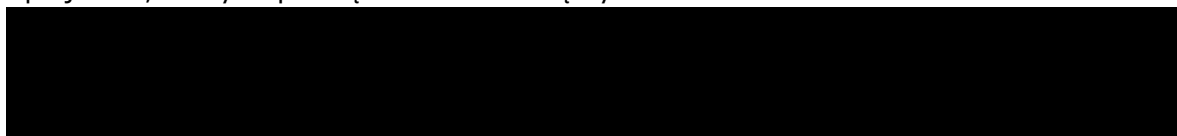
W chwili obecnej, pacjenci z analizowanej populacji nie mają możliwości stosowania wnioskowanej technologii w analizowanym wskazaniu.

Tym samym w scenariuszu istniejącym założono brak stosowania wnioskowanej technologii w leczeniu postaci układowej młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów i choroby Stilla u dorosłych (liczba pacjentów = 0).

2.5.2.2. LICZEBNOŚĆ POPULACJI, W KTÓREJ WNISKOWANA TECHNOLOGIA BĘDZIE STOSOWANA PRZY ZAŁOŻENIU, ŻE MINISTER WŁAŚCIWY DO SPRAW ZDROWIA WYDA DECYZJĘ O OBJĘCIU REFUNDACJĄ (§ 6 UST. 1 PKT. 2 ROZPORZĄDZENIA [3])

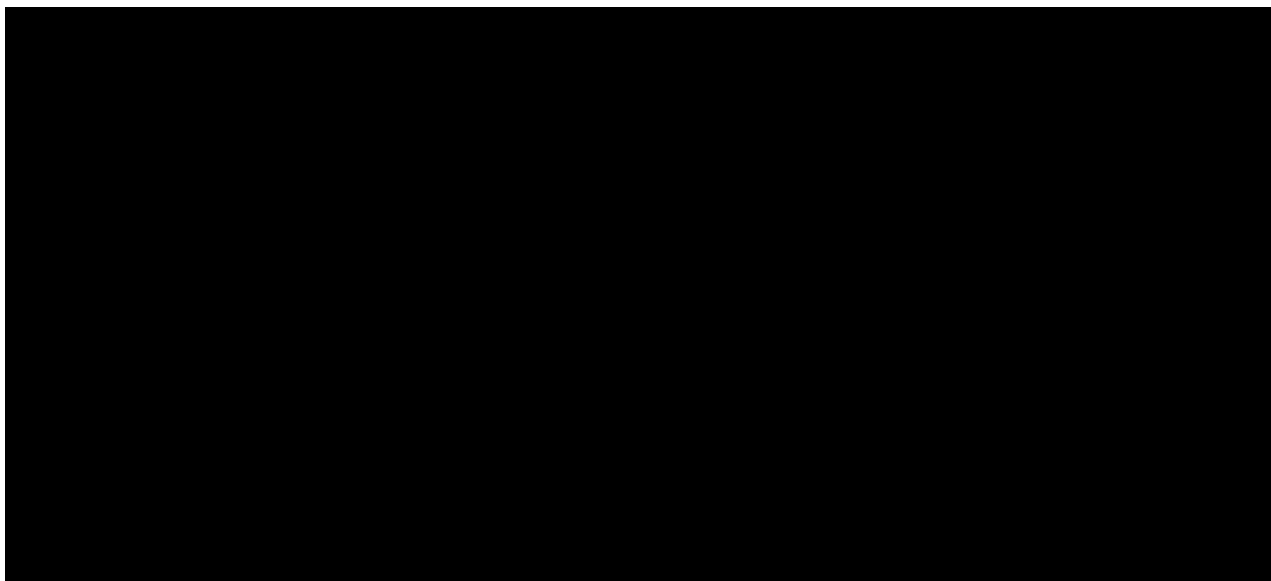
W ramach analizy założono, że większość pacjentów kwalifikujących się do stosowania anakinry w ramach proponowanego programu lekowego rozpocznie jej stosowanie. Niemniej jednak, uznano, że w praktyce nie wszyscy pacjenci rozpoczną leczenie z różnych przyczyn (np. z powodu przyzwyczajenia lekarza prowadzącego terapię do stosowania tocilizumabu; organizacja przetargu na nowy lek może powodować opóźnienia odnośnie dostępności anakinry w programie lekowym w pierwszym okresie realizacji programu czy opóźnienia związane z ponownym włączeniem do programu pacjenta, który zakończył leczenie w programie lekowym kilka lat wcześniej). Mając na uwadze te aspekty oraz brak jakichkolwiek danych umożliwiających ocenę odsetka wykorzystania wnioskowanej technologii w przypadku jej refundacji, w ramach wariantu prawdopodobnego przyjęto, że około 75% pacjentów rozpocznie stosowanie wnioskowanej technologii. W wariantach skrajnych przyjęto zakres od 50% do 100%.

Ustalono, że w przypadku refundacji wnioskowanej technologii w analizowanym wskazaniu liczba pacjentów, którzy rozpoczną leczenie anakinrą wyniesie:



2.5.2.3. PODSUMOWANIE INFORMACJI NA TEMAT WIELKOŚCI POPULACJI PACJENTÓW

Podsumowanie informacji na temat wielkości populacji docelowej, uwzględnionej w ramach analizy podstawowej przedstawiono w tabeli poniżej.



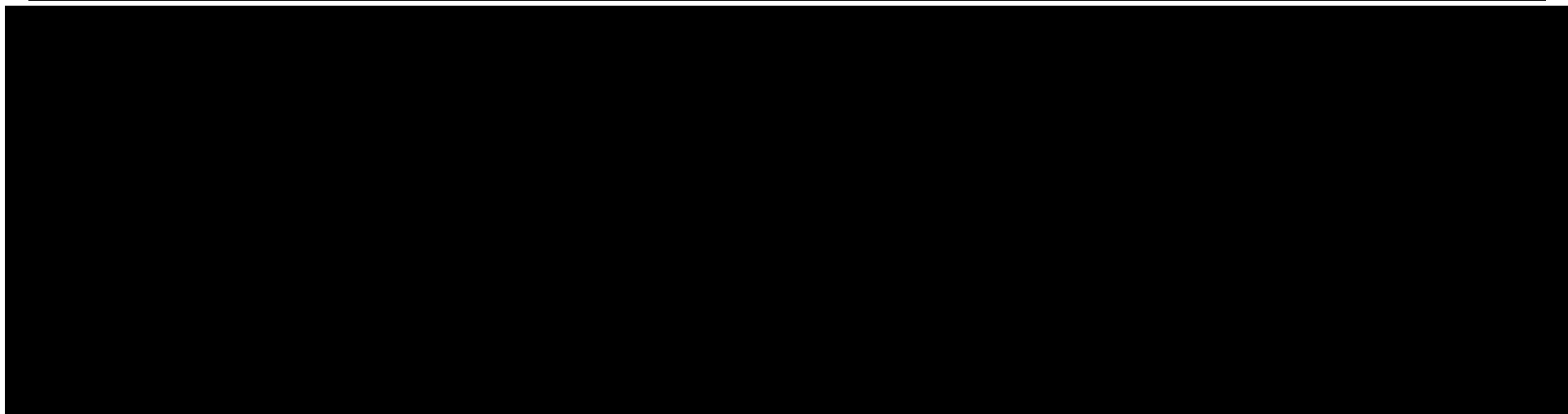
2.6. ANALIZA WPŁYWU NA SKUTKI ZDROWOTNE

Nie przeprowadzono szczegółowej analizy wpływu na skutki zdrowotne.

2.7. KOSZTY UWZGLĘDNIONE W OPRACOWANIU

W ramach niniejszego opracowania uwzględniono zasoby zużywane w leczeniu postaci układowej młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów i choroby Still'a u dorosłych w warunkach polskich. Zasoby uwzględnione w analizie związane są przede wszystkim z kosztami z perspektywy płatnika publicznego; uwzględniono wyłącznie koszty bezpośrednie medyczne. Dane kosztowe zebrano w styczniu 2021 roku.

W opracowaniu uwzględniono analogiczne założenia i dane wejściowe dla kosztów jak w Analizie ekonomicznej [104]. Informacje na temat sugerowanego sposobu finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych przedstawiono w rozdziale 2.1. niniejszego opracowania. Na podstawie wyników modelu analizy ekonomicznej [104] określono średnie koszty i zużycie zasobów w okresie pierwszych 24 miesięcy od rozpoczęcia leczenia z wykorzystaniem anakinry lub placebo (tabela poniżej).



Bezpośrednie dane wejściowe analizy ekonomicznej wykorzystane do kalkulacji w/w parametrów przedstawiono w tabeli poniżej (szczegóły w [104]).

Tabela 9. Wartości parametrów uwzględnionych w Analizie ekonomicznej [104].

Parametr	Wartość	Źródło																																														
Cena anakinry		Wnioskodawca																																														
Koszt tocilizumabu	Podskórne podawanie: 3 095,82 PLN za 4 ampułkostrzykawki Dożylnie podawanie: 442,26 PLN za 80 mg; 1 105,65 PLN za 200 mg; 2 211,30 PLN za 400 mg	Obwieszczenie Min.Zdr. [37]																																														
Koszt niewykorzystanej jednostki	Tak, uwzględniony dla: tocilizumabu, anakinry	założenie																																														
% wykorzystania podskórnego tocilizumabu	AOSD: 62,5% sIJA: 0% łącznie populacja docelowa: 9,1%	liczba pacjentów w programie B.33; I połowa 2020 roku [56], program B.33. [37]																																														
Dawkowanie anakinry	2 mg/kg m.c. na dobę do masy ciała 50 kg; 1 ampułkostrzykawka na dobę	Charakterystyka produktu leczniczego [57]; opis proponowanego programu																																														
Dawkowanie tocilizumabu	Podskórnie: 1 ampułkostrzykawka co 14 dni (do masy ciała 30 kg) lub co 7 dni (masa ciała >30 kg) Dożylnie: 12 mg/kg m.c. co 14 dni (do masy ciała 30 kg) lub 8 mg/kg m.c. co 14 dni (masa ciała >30 kg)	Charakterystyka produktu leczniczego [58]; opis programu B.33. [37]; badania kliniczne [41]																																														
Zależna od wieku masa ciała	<table border="1"> <tbody> <tr><td>1 rok</td><td>11,5 kg</td></tr> <tr><td>2 lata</td><td>13,3 kg</td></tr> <tr><td>3 lata</td><td>15,0 kg</td></tr> <tr><td>4 lata</td><td>16,8 kg</td></tr> <tr><td>5 lat</td><td>18,5 kg</td></tr> <tr><td>6 lat</td><td>20,3 kg</td></tr> <tr><td>7 lat</td><td>22,8 kg</td></tr> <tr><td>8 lat</td><td>25,0 kg</td></tr> <tr><td>9 lat</td><td>27,5 kg</td></tr> <tr><td>10 lat</td><td>31,0 kg</td></tr> <tr><td>11 lat</td><td>34,8 kg</td></tr> <tr><td>12 lat</td><td>39,3 kg</td></tr> <tr><td>13 lat</td><td>44,5 kg</td></tr> <tr><td>14 lat</td><td>49,0 kg</td></tr> <tr><td>15 lat</td><td>52,0 kg</td></tr> <tr><td>16 lat</td><td>55,8 kg</td></tr> <tr><td>17 lat</td><td>59,5 kg</td></tr> <tr><td>18 lat</td><td>62,5 kg</td></tr> <tr><td>19 lat</td><td>65,5 kg</td></tr> <tr><td>20 lat</td><td>68,5 kg</td></tr> <tr><td>21 lat</td><td>71,5 kg</td></tr> <tr><td>22 lata</td><td>74,5 kg</td></tr> <tr><td>23+ lata</td><td>75,0 kg</td></tr> </tbody> </table>	1 rok	11,5 kg	2 lata	13,3 kg	3 lata	15,0 kg	4 lata	16,8 kg	5 lat	18,5 kg	6 lat	20,3 kg	7 lat	22,8 kg	8 lat	25,0 kg	9 lat	27,5 kg	10 lat	31,0 kg	11 lat	34,8 kg	12 lat	39,3 kg	13 lat	44,5 kg	14 lat	49,0 kg	15 lat	52,0 kg	16 lat	55,8 kg	17 lat	59,5 kg	18 lat	62,5 kg	19 lat	65,5 kg	20 lat	68,5 kg	21 lat	71,5 kg	22 lata	74,5 kg	23+ lata	75,0 kg	model oryginalny złożony do NICE [88] i materiały do zlecenia [55] (tabela 64 analizy wnioskodawcy)
1 rok	11,5 kg																																															
2 lata	13,3 kg																																															
3 lata	15,0 kg																																															
4 lata	16,8 kg																																															
5 lat	18,5 kg																																															
6 lat	20,3 kg																																															
7 lat	22,8 kg																																															
8 lat	25,0 kg																																															
9 lat	27,5 kg																																															
10 lat	31,0 kg																																															
11 lat	34,8 kg																																															
12 lat	39,3 kg																																															
13 lat	44,5 kg																																															
14 lat	49,0 kg																																															
15 lat	52,0 kg																																															
16 lat	55,8 kg																																															
17 lat	59,5 kg																																															
18 lat	62,5 kg																																															
19 lat	65,5 kg																																															
20 lat	68,5 kg																																															
21 lat	71,5 kg																																															
22 lata	74,5 kg																																															
23+ lata	75,0 kg																																															
Wejściowy wiek	sIJA: 8,5 lat, SD=4,54; AOSD: 39,0 lat, SD=10,91 dane wykorzystane do oceny odsetka poszczególnych grup wieku	[46], [47]																																														
% kobiet	sIJA: 62,5%; AOSD: 50%	[46], [47]																																														
% sIJA	85,4%	Obliczenia BIA (rozdział 2.5.2.1.2.)																																														
Iloraz szans (OR): anakinra vs placebo	Odpowiedź, OR=22,0 Remisja, OR=4,0	[46], [47]																																														

Parametr	Wartość	Źródło
Definicja odpowiedzi	Przy wykluczeniu po 3 miesiącach leczenia: zmodyfikowany ACRpedi 30	[46]
Założenia modelowania	Ekstrapolacja danych z badań – stały hazard wystąpienia odpowiedzi do momentu oceny zasadności kontynuacji leczenia po 3 mies.; stały hazard wystąpienia remisji wśród odpowiadających pacjentów	założenia
Struktura modelowania vs placebo	Brak kolejnej linii leczenia w B.33 (anakinra jako ostatni lek w programie); tocilizumab jako kolejna linia leczenia w analizie wrażliwości (dotyczy tylko chorych na sIJA w wieku poniżej 2 lat)	Założenie z uwagi na niską liczbę pacjentów w wieku poniżej 2 lat (zgodnie z wynikami BIA)
Prawdopodobieństwo zdarzeń, anakinra	Odpowiedź: 66,7% w 1. cyklu Remisja: 31,4% na cykl	[46], [47]
Utrata odpowiedzi / zakończenie leczenia w kolejnych cyklach (2+)	3,39% na cykl	[55]
Utrata remisji / powrót do aktywnego leczenia w kolejnych cyklach (2+)	6,77% na cykl	Analiza danych z [84]
Wystąpienie MAS (tylko wśród chorych z objawami, niezależnie od leczenia)	1,90% w cyklu	Grupa placebo badania [85]
Zgon z przyczyny MAS (tylko wśród pacjentów z MAS w danym cyklu)	12,93% na epizod MAS	10-41% [86]; uwzględniono dane z [87]
Koszt diagnostyki	64,90 PLN za miesiąc	Założenia, [72]; zgodnie z [93]
Koszt opieki poza programem, na miesiąc	Choroba w remisji: 20,29 PLN za mies. (W12 co 3,5 mies.) Pozostali: 35,50 PLN za mies. (W12 co 2 mies.)	Model oryginalny [88]; założenia' [93]
Koszt BMT	196 573,50 PLN	S22, S23 [66]
Koszt MAS, na epizod	i) Stały (hospitalizacja): 9 424,50 PLN (S02, S56) ii) Na kg masy ciała: 340,02 PLN/kg m.c. (50%: immunoglobuliny w dawce 1,5 g/kg x 2 dni w ramach świadczenia 5.53.01.0001401 [95]; 50%: cyklosporyna w dawce 4mg/kg x 3 dni; 100%: metylprednisolon dożylny w dawce 30mg/kg x 3 dni)	Model oryginalny [88]; [66], [95]

Parametr	Wartość	Źródło
Koszt jednostkowy leków ambulatoryjnych uwzględnionych powyżej		
<i>Ciclosporinum</i>	0,0529 PLN za mg	[37], [59]
Methotrexatum	0,7396 PLN za mg	[37], [59]
<i>Methylprednisolonum IV (Depo-Medrol)</i>	0,1845 PLN za mg	[37]
<i>Prednisolonum</i>	0,0771 PLN za mg	[37], [59]
Leki z grupy 55.0 i 56.0 (stery lokalnie)	5,68 PLN za opakowanie	[37], [59]
Leki z grupy 207.1 i 207.2 (lek desloratadyny)	13,12 PLN za opakowanie	[37], [59]

W modelu analizy wpływu na budżet (dołączony do opracowania) uwzględniono włączenie wszystkich pacjentów na początku każdego roku horyzontu czasowego analizy. Założenie to jest konserwatywne i może zawyżać koszty realizacji programu, przede wszystkim w pierwszym roku jego realizacji. Niemniej jednak, ze względu na brak danych na temat oczekiwanego momentu włączenia pacjentów w danym roku w analizie przyjęto założenie konserwatywne.

Opierając się na Wytycznych przeprowadzania ocen technologii medycznych [1], w ramach niniejszej analizy wpływu na budżet nie uwzględniono dyskontowania.

2.8. METODY ESTYMACJI WYNIKÓW ANALIZY W UJĘCIU POPULACYJNYM

Zastosowana w niniejszej analizie metoda estymacji wyników w ujęciu populacyjnym uwzględnia obserwację liczby pacjentów włączanych w danym roku do leczenia, która pozwala określić sumaryczne zużycie danych zasobów lub sumaryczne koszty w ujęciu populacyjnym.

W uproszczeniu, iloczyn liczby pacjentów włączanych w danym roku oraz średniego zużycia danego zasobu medycznego w danym roku i jego kosztu jednostkowego pozwala określić całkowite wydatki wśród pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku.

W pierwszej kolejności oceniono liczbę pacjentów mogących rozpoczynać leczenie z wykorzystaniem porównywanych interwencji każdego roku należącego do horyzontu czasowego analizy (rok 1 i rok 2) i następnie określono wydatki z budżetu płatnika publicznego przy uwzględnieniu danych wejściowych i wyników modelu Analizy ekonomicznej [104].

W analizie przedstawiono liczebność pacjentów rozpoczynających leczenie w danym roku (dane typu „zapadalność”), tj. pacjentów, którzy mogliby zacząć korzystać z wnioskowanej technologii w przypadku jej refundacji. Jak wytłumaczono w raporcie z Analizy wpływu na system opieki zdrowotnej jest to zgodne z wnioskowanym zakresem wskazań dla wnioskowanej technologii, która może być stosowana tylko w ściśle zdefiniowanym momencie życia pacjenta. W obliczeniach nie pominięto pacjentów

kontynuujących rozpoczęte leczenie. W tym celu uwzględniono zależne od okresu obserwacji średnie koszty na pacjenta rozpoczynającego leczenie określone na podstawie wyników modelu Analizy ekonomicznej (z pominięciem dyskontowania). Dla pierwszego roku refundacji koszty zostały skalkulowane jako iloczyn liczby pacjentów rozpoczynających leczenie w „Roku 1” i średniego kosztu w trakcie pierwszych 12 miesięcy leczenia (w przeliczeniu na pacjenta rozpoczynającego leczenie!); w roku drugim koszty skalkulowano jako sumę:

- iloczynu liczby pacjentów rozpoczynających leczenie w „Roku 2” i średniego kosztu w trakcie pierwszych 12 miesięcy leczenia (w przeliczeniu na pacjenta rozpoczynającego leczenie!) oraz
- iloczynu liczby pacjentów rozpoczynających leczenie w „Roku 1” i średniego kosztu w trakcie kolejnych 12 miesięcy leczenia (od 13 do 24. miesiąca leczenia w przeliczeniu na pacjenta rozpoczynającego leczenie!).

Tym samym analizę przedstawiono w ujęciu wyłącznie pacjentów mogących rozpocząć i kontynuować leczenie anakinrą w kolejnych latach horyzontu czasowego analizy.

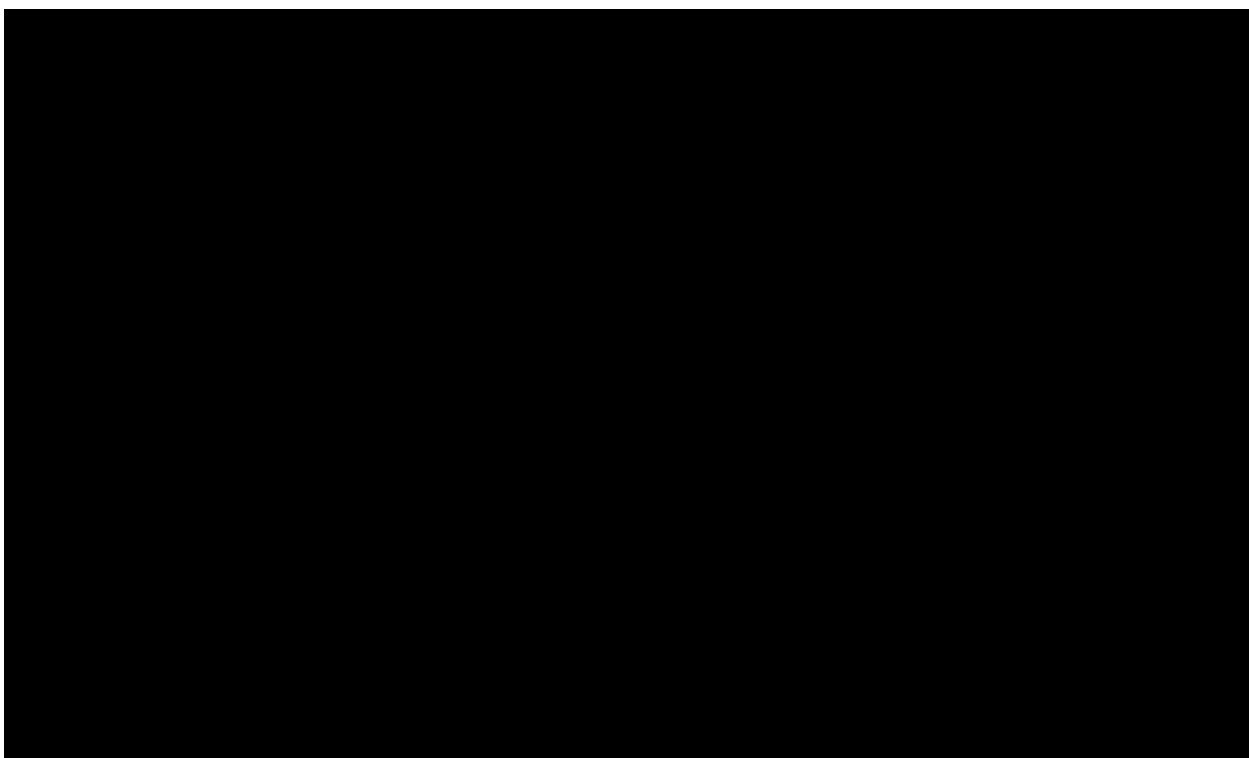
Średnie dane kosztowe wykorzystane w Analizie wpływu na system opieki zdrowotnej dotyczyły kosztów po uwzględnieniu wszelkich zdarzeń modelowanych na etapie Analizy ekonomicznej, tj. zgonów, dyskontynuacji leczenia itd. Oznacza to, że wykorzystano skorygowane wartości o modelowany przebieg choroby u analizowanych pacjentów bez konieczności wprowadzania i opisywania dodatkowych parametrów i założeń na etapie Analizy wpływu na system ochrony zdrowia. Co więcej wykorzystywano możliwość kontynuowania leczenia zarówno w roku, w którym pacjent rozpoczyna leczenie jak i w kolejnych latach.

2.9. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI I WYKAZ PARAMETRÓW ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET

W ramach analizy podstawowej uwzględniono trzy warianty:

- „najbardziej prawdopodobny”, uwzględniający realistyczne wartości parametrów dotyczących wielkości analizowanej populacji i wpływu refundacji wnioskowanej technologii na budżet płatnika publicznego,
- „minimalny”, uwzględniający skrajne założenia i wartości z zakresu niepewności parametrów dotyczących wielkości analizowanej populacji, generujące minimalne wydatki z budżetu,
- „maksymalny”, uwzględniający skrajne założenia i wartości zakresu niepewności parametrów dotyczących wielkości analizowanej populacji, generujące maksymalne wydatki z budżetu.

Parametry poszczególnych wariantów zostały przedstawione w tabeli poniżej (szczegóły dotyczące parametrów oceny wielkości populacji zostały przedstawiono w rozdziale 2.5.).



Wspólne parametry wszystkich wariantów przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Wykaz wszystkich parametrów analizy wpływu na budżet – parametry wspólne wariantów oceny wielkości populacji.

Parametr	Wartość
Roczny odsetek występowania niepowodzenia leczenia w kolejnych latach od jego rozpoczęcia	Por. Tabela 5.
Roczne prawdopodobieństwo zgonu pacjentów z sJIA lub AOSD	0,070% [55]
Liczebność populacji Polski	Na podstawie danych z prognozy ludności na lata 2014-2050 [63] wraz z korektą z wynikającą z monitoringów prognozy; por. Tabela 4.
Średnie koszty w przeliczeniu na 1 pacjenta rozpoczynającego leczenie (parametry uwzględniają redukcję wynikającą ze zgonu pacjenta)	Por. Tabela 8.

Bezpośrednie dane wejściowe z zakresu kosztów i zużycia zasobów medycznych (m.in. długości stosowania leków) zostały szczegółowo opisane w Analizie ekonomicznej [104] – wszystkie dane wejściowe modelu z wyłączeniem wag użyteczności stanowią również parametry niniejszej analizy wpływu na budżet. Podsumowanie znajduje się w tabeli 9.

W ramach analizy wrażliwości rozpatrywano scenariusze opisane w tabeli poniżej.

- 3.1. Aktualne wydatki z budżetu płatnika publicznego
3.2. Wariant prawdopodobny, minimalny i maksymalny



Tabela 12. Opis scenariuszy analizy wrażliwości.

nr	Opis scenariusza analizy wrażliwości / parametry niepewne / wariant liczebności	
SA 00	Analiza podstawowa	Wariant prawdopodobny
SA 01		Wariant minimalny
SA 02		Wariant maksymalny
SA 03	Okres oceny liczby pacjentów po niepowodzeniu innych leków: Tylko horyzont czasowy analizy	Wariant prawdopodobny
SA 04		Wariant minimalny
SA 05		Wariant maksymalny
SA 06	Okres oceny liczby pacjentów po niepowodzeniu innych leków: Okres 10 lat od włączenia Kineret do programu	Wariant prawdopodobny
SA 07		Wariant minimalny
SA 08		Wariant maksymalny
SA 09	Pacjenci po niepowodzeniu innych opcji (brak kolejnej linii)	
SA 10	Pacjenci w wieku do 2 lat (tocilizumab w kolejnej linii)	
SA 11	Perspektywa wspólna	
SA 12	Koszt tocilizumabu na podstawie Obwieszczenia [37]	
SA 13	Koszt tocilizumabu na podstawie danych NFZ za 2020 rok	
SA 14	Tocilizumab: tylko IV	
SA 15	Tocilizumab: tylko SC	
SA 16	Pominięty koszt niewykorzystanego preparatu Kineret®	
SA 17	Średnia masa ciała ±20%	-20%
SA 18		+20%
SA 19	Wyjściowy wiek pacjentów: 95% CI	95% LCI
SA 20		95% UCI
SA 21	Odsetek kobiet w populacji: 0 -100%	0%
SA 22		100%
SA 23	Uwzględniona populacja: tylko uMIZS	
SA 24	Uwzględniona populacja: tylko AOSD	
SA 25	Opcjonalne definicje odpowiedzi po 3 mies.	Zmodyfikowany ACRpedi 30 [46]
SA 26		ACRpedi 30 [46]
SA 27		ACRpedi 30 + brak gorączki [46]
SA 28		ACRpedi 30, brak gorączki i CRP <15 mg/l [46]
SA 29	Opcjonalne źródło danych na temat % remisji (Kineret®)	Pardeo (2015) [48]
SA 30		Nordstrom (2012) [47]
SA 31	OR odpowiedzi vs placebo: 95% CI	95% LCI
SA 32		95% UCI
SA 33	OR remisji vs placebo: 95% CI	95% LCI
SA 34		95% UCI
SA 35	Odsetek odpowiedzi w grupie Kineret®: 95% CI	95% LCI
SA 36		95% UCI
SA 37	Odsetek remisji w grupie Kineret®: 95% CI	95% LCI
SA 38		95% UCI
SA 39	Dane z badań bez ekstrapolacji (test struktury)	
SA 40	Utrata odpowiedzi / zakończenie leczenie w kolejnych cyklach (2+): 95% CI	95% LCI
SA 41		95% UCI
SA 42	Utrata remisji / powrót do aktywnego leczenia w kolejnych cyklach (2+): 95% CI	95% LCI
SA 43		95% UCI
SA 44	Ryzyko wystąpienia MAS w cyklu: 95% CI	95% LCI
SA 45		95% UCI
SA 46	Ryzyko MAS na podstawie danych dla kanakinumabu	
SA 48	Ryzyko zgonu z przyczyny MAS: 10%-41% [86]	10%
SA 49		41%
SA 50	Roczne prawdopodobieństwo BMT w stanie "niewyjaśniona": 0-2%	0%
SA 51		2%
SA 52	Zgon po BMT: 95% CI	95% LCI
SA 53		95% UCI
SA 54	Bazowe prawdopodobieństwo zgonu: opcjonalne dane	Populacja ogólna

nr	Opis scenariusza analizy wrażliwości / parametry niepewne / wariant liczebności	
SA 55		Średnie ryzyko zgonu iIJA [55]
SA 56	Opcjonalne założenie nt. zaprzestania leczenia po remisji	Zaprzestanie leczenia anakinrą (remisja): stopniowe na podstawie [48]
SA 57		Zaprzestanie leczenia anakinrą (remisja): stały odsetek [88]
SA 58	Ryzyko zaprzestania leczenia w remisji: 95% CI	95% LCI
SA 59		95% UCI
SA 60	Docelowy odsetek leczonych anakinrą w stanie "Remisja": 0% i 95% CI	0%
SA 61		95% LCI
SA 62		95% UCI
SA 63	Koszt opieki poza programem: ±100%	-100%
SA 64		+100%
SA 65	Koszt MAS: ±100%	-100%
SA 66		+100%
SA 67	Koszt BMT: ±100%	-100%
SA 68		+100%
SA 69	Koszt pozostałych leków: ±100%	-100%
SA 70		+100%
SA 71	Perspektywa wspólna i dodatkowe, maksymalne koszty prewencji dyskomfortu w miejscu iniekcji	
SA 72	Odsetek odpowiedzi z ekstrapolacją w 1. cyklu	
SA 73	Cykl o długości 1 miesiąca	

3. WYNIKI ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET

3.1. AKTUALNE WYDATKI Z BUDŻETU PŁATNIKA PUBLICZNEGO

Obecnie produkt leczniczy Kineret® nie jest finansowany ze środków publicznych w analizowanym wskazaniu i tym samym składowa kosztów opieki nad pacjentami w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, uwzględniająca podawanie analizowanego produktu, nie występuje.

Wnioskowana technologia finansowana jest ze środków publicznych w leczeniu wrodzonych zespołów autozapalnych (ICD-10 E85, R50.9, D89.8, D89.9) w ramach programu B.86. [37].

Zgodnie z danymi z uchwał Rady NFZ [56], [79], [80] w 2018, 2019 i 2020 roku rozliczono odpowiednio 602 000, 959 800 i 1 521 100 mg anakinry stosowanej w tym wskazaniu.

Zgodnie z komunikatem DGL NFZ [59] kwota refundacji za lek Kineret® stosowany w leczeniu wrodzonych zespołów autozapalnych (ICD-10 E85, R50.9, D89.8, D89.9) w ramach programu B.86. wyniosła 2 099 943,90 PLN w 2020 roku.

Nie są dostępne inne informacje na temat aktualnych wydatków wśród chorych, którzy będą mogli stosować wnioskowaną technologię w przypadku jej refundacji w ramach proponowanego programu lekowego. W chwili obecnej od 31% (rok 1) do 88% (rok 2) pacjentów z analizowanej populacji leczone

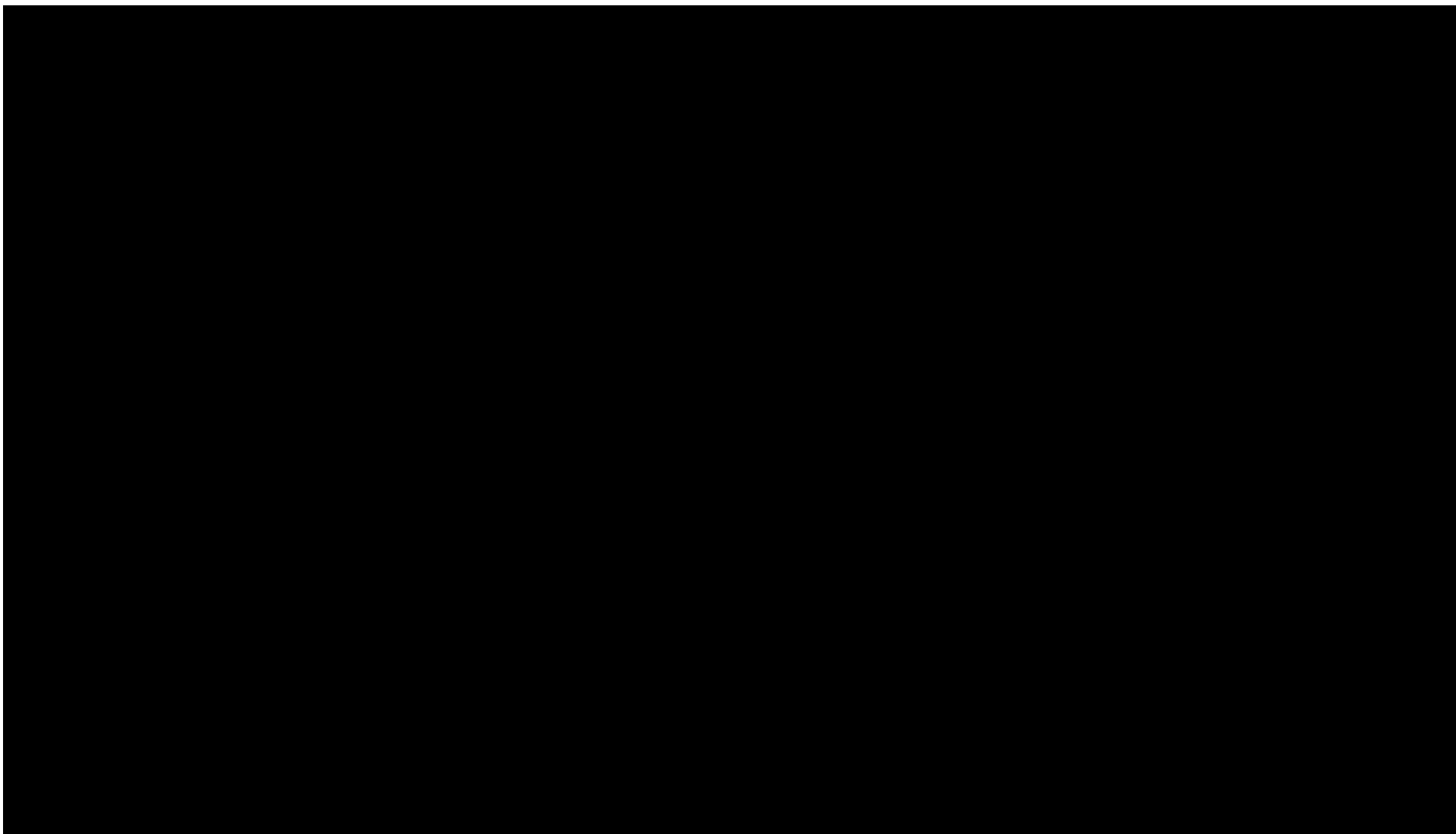
jest w ramach programu B.33. z wykorzystaniem tocilizumabu. Niemniej jednak, substancja ta stosowana jest również wśród pacjentów z innymi schorzeniami (w tym reumatoidalnym zapaleniem stawów), skutkiem czego ocena wykorzystania tocilizumabu wyłącznie wśród pacjentów z analizowanej populacji nie jest możliwa na podstawie dostępnych danych. Kwota refundacji za preparaty tocilizumabu stosowane we wszystkich refundowanych wskazaniach wyniosła 42 225 313,54 PLN w 2020 roku [59].

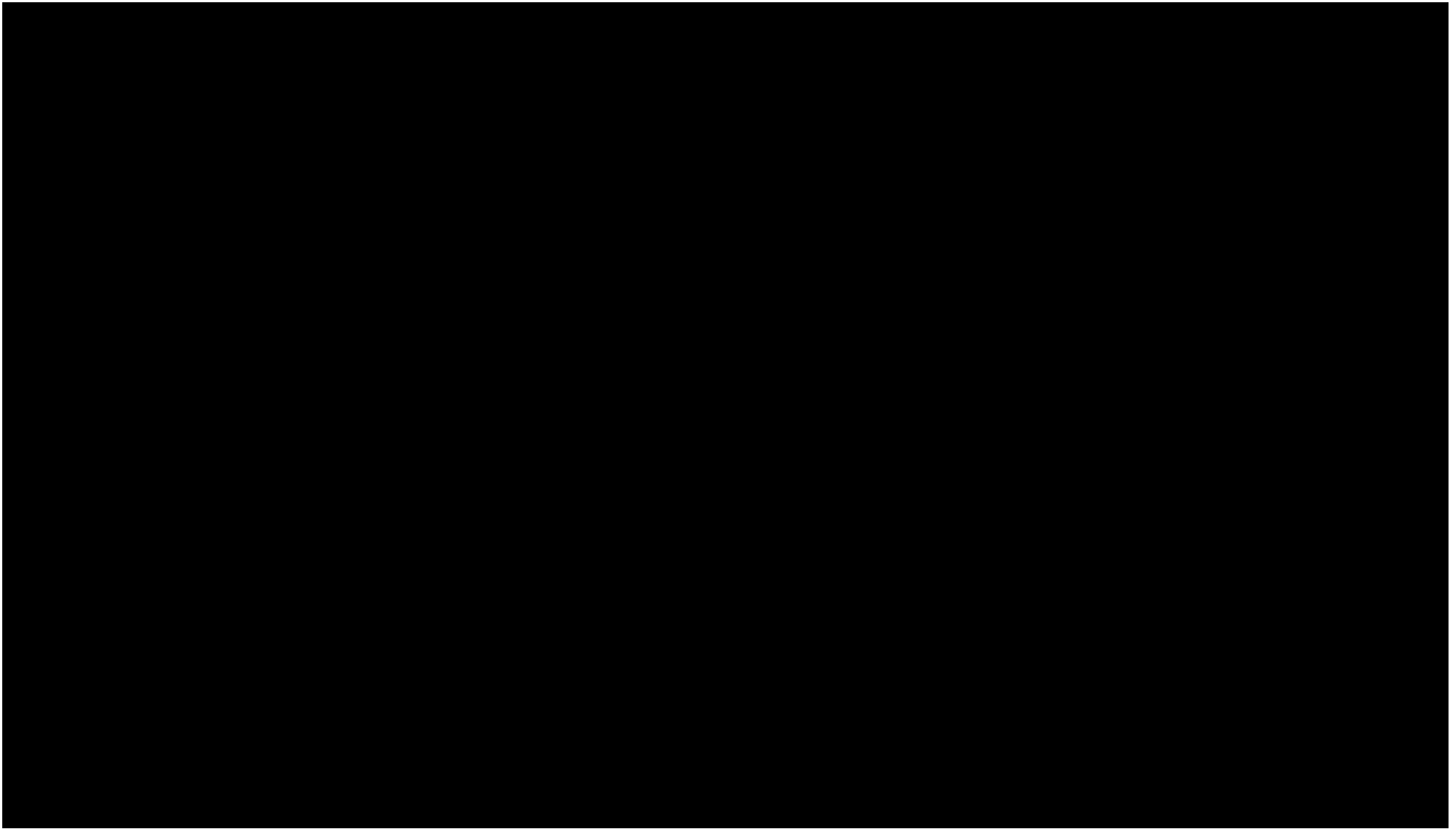
3.2. WARIANT PRAWDOPODOBNY, MINIMALNY I MAKSYMALNY

Ustalono, że w horyzoncie analizy liczba pacjentów z analizowanej populacji, którzy mogliby rozpocząć leczenie anakinrą w proponowanym programie lekowym wyniesie (wartości zaokrąglone):



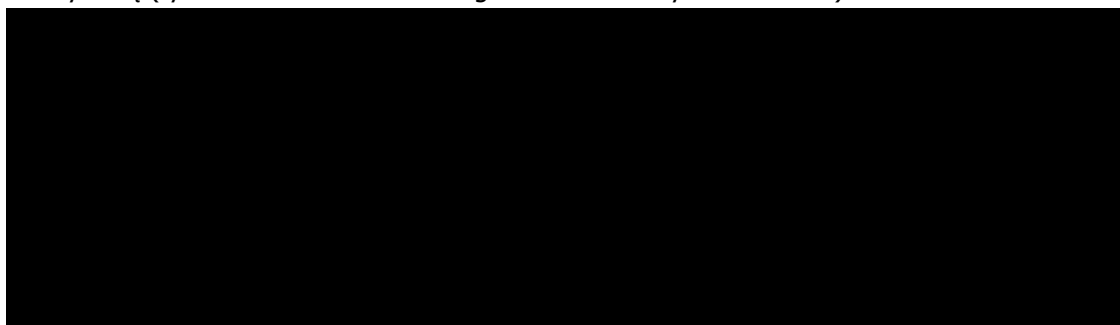
Przyjęto, że około 75% ww. pacjentów (od 50% do 100%) będzie korzystało z anakinry w przypadku jej refundacji. Wyniki analizy wpływu na budżet przedstawiono poniżej.





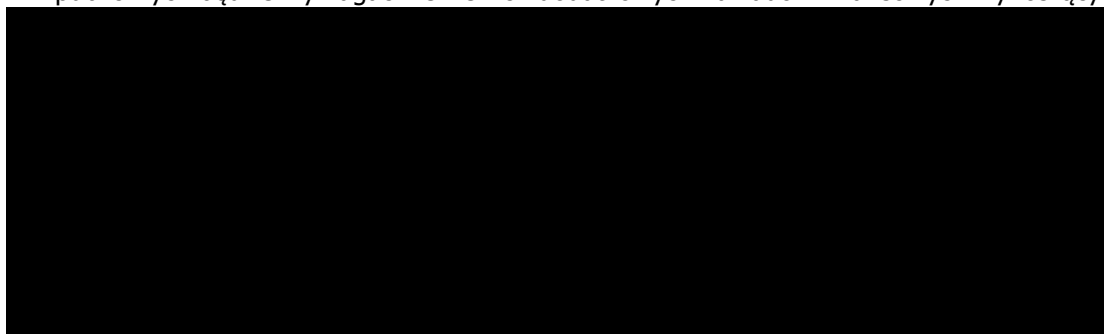
Wyniki przeprowadzonej analizy wpływu na budżet wskazują, że podjęcie pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Kineret® w leczeniu postaci układowej młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów i choroby Stilla u dorosłych będzie związane z niewielkim wzrostem wydatków z budżetu płatnika publicznego przeznaczonych na finansowanie świadczeń gwarantowanych wśród pacjentów z analizowanej populacji.

W ramach analizy wpływu na budżet ustalono, że wydatki z budżetu płatnika publicznego przeznaczone na refundację produktu leczniczego Kineret® stosowanego wśród pacjentów z analizowanej populacji wyniosą (tylko koszt leku stosowanego w analizowanym wskazaniu):



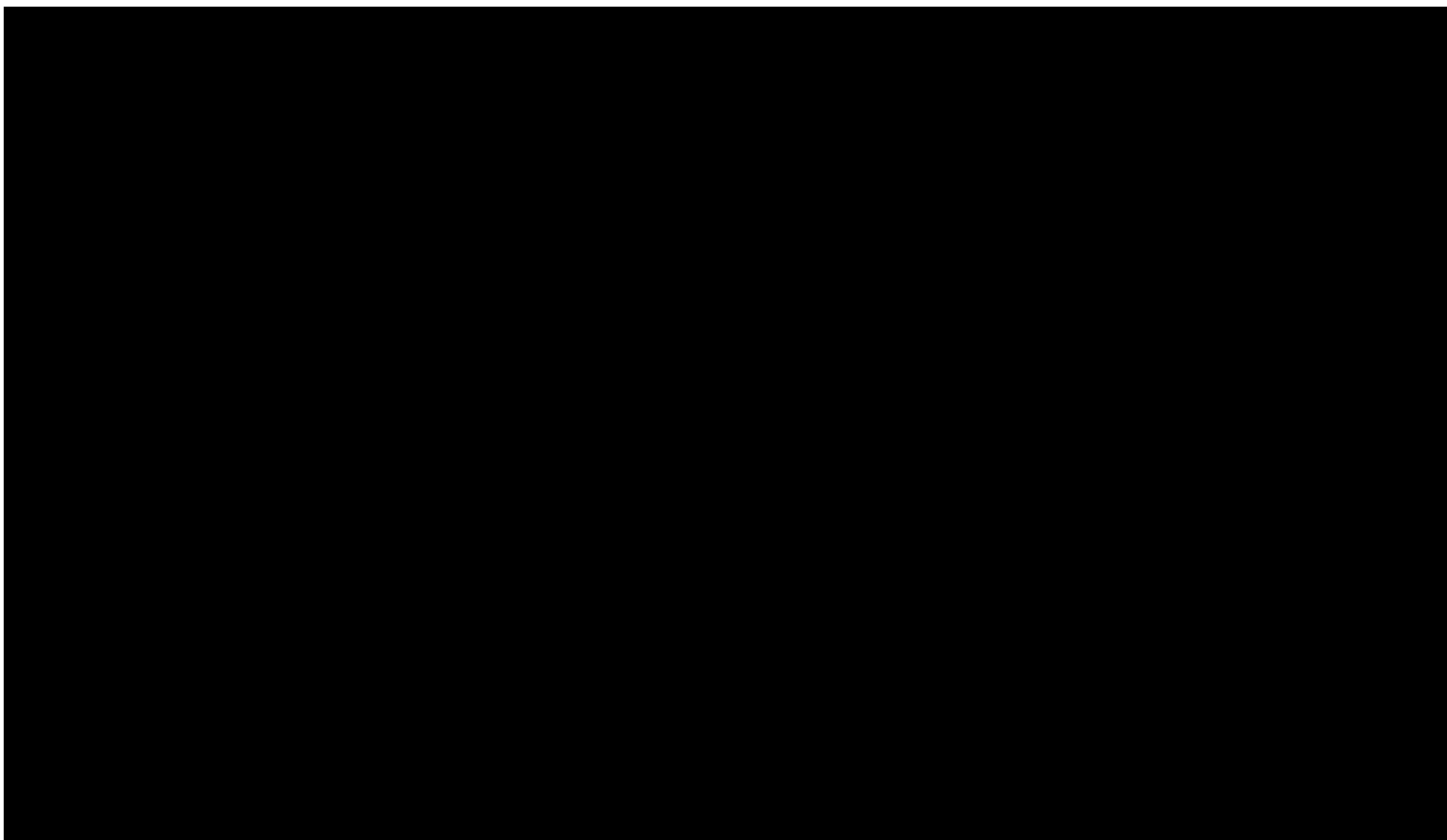
Wzrostowi wykorzystania wnioskowanej technologii towarzyszyć będą oszczędności wynikające z redukcji kosztu tocilizumabu (w przypadku zastępowania tej technologii lekowej) oraz kosztu leczenia pacjentów, u których wystąpiło niepowodzenie leczenia w trakcie stosowania wnioskowanej technologii w miejsce placebo.

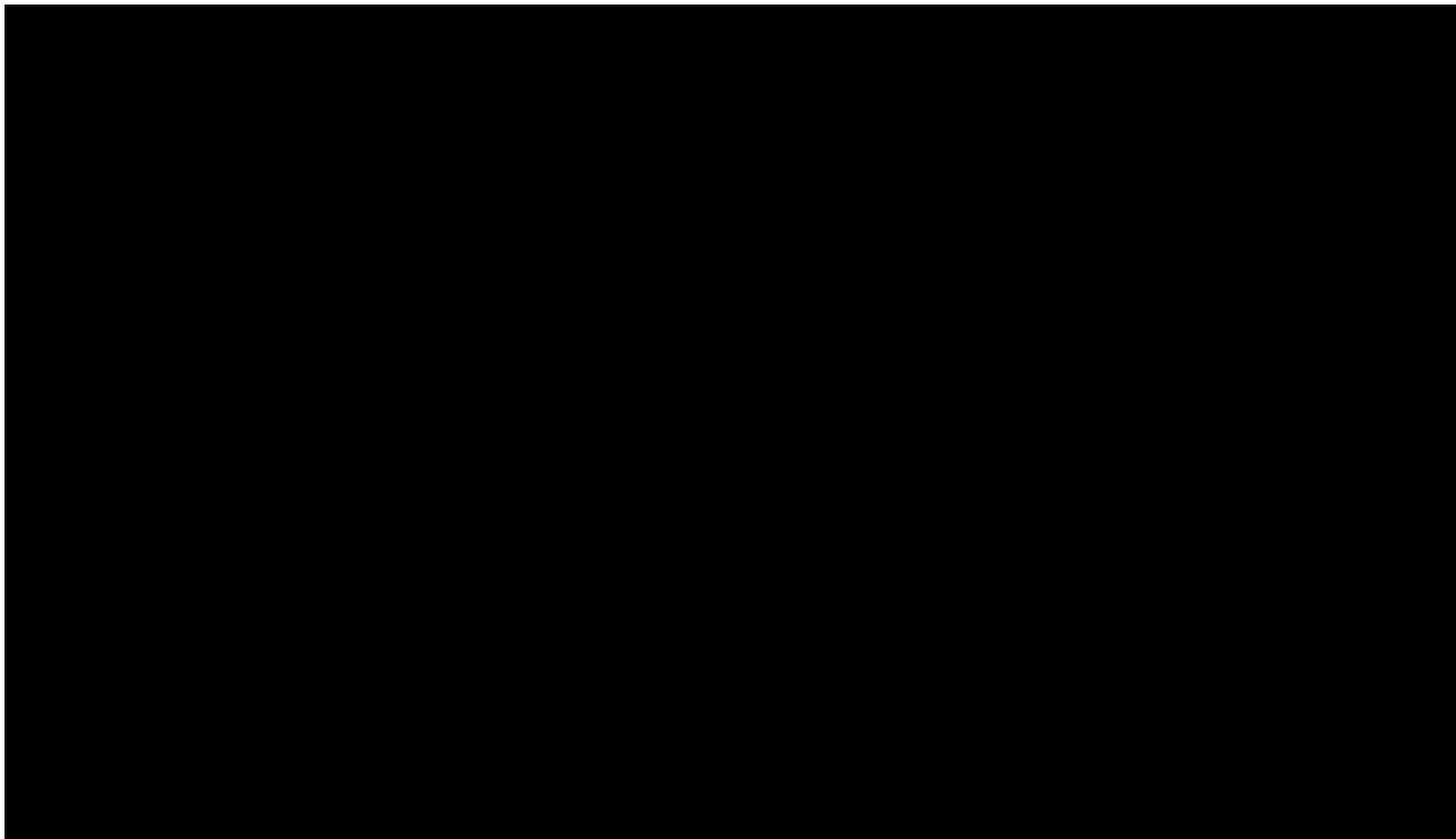
Wyniki analizy wpływu na budżet świadczą, że finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych będzie wymagać niewielkich dodatkowych nakładów finansowych wynoszących:



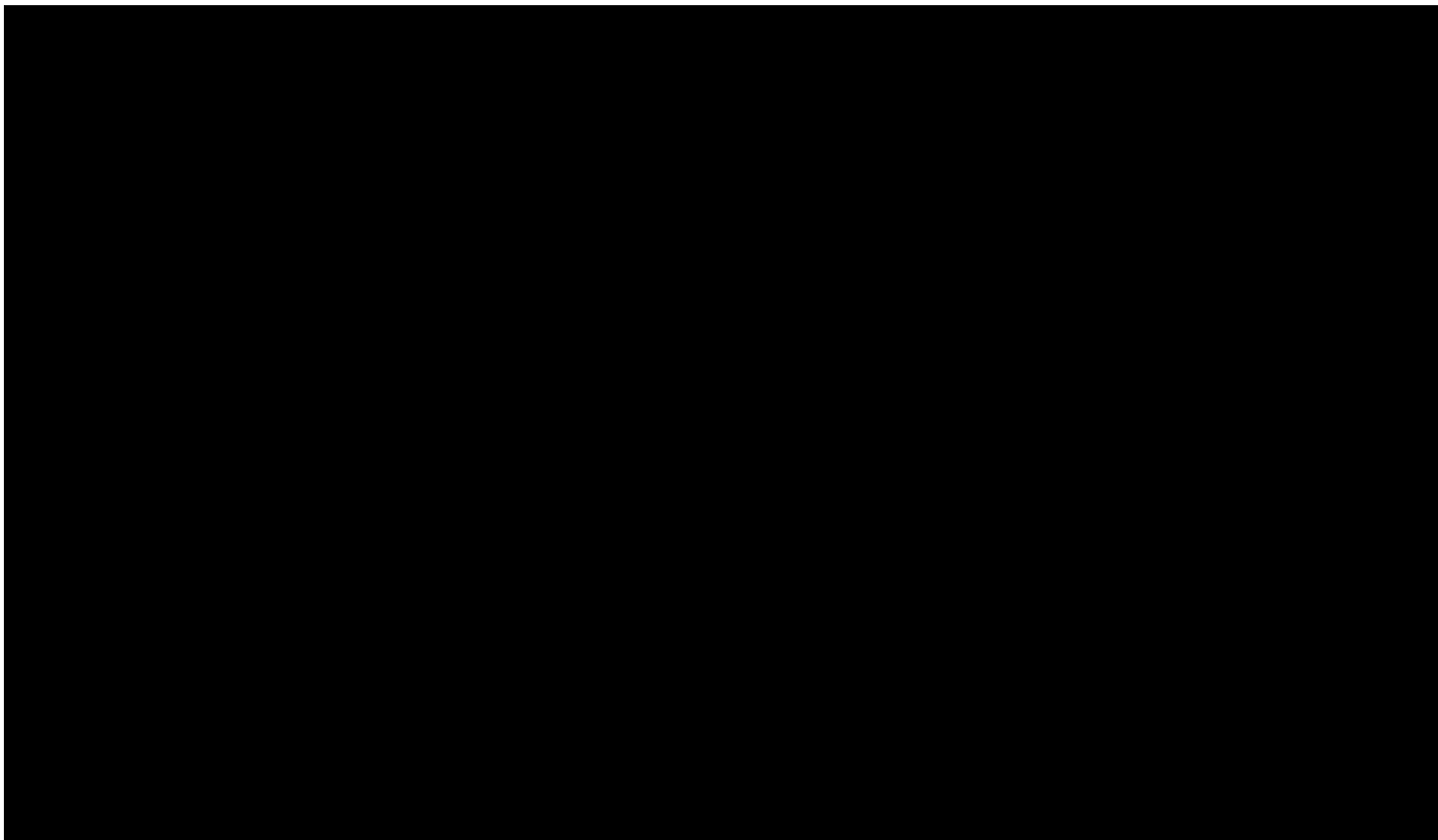
3.3. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI

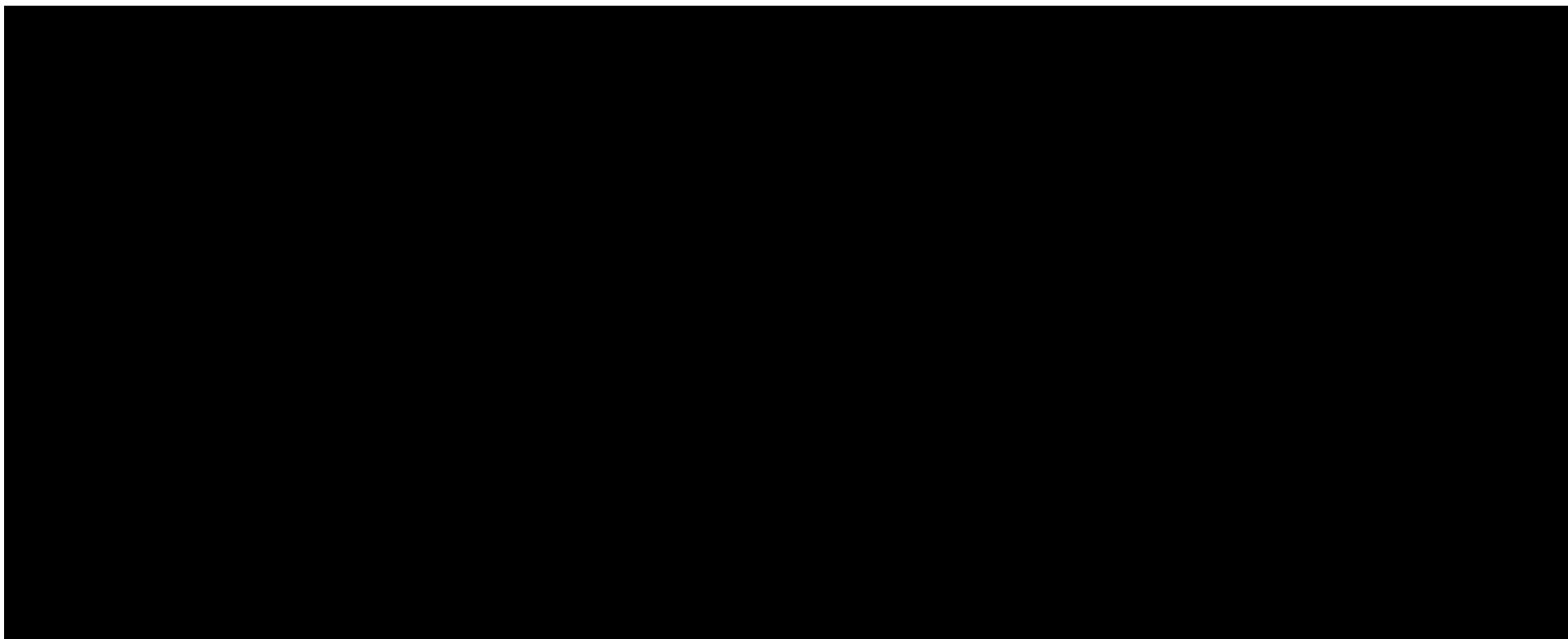
Wyniki analizy wrażliwości dla analizy wpływu na budżet przedstawiono w tabeli poniżej. Szczegółowe wyniki znajdują się w arkuszu „SA_BIA” modelu dołączonego do opracowania.







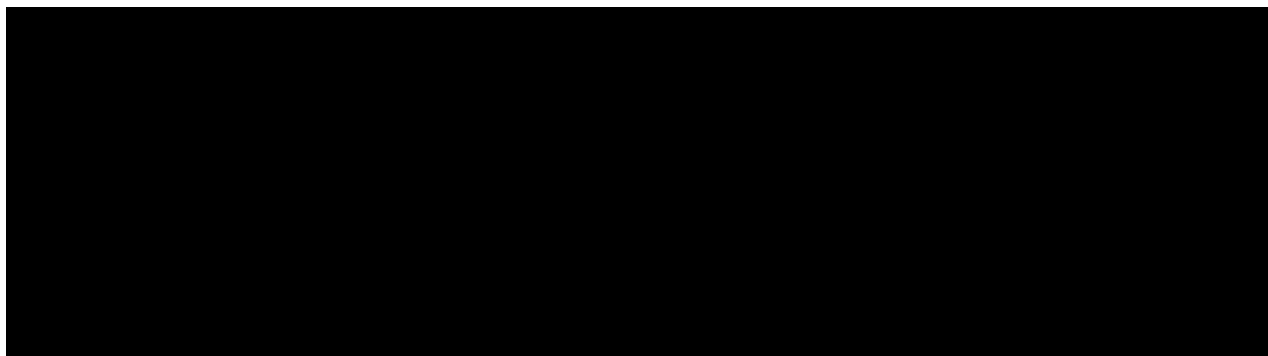




Wyniki przeprowadzonej analizy wrażliwości potwierdziły przedstawione wnioski i założenia niniejszej analizy.

Wykazano, że na obecność dodatkowych nakładów finansowych lub oszczędności oraz na ich wysokość wpływają liczby pacjentów, którzy mogliby zastosować anakinrę jako ostatni lek w programie B.33. oraz stosunek liczby chorych, u których tocilizumab będzie zastępowany przez wnioskowaną technologię (zastąpienie generuje oszczędności dla płatnika publicznego) oraz liczby chorych, u których zastępowane będzie placebo (zastąpienie generuje dodatkowe koszty dla płatnika publicznego). Zmianę wniosku względem analizy podstawowej (oszczędności w miejsce dodatkowych nakładów finansowych) zaobserwowano w ramach kilku scenariuszy analizy wrażliwości oraz przede wszystkim w drugim roku refundacji wnioskowanej technologii (w przypadku: braku uwzględnienia pacjentów włączanych do programu B.33. przed horyzontem czasowym analizy, uwzględnienia tocilizumabu w kolejnej linii leczenia po anakinrze lub placebo).

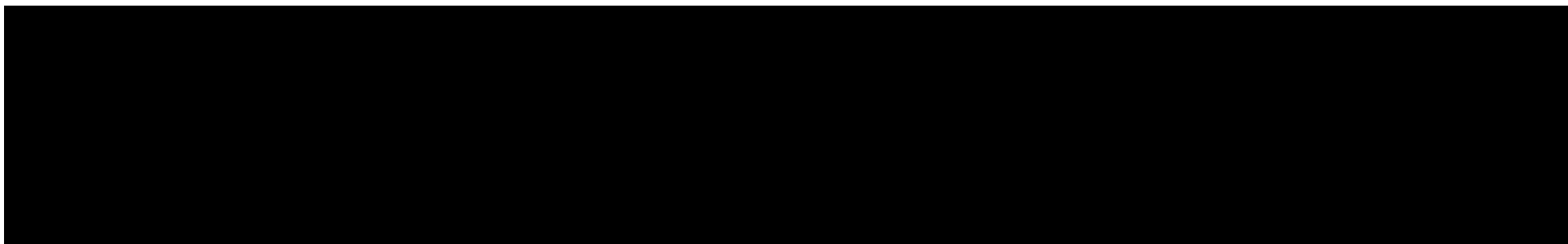
Najwyższy wpływ na wyniki zaobserwowano w przypadku scenariuszy analizy wrażliwości uwzględniających skrajne założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów.



Nie zidentyfikowano przesłanek do zmiany wniosków z analizy podstawowej.

4. ANALIZA ZUŻYTYCH ZASOBÓW

Poniżej przedstawiono informacje na temat estymowanego zużycia podstawowych zasobów medycznych w horyzoncie analizy. Ustalono, że największy wpływ na zmiany inkrementalne netto wydatków z budżetu płatnika publicznego ma liczba zrefundowanych opakowań wnioskowanej technologii.



Na uwagę zasługuje fakt, iż wyniki skrajnych wariantów oceny liczebności uwzględniają pełny zakres niepewności dostępnych danych epidemiologicznych. Analizowany problem decyzyjny obejmuje chorych na ultrazadką chorobę [40]. W przypadku rzadkich chorób dostępność danych epidemiologicznych i farmakoepidemiologicznych jest ograniczona i prawie zawsze związana z szerokim zakresem zmienności.

5. ANALIZA WPŁYWU NA EFEKTY ZDROWOTNE

Nie przeprowadzono analizy wpływu na efekty zdrowotne.

6. ANALIZA WPŁYWU NA ORGANIZACJĘ UDZIELANIA ŚWIADCZEŃ ZDROWOTNYCH

Stosowanie produktu leczniczego Kineret® w analizowanym wskazaniu nie nakłada szczególnych wymogów na pacjenta czy świadczeniodawcę. Leczenie pacjentów z analizowanej populacji nie wymaga dodatkowego wyposażenia placówek medycznych (sprzęt, personel i inne). Ewentualne wymagania związane z analizowaną technologią medyczną są już spełnione przez placówki medyczne w Polsce obejmujące opieką medyczną pacjentów z analizowanej populacji lub pacjentów stosujących anakinrę w leczeniu wrodzonych zespołów autozapalnych (ICD-10 E85, R50.9, D89.8, D89.9) w ramach programu B.86. [37].

Oceniana technologia obejmuje stosowanie produktu Kineret® – uważa się, że decyzja o finansowaniu ze środków publicznych ocenianej technologii nie będzie wiązała się z dodatkowymi nakładami finansowymi ze strony Narodowego Funduszu Zdrowia z tytułu finansowania dodatkowych wymagań związanych z tą technologią medyczną (jak transport pacjenta do wysoko wyspecjalizowanego ośrodka medycznego, na wizyty czy badania związane z podawaniem ocenianego preparatu, finansowania zakupu dodatkowego sprzętu specjalistycznego, szkoleń pracowników służby zdrowia, itp.). Analizowana populacja uwzględnia pacjentów, którzy mogą stosować lub stosowali inne leki biologiczne w ramach programu B.33.

7. ASPEKTY ETYCZNE I SPOŁECZNE

W chwili obecnej, pacjenci z analizowanej populacji nie mają możliwości stosowania wnioskowanej technologii w analizowanym wskazaniu.

Refundacja wnioskowanej technologii ułatwi dostęp do tej terapii zarówno w przypadku populacji pediatrycznej jak i dorosłych pacjentów z chorobą Still'a. Pozwoli ona także odpowiedzieć na niezaspokojone potrzeby pacjentów z analizowanej populacji (będzie pierwszym refundowanym lekiem z grupy anty-IL-1, który jest zalecany w leczeniu chorych z analizowanej populacji), szczególnie wśród chorych którzy w chwili obecnej nie mają skutecznej alternatywy terapeutycznej (chorzy na sIJA w wieku poniżej 2 lat, oraz chorych na sIJA lub AOSD, u których wyczerpano dostępne opcje terapeutyczne w programie B.33.) [40].

Wykazano, że objęcie refundacją wnioskowanej technologii z wysokim prawdopodobieństwem nie będzie wymagało dodatkowych nakładów finansowych z perspektywy płatnika publicznego.

Dodatkowe efekty kliniczne po udostępnieniu pacjentom wnioskowanej technologii wśród chorych nie mających w chwili obecnej dostępu do alternatywnego sposobu leczenia (chorzy na sIJA w wieku poniżej 2 lat, oraz pacjenci z sIJA lub AOSD, u których wyczerpano dostępne opcje terapeutyczne w programie B.33.) mogą przełożyć się na istotny wzrost poziomu satysfakcji pacjentów z analizowanej populacji i ich opiekunów z otrzymanej opieki medycznej.

Nie znaleziono aspektów ingerujących w prawo pacjenta czy w szeroko rozumiane prawa człowieka.

Finansowanie stosowania wnioskowanej technologii w analizowanym wskazaniu na rozważanych w opracowaniu zasadach spowoduje, że:

- żadne z grup pacjentów nie będą faworyzowane – korzyści dotyczą całej populacji pacjentów z analizowanym rozpoznaniem,
- niekwestionowany będzie równy dostęp do świadczenia wśród osób z analizowanej populacji.

Dostęp do ocenianej technologii medycznej będzie równy wśród osób, u których jest ona zalecana.

Pozytywna decyzja refundacyjna nie będzie powodować istotnych problemów społecznych.

Pozytywna decyzja o finansowaniu ocenianej technologii lekowej:

- zwiększy poziom satysfakcji pacjentów z analizowanej populacji z otrzymanej opieki medycznej ze względu na udostępnienie pacjentom skutecznej opcji terapeutycznej niemającej alternatywy o co najmniej takiej samej skuteczności;
- nie grozi nieakceptowaniem postępowania pacjentów z analizowanej populacji;
- nie będzie powodować lub wpływać na stygmatyzację;
- nie będzie wywoływać lęku lub dylematów moralnych wśród pacjentów z analizowanej populacji, ich opiekunów oraz lekarzy prowadzących terapię;
- nie będzie stwarzać problemów społecznych dotyczących płci lub rodziny.

8. OGRANICZENIA ANALIZY

W ramach niniejszej analizy część parametrów określono na podstawie wyników modelowania opisanego w Analizie ekonomicznej [104]. Tym samym niektóre ograniczenia przeprowadzonego modelowania [104] dotyczą również niniejszej analizy wpływu na budżet. Skutkiem tego przeprowadzono szeroką analizę wrażliwości uwzględniającą wszystkie newralgiczne założenia modelu [104].

Ograniczeniem związanym z oceną liczebności populacji pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we Wniosku jest zarówno charakter uwzględnionych źródeł informacji jak i poczynione założenia w odniesieniu do oceny wielkości analizowanej populacji pacjentów. W ramach analizy wykorzystano dostępne informacje na temat epidemiologii choroby Stilla w Polsce [40]. Co więcej ze względu na niskie rozpowszechnienie stanu klinicznego wskazanego we Wniosku, kilka założeń oraz wartości części parametrów określono na podstawie opublikowanych danych dotyczących innych krajów lub badań klinicznych przeprowadzanych w innych warunkach. Niemniej jednak, nie są dostępne żadne opcjonalne źródła danych, które mogłyby zostać wykorzystane przy ocenie liczebności populacji docelowej dla wnioskowanej technologii. Za poprawnością przeprowadzonych obliczeń przemawia fakt, iż liczebność populacji chorych na sIJA określona w ramach wariantu prawdopodobnego analizy podstawowej zgodna były z opublikowaną opinią eksperta klinicznego z Polski [61].

Poczynione założenia w zakresie oceny wydatków z budżetu płatnika publicznego na realizację porównywanych scenariuszy mogą być nieznacznie zawyżone w pierwszym roku analizy. Wynika to z założenia, że wszyscy pacjenci z analizowanej populacji rozpoczynają leczenie w proponowanym programie w pierwszym dniu jego realizacji, co zawyża obserwowane koszty stosowania anakinry. W przypadku jednostajnego rozłożenia liczby pacjentów włączanych do programu w danym roku wysokość kosztu anakinry w roku pierwszym spadłaby o połowę (średni okres obserwacji w roku = 0,5 roku w takiej sytuacji). Niemniej jednak, w roku 1. analizy uwzględniono pacjentów, którzy leczeni byli w programie B.33. w latach poprzednich. Włączenie tych pacjentów do leczenia anakinrą może nastąpić bardzo szybko od momentu potwierdzenia niepowodzenia leczenia biologicznego poprzedniej linii. Co więcej aspekt ten nie ma praktycznie żadnego wpływu na średnie wydatki z budżetu płatnika publicznego w kolejnych latach – w tym okresie liczba pacjentów kontynuujących leczenie rozpoczęte w latach poprzednich w znacznym stopniu równoważy zawyżone koszty wynikające z założenia włączenia do leczenia pacjentów rozpoznanych w danym roku na jego początku.

9. DYSKUSJA

Przedmiotem opracowania była ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego po podjęciu decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Kineret® (anakinra) w leczeniu postaci układowej młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów i choroby Stilla u dorosłych.

W ramach analizy wykorzystano opublikowane źródła informacji.

Szczegóły dotyczące ograniczeń uwzględnionych w opracowaniu źródeł informacji przedstawiono w rozdziałach: 2., 3. i 5. Analizy ekonomicznej [104] oraz w rozdziale 2. niniejszej analizy wpływu na budżet.

W chwili obecnej, stosowanie produktu leczniczego Kineret® w analizowanym wskazaniu nie jest finansowane ze środków publicznych.

Podjęcie decyzji o finansowaniu produktu leczniczego Kineret® na sugerowanych zasadach spowoduje zmniejszenie wydatków z budżetu płatnika publicznego przeznaczonych na opiekę nad pacjentami z analizowanej populacji.

[REDACTED]

Świadczy to, że refundacja wnioskowanej technologii z wysokim prawdopodobieństwem nie będzie powodowała istotnego wzrostu wydatków z budżetu płatnika publicznego.

Co więcej, dodatkowe efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii wykazane w Analizie ekonomicznej [104] mogą uzasadnić potencjalny wzrost wydatków z budżetu płatnika publicznego. Na podstawie wyników wspomnianego modelu wykazano, że stosowanie anakinry: i) wiąże się z niższym kosztem z perspektywy płatnika publicznego niż stosowanie podstawowego komparatora – tocilizumabu refundowanego w ramach programu B.33.; ii) jest kosztowo-użyteczne względem placebo oraz wiąże się z wymierną korzyścią kliniczną dla pacjentów (m.in. 2,6-krotnym wydłużeniem okresu życia z chorobą w remisji).

Dostępne dowody naukowe wskazują, że produkt leczniczy Kineret® cechuje się wysoką skutecznością i akceptowalnym profilem bezpieczeństwa [41]. Refundacja wnioskowanej technologii ułatwi dostęp do

tej terapii zarówno w przypadku populacji pediatrycznej jak i dorosłych pacjentów z chorobą Still'a. Pozwoli ona także odpowiedzieć na niezaspokojone potrzeby pacjentów z analizowanej populacji (będzie pierwszym refundowanym lekiem z grupy anty-IL-1, który jest zalecany w leczeniu chorych z analizowanej populacji), szczególnie wśród chorych którzy w chwili obecnej nie mają skutecznej alternatywy terapeutycznej (chorzy na sIJA w wieku poniżej 2 lat, oraz pacjenci z sIJA lub AOSD, u których wyczerpano dostępne opcje terapeutyczne w programie B.33.) [40].

10. WNIOSKI KOŃCOWE

Wyniki analizy wpływu na budżet świadczą, że finansowaniu wnioskowanej technologii (anakinra) w leczeniu postaci układowej młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów i choroby Still'a u dorosłych nie będzie towarzyszyć istotny wzrost wydatków z budżetu płatnika publicznego. W ramach analizy podstawowej określono, że dodatkowe nakłady finansowe wyniosą:



Wyniki przeprowadzonej analizy wrażliwości potwierdziły przedstawione wnioski i założenia niniejszej analizy. Ustalono, że dodatkowe nakłady finansowe [redacted]



Ustalono, że finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych z wysokim prawdopodobieństwem nie będzie wymagać dodatkowych nakładów finansowych z perspektywy płatnika publicznego. Wyniki analizy wrażliwości wskazują, że realizacja skrajnych scenariuszy dla parametrów niepewnych czy założeń modelowania farmakoepidemiologicznego może spowodować zmianę wniosków względem analizy podstawowej. Niemniej jednak, w ramach tych scenariuszy dodatkowe nakłady finansowe związane z realizacją proponowanego programu lekowego dla anakinry są niewielkie ($\leq 0,05\%$ budżetu w pierwszym roku oraz $\leq 0,02\%$ budżetu rocznie w drugim roku).

11. OCENA ZAPOTRZEBOWANIA NA ANALIZĘ RACJONALIZACYJNĄ

Zgodnie z zapisami ustawy o refundacji [30], uzasadnienie wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku zawiera analizę racjonalizacyjną jedynie w przypadku, gdy analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

Wyniki przeprowadzonej analizy wpływu na budżet świadczą, iż finansowanie ze środków publicznych stosowania Kineret® w analizowanym wskazaniu spowoduje niewielki wzrost wydatków z budżetu płatnika publicznego (por. rozdział 3.) w zakresie budżetu przeznaczanego na refundację leków, a także przy uwzględnieniu łącznych wydatków z budżetu przeznaczanego na realizację świadczeń medycznych wśród pacjentów z analizowanej populacji.

Na tej podstawie przeprowadzono analizę racjonalizacyjną – analizę racjonalizacyjną przeprowadzono w osobnym dokumencie.

12. BIBLIOGRAFIA

- [1] Wytuczne oceny technologii medycznych AOTMIT wersja 3.0, sierpień 2016. www.aotm.gov.pl (dostęp: wrzesień 2021).
- [2] Drummond MF, O'Brien B, Stoddart GL, Torrance GW: Metody badań ekonomicznych programów ochrony zdrowia. Via Media, Gdańsk. 2003.
- [3] Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego oraz wniosku o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego objętego refundacją (Dz.U. z 2012 r. poz. 388).
- [4] Gajewski P, Jaeschke R, Brożek J: Podstawy EBM, czyli medycyny opartej na danych naukowych dla lekarzy i studentów medycyny. Medycyna Praktyczna Kraków 2008.
- [5] Sheskin DJ: Handbook of parametric and nonparametric statistical procedures. 4th edition, Chapman & Hall/CRC, Boca Raton, 2007.
- [6] Newman SC: Biostatistical methods in epidemiology. John Wiley & sons, Inc, 2001.
- [7] Zeliaś A, Pawełek B, Wanat S: Prognozowanie ekonomiczne. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa, 2003.
- [8] Willian AR, Briggs AH: Statistical analysis of cost-effectiveness data. John Wiley & Sons, Ltd, 2007.
- [9] Cantor SB, Ganiats TG: Incremental cost-effectiveness analysis: the optimal strategy depends on the strategy set. J Clin Epidemiol. 1999 Jun;52(6):517-22.
- [10] O'Brien BJ, Briggs AH: Analysis of uncertainty in health care cost-effectiveness studies: An introduction to statistical issues and methods. Statistical Methods in Medical Research. 2002, Vol 11(6); pp 455-468.
- [11] Sonnenberg FA, Beck JR: Markov models in decision making: a practical guide. Med Decis Making 1993, 13: 322-329.
- [12] Miller DK, Homan SM: Determining transition probabilities: confusion and suggestions. Med Decis Making 1994;14:52-8.
- [13] Fleurence RL, Hollenbeak CS. Rates and probabilities in economic modelling: transformation, translation and appropriate application. Pharmacoeconomics. 2007;25(1):3-6.
- [14] Briggs AH, O'Brien JO, Blackhouse G: Thinking outside the box: recent advances in the analysis and presentation of uncertainty in cost-effectiveness studies. Annu Rev Public Health 2002. 23:377-401.
- [15] Tappenden P, Chilcott JB, Eggington S, Oakley J, McCabe C: Methods for expected value of information analysis in complex health economic models: developments on the health economics of interferon-b and glatiramer acetate for multiple sclerosis. Health Technol Assess 2004; 8(27).
- [16] Evans M, Hastings N and Peacock B: "Triangular Distribution." Ch. 40 in Statistical Distributions, 3rd ed. New York: Wiley, pp. 187-188, 2000.
- [17] Limpert E, Stahel WA and Abbt M: 2001. Lognormal distributions across the sciences: keys and clues. Bioscience 51 (5), 341-352.
- [18] Brennan A, Kharroubi S, O'Hagan A and Chilcott J (2007): Calculating Partial Expected Value Of Perfect Information Via Monte-Carlo Sampling Algorithms. Medical Decision Making, 27 (4). 448-470.
- [19] Sculpher M, Claxton K: Establishing the cost-effectiveness of new pharmaceuticals under conditions of uncertainty--when is there sufficient evidence? Value Health. 2005 Jul-Aug;8(4):433-46.
- [20] Briggs AH, Mooney CZ, Wonderling DE. 1999, Constructing confidence intervals for cost-effectiveness ratios: an evaluation of parametric and non-parametric techniques using Monte Carlo simulation. Statistics in Medicine; 18: 3245-62.
- [21] Johnson, N.; Kotz, S.; and Balakrishnan, N. Continuous Univariate Distributions, Vol. 1, 2nd ed. New York: Wiley, 1995.
- [22] Zethraeus N, Johannesson M, Jönsson B, Löthgren M, Tambour M. Advantages of using the net-benefit approach for analysing uncertainty in economic evaluation studies. Pharmacoeconomics. 2003;21(1):39-48
- [23] Berger ML, Binglefors K, Hedblom EC, Pashos CL, Torrance GW: Health Care Cost, Quality, and Outcomes: ISPOR Book of Terms. Lawrenceville, NJ: ISPOR, 2003.
- [24] Connock M, Hyde C, Moore D. Cautions regarding the fitting and interpretation of survival curves: examples from NICE single technology appraisals of drugs for cancer. Pharmacoeconomics. 2011 Oct;29(10):827-37. doi: 10.2165/11585940-000000000-00000.
- [25] Soares MO, Canto E Castro L. Continuous time simulation and discretized models for cost-effectiveness analysis. Pharmacoeconomics. 2012 Dec 1;30(12):1101-17. doi: 10.2165/11599380-000000000-00000.
- [26] Alan Hastings. Population Biology: Concepts and Models. Springer, 1997. ISBN 978-0-387-94853-9.
- [27] Hoyle MW, Henley W. Improved curve fits to summary survival data: application to economic evaluation of health technologies. BMC Med Res Methodol. 2011 Oct 10;11:139.
- [28] Ishak KJ, Kreif N, Benedict A, Muszbek N. Overview of Parametric Survival Analysis for Health-Economic Applications. Pharmacoeconomics. 2013, 31:663-675.
- [29] Krol M, Brouwer W, Rutten F. Productivity costs in economic evaluations: past, present, future. Pharmacoeconomics. 2013 Jul;31(7):537-49. doi: 10.1007/s40273-013-0056-3.

- [30] Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych – Obwieszczenie Marszałka Sejmu Rzeczypospolitej Polskiej z dnia 23 sierpnia 2016 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dz.U. 2016 poz. 1536.
- [31] Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz.U. 2004 nr 210 poz. 2135 z późn. zm. (tekst ujednolicony).
- [32] Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto. Dz. U. Nr 114, poz. 1188 oraz z 2009 r. Nr 98, poz. 817 (tekst ujednolicony).
- [33] WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. www.whocc.no/atc_ddd_index/ (ostatnia aktualizacja: wrzesień 2021).
- [34] Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, Augustovski F, Briggs AH, Mauskopf J, Loder E. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) statement. *Pharmacoeconomics*. 2013 May;31(5):361-7.
- [35] Trikalinos TA, Trow P, Schmid CH. Simulation-Based Comparison of Methods for Meta-Analysis of Proportions and Rates. *Methods Research Report*. (Prepared by the Tufts Medical Center Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-2007-10055- I.) AHRQ Publication No. 13(14)-EHC084-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; November 2013. www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm.
- [36] Załącznik nr 1 obwieszczenia Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 30 października 2020 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2016–2018. M.P.2019.1040.
- [37] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 sierpnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2021r.
- [38] Katalog produktów leczniczych i wyrobów medycznych portalu „Medycyna Praktyczna”, www.mp.pl (ostatnia aktualizacja: wrzesień 2021).
- [39] Katalog leków OSOZ (Bazy Leków i Środków Ochrony Zdrowia KS-BLOZ udostępniona przez firmę Kamssoft), <https://ktomalek.pl/l/lek/szukaj> (ostatnia aktualizacja: wrzesień 2021).
- [40] Przygotowana przez Centrum HTA Analiza Problemu Decyzyjnego (APD). Kraków, wrzesień 2021 roku.
- [41] Przygotowana przez Centrum HTA Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań dla rozważanego problemu decyzyjnego. Kraków, wrzesień 2021 roku.
- [42] Komunikat DGL z 05-07-2018. Wielkość kwoty refundacji i ilość zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, narastająco od stycznia do grudnia 2017 r.; www.nfz.gov.pl.
- [43] Komunikat DGL 23-03-2017. Wielkość kwoty refundacji i ilość zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, narastająco od stycznia do grudnia 2016 r.; www.nfz.gov.pl (dane z komunikatu DGL z 14 cze 2017 dotyczą 2015 roku).
- [44] Center for the Evaluation of Value and Risk in Health. The Cost-Effectiveness Analysis Registry [Internet]. (Boston), Institute for Clinical Research and Health Policy Studies, Tufts Medical Center. Available from: www.cearegistry.org (ostatnia aktualizacja: styczeń 2021).
- [45] Holko P. Search Embase.com for economic evaluations: translation of published OVID and PubMed query (Neyt M and Chalon PX. *Pharmacoeconomics*. 2013;31:1087-90). Jan 2014. DOI: 10.13140/RG.2.2.36545.66407.
- [46] Quartier P, Allantaz F, Cimaz R, Pillet P, Messiaen C, Bardin C, Bossuyt X, Boutten A, Bienvenu J, Duquesne A, Richer O, Chaussabel D, Mogenet A, Banchereau J, Treluyer JM, Landais P, Pascual V. A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial with the interleukin-1 receptor antagonist anakinra in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis (ANAJIS trial). *Ann Rheum Dis*. 2011 May;70(5):747-54. doi: 10.1136/ard.2010.134254. Epub 2010 Dec 20. PMID: 21173013; PMCID: PMC3070271.
- [47] Nordström D, Knight A, Luukkainen R, van Vollenhoven R, Rantalaiho V, Kajalainen A, Brun JG, Proven A, Ljung L, Kautiainen H, Pettersson T. Beneficial effect of interleukin 1 inhibition with anakinra in adult-onset Still's disease. An open, randomized, multicenter study. *J Rheumatol*. 2012 Oct;39(10):2008-11. doi: 10.3899/jrheum.111549. Epub 2012 Aug 1. PMID: 22859346.
- [48] Pardeo M, Pires Marafon D, Insalaco A, Bracaglia C, Nicolai R, Messia V, De Benedetti F. Anakinra in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: A Single-center Experience. *J Rheumatol*. 2015 Aug;42(8):1523-7. doi: 10.3899/jrheum.141567. Epub 2015 Jun 1. PMID: 26034148.
- [49] Komunikat DGL z 11-06-2019. Wielkość kwoty refundacji i ilość zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, narastająco od stycznia do marca 2019 r.; www.nfz.gov.pl.

- [50] Edwards SJ, Barton S, Thurgar E, Trevor N. Topotecan, pegylated liposomal doxorubicin hydrochloride, paclitaxel, trabectedin and gemcitabine for the treatment of recurrent ovarian cancer: A Multiple Technology Appraisal. *Health Technol Assess* 2015;19(7).
- [51] Neyt M, Chalon PX. Search MEDLINE for economic evaluations: tips to translate an OVID strategy into a PubMed one. *Pharmacoeconomics*. 2013 Dec;31(12):1087-90.
- [52] Glick H, Doshi J. Evaluating sampling uncertainty in cost-effectiveness analysis: statistical considerations in economic evaluations. ISPOR 16th Annual International Meeting, May 2011. <http://www.uphs.upenn.edu/dgimhsr/documents/3.ispor.uncertainty.052211.pdf>
- [53] Holko P. VBA function to estimate Fieller's method confidence intervals for incremental cost-effectiveness ratios (ICER) and confidence intervals for incremental net monetary benefit (INMB). 11/2016, Language: VBA Excel, DOI: 10.13140/RG.2.2.27988.40323
- [54] Stata Programs: Sampling Uncertainty for Cost-Effectiveness (Revised 07/21/15). <http://www.uphs.upenn.edu/dgimhsr/stat-cicer.htm> (ostatnia aktualizacja: styczeń 2021).
- [55] Materiały do zlecenia NICE TA238 (tocilizumab w uMIZS). <https://www.nice.org.uk/guidance/ta238/history>
- [56] Uchwała Nr 5/2021/IV RADY NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 12 marca 2021 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2020 r.
- [57] Charakterystyka produktu leczniczego Kineret (anakinra). https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kineret-epar-product-information_pl.pdf
- [58] Charakterystyka produktu leczniczego RoActemra (tocilizumab). https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/roactemra-epar-product-information_pl.pdf
- [59] NFZ. Komunikat o refundacji aptecznej/programach lekowych i chemioterapii za rok 2020. <https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/zdrowe-dane/zestawienia/komunikat-o-refundacji-aptecznej-programach-lekowych-i-chemioterapii-za-rok-2020>
- [60] Farina N., Tomelleri A., Campochiaro C i wsp. Drug retention rates of biological agents in adult onset still's disease in the precanakinumab era. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2020 79:SUPPL 1 (1215-1216).
- [61] prof. nadzw. dr hab.n.med. Lidia Rutkowska – Sak. Przewodnicząca Sekcji Pediatricznej Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego. Pismo ws. Procedur medycznych, 2013. <http://www.reumatologia.ptr.net.pl/?archiwum,198>
- [62] Leczenie Biologiczne w Chorobach Reumatycznych - protokoły z posiedzeń. <https://www.nfz.gov.pl/dla-swiaadczeniodawcy/zespoly-koordynujace/leczenie-biologiczne-w-chorobach-reumatycznych-protokoly-z-posiedzen,9.html>
- [63] GUS. Prognoza ludności na lata 2014-2050. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/prognoza-ludnosci/prognoza-ludnosci-na-lata-2014-2050-opracowana-2014-r-,1,5.html> wyniki monitoringu: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/prognoza-ludnosci/monitoring-wynikow-prognozy-ludnosci-polski-dla-2017-r-,7,6.html>
- [64] Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów. Raport nr : AOTMiT-BOR-434-7/2015. 2015.
- [65] Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych. Załącznik nr 4 do zarządzenia Nr 25/2020/DSOZ Prezesa NFZ zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna. www.nfz.gov.pl
- [66] Katalog grup (1a). Załącznik nr 1 do Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 4/2021/DSOZ z dnia 5-01-2021. www.nfz.gov.pl
- [67] Żuber Z. Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów. *Pediatrics po dyplomie*. 2012;16(2):23-32.
- [68] Żuber Z, Kania U, Król-Zdechlikiewicz A i wsp. Analysis of Clinical Symptoms and Laboratory Profiles in Children with Juvenile Idiopathic Arthritis in Malopolska Region (Poland) in the Years 2007-2010. *Clinical Science*. 2014;7(1):56-61
- [69] Basra HAS, Humphries PD. Juvenile idiopathic arthritis: what is the utility of ultrasound? *Br J Radiol*. 2017;90.
- [70] Katalog świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy zdrowotne (lekowe). Załącznik nr 1k do zarządzenia nr 162/2020/DGL Prezesa NFZ z dnia 16.10.2020 r. www.nfz.gov.pl
- [71] Magadur-Joly G, Billaud E, Barrier JH i wsp. Epidemiology of adult Still's disease: estimate of the incidence by a retrospective study in west France. *Ann Rheum Dis*. 1995;54:587-590
- [72] Katalog ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych. Załącznik nr 1l do zarządzenia nr 162/2020/DGL Prezesa NFZ z dnia 31 lipca 2018 r. www.nfz.gov.pl
- [73] Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wniosek o objęcie refundacją lek Olumiant (baricyty nib) w programie lekowym: „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06, M08). Analiza weryfikacyjna. Nr OT.4331.7.2018
- [74] Stanowisko Rady Przejrzystości nr 87/2019 z dnia 14 października 2019 roku w sprawie oceny leku RoActemra (tocilizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06, M08)”. 2019.
- [75] Dyrektywa 2004/27/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 31 marca 2004 r. zmieniająca dyrektywę 2001/83/WE w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi. Dz.U. L 136 z 30.4.2004, str. 34–57.

- [76] EMA. Data exclusivity, market protection and paediatric rewards. Workshop for Micro, Small and Medium Sized Enterprises EMA. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Presentation/2013/05/WC500143122.pdf
- [77] US\$67 billion worth of biosimilar patents expiring before 2020. 20/01/2014. <http://www.gabionline.net/Biosimilars/General/US-67-billion-worth-of-biosimilar-patents-expiring-before-2020>.
- [78] IMS. Delivering on the Potential of Biosimilar Medicines. March 2016. https://www.imshealth.com/files/web/IMSH%20Institute/Healthcare%20Briefs/Documents/IMS_Institute_Biosimilar_Brief_March_2016.pdf.
- [79] Uchwała Nr 3/2019/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 15 marca 2018 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2018 r. www.nfz.gov.pl
- [80] Uchwała Nr 6/2020/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 marca 2020 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2019 r. www.nfz.gov.pl.
- [81] Uchwała Nr 4/2017/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 14 marca 2017 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2016 r. www.nfz.gov.pl.
- [82] Uchwała Nr 2/2018/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 8 marca 2018 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2017 r. www.nfz.gov.pl.
- [83] GUS. Trwanie życia w 2019 roku. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2019-roku,2,14.html>
- [84] Yamada H, Kaneko Y, Takeuchi T. FRI0664 Biomarkers for relapse in patients with adult onset still's disease treated with il-6 inhibitor. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2018;77(Suppl 2):853
- [85] Grom AA, Ilowite NT, Pascual V, Brunner HI, Martini A, Lovell D, et al. Rate and Clinical Presentation of Macrophage Activation Syndrome in Patients With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis Treated With Canakinumab. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(1):218-28.
- [86] Mehta MV, Manson DK, Horn EM, Haythe J. An atypical presentation of adult-onset Still's disease complicated by pulmonary hypertension and macrophage activation syndrome treated with immunosuppression: a case-based review of the literature. *Pulm Circ*. 2016;6(1):136-42
- [87] Kumakura S, Murakawa Y. Clinical characteristics and treatment outcomes of autoimmune-associated hemophagocytic syndrome in adults. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ)*. 2014;66(8):2297-307
- [88] Materiały wnioskodawcy złożone do NICE. 2019 (data on file).
- [89] M F Silva J, Ladomenou F, Carpenter B, Chandra S, Sedlacek P, Formankova R, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for severe, refractory juvenile idiopathic arthritis. *Blood advances*. 2018;2(7):777-86. [https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015\(10\)61216-8/pdf](https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015(10)61216-8/pdf)
- [90] [https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015\(10\)61216-8/pdf](https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015(10)61216-8/pdf)
- [91] Beauchemin C, Letarte N, Mathurin K, Yelle L, Lachaine J. A global economic model to assess the cost-effectiveness of new treatments for advanced breast cancer in Canada. *Journal of medical economics*. 2016;19(6):619-29.
- [92] Golicki D, Niewada M. General population reference values for 3-level EQ-5D (EQ-5D-3L) questionnaire in Poland. *Pol Arch Med Wewn*. 2015 Feb 27;125(1-2):18-26
- [93] Materiały do zlecenia AOTMiT nr 168/2019. Tocilizumab w programie B.33. <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6203-168-2019-zlc>
- [94] Smolewska E. Zespół aktywacji makrofagów. „Przegląd Reumatologiczny” 2009, nr 2 (26), s. 1-2. https://www.przegladreumatologiczny.pl/zesp_aktywacji_makrofagw
- [95] Katalog do sumowania (1c). Załącznik nr 3 do Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 4/2021/DSOZ z dnia 5-01-2021. www.nfz.gov.pl.
- [96] Wolny-Niedzielska A. Choroby układu ruchu u dzieci kierowanych do Poradni Reumatologicznej w Kielcach w latach 1999–2003. *Reumatologia*. 2005;43:265–73.
- [97] Zygmunt A, Biernacka-Zielinska M, Brózik H, et al. Choroby reumatyczne w populacji dzieci i młodzieży z regionu łódzkiego. *Ped Pol*. 2005;80: 995–1001.
- [98] Evensen KJ, Nossent HC. Epidemiology and outcome of adult-onset Still's disease in Northern Norway. *Scand J Rheumatol*. 2006;36:48-51.
- [99] Wakai K, Ohta A, Tamakoshi Y i wsp. Estimated prevalence and incidence of adult Still's disease: findings by a nationwide epidemiological survey in Japan *J Epidemiol*. 1997;7:221-225.
- [100] Kittiratchakool N, Kulpokin D, Chanjam C, Vilaiyuk S, Charuvanij S, Phongsamart G, Khaosut P, Tanya M, Nanagara R, Nantapaisarn S, Leelahavarong P. Cost-utility and budget impact analysis of tocilizumab for the treatment of refractory systemic juvenile idiopathic arthritis in Thailand. *BMJ Open*. 2020 Sep 15;10(9):e037588. doi: 10.1136/bmjopen-2020-037588. PMID: 32933962; PMCID: PMC7493110.
- [101] Bullement A., Knowles E., van Leeuwen-Gorter A., Langenfeld M., Reynolds Diogo G., Nazir J., Eriksson D. PIH4 An Economic Comparison of Treatment Strategies with Anakinra in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis (SJIA). *Value in Health* 2020 23 Supplement 2 (S539-). <https://www.ispor.org/heor-resources/presentations-database/presentation/euro2020-3282/106962>

- [102] Erdogan-Ciftci E, Yanik L, Akyol Ersoy B, Tonga B. Cost-effectiveness analysis of tocilizumab sc in comparison with anakinra in systemic idiopathic juvenile arthritis (sjia) treatment in turkey. Value in Health 2019 22 Supplement 3 (S700). <https://www.ispor.org/heor-resources/presentations-database/presentation/euro2019-3120/94418>
- [103] <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/3945/anakinra-decision-explained-final.pdf>
- [104] Analiza ekonomiczna dla rozważanego problemu decyzyjnego. Kraków, wrzesień 2021 roku.

13. SPIS TABEL

Tabela 1. Oceniana technologia i sugerowany sposób jej finansowania.	11
Tabela 2. Zestawienie założeń porównywanych scenariuszy.	16
Tabela 3. Liczba chorych leczona w programach lekowych B.33 i B.86 w Polsce w latach 2018-2020.	20
Tabela 4. Prognoza liczebności populacji generalnej Polski.	23
Tabela 5. Ryzyko niepowodzenia leczenia biologicznego – wyniki modelowania [104].	24
Tabela 6. Liczebność populacji docelowej (wartości zaokrąglone)	25
Tabela 7. Podsumowanie wielkości populacji pacjentów, uwzględnionej w ramach analizy podstawowej. W nawiasach podano wyniki skrajnych scenariuszy: minimalnego i maksymalnego; wartości zaokrąglone.	28
Tabela 8. Koszty (w PLN) i zużycie zasobów medycznych w trakcie pierwszych 2 lat od rozpoczęcia leczenia w przeliczeniu na 1 standardowego pacjenta rozpoczynającego leczenie na początku roku 1. Na podstawie modelowania opisanego w [104].	29
Tabela 9. Wartości parametrów uwzględnionych w Analizie ekonomicznej [104].	30
Tabela 10. Charakterystyka wariantów wielkości populacji docelowej uwzględnionych w ramach analizy podstawowej.	34
Tabela 11. Wykaz wszystkich parametrów analizy wpływu na budżet – parametry wspólne wariantów oceny wielkości populacji.	34
Tabela 12. Opis scenariuszy analizy wrażliwości.	35
.....	
.....	
.....	
.....	
Tabela 17. Refundacja anakinry w analizowanym wskazaniu: liczba ampułkostrzykawek Kineret® w programie B.33.	47
Tabela 18. Ocena zgodności analizy wpływu na system ochrony zdrowia z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań oraz ocena metodyki analizy wpływu na budżet zgodna z kryteriami AOTMiT.	61

14. SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Algorytm przeprowadzonych obliczeń.....	21
Rysunek 2. Ekstrapolacja względnego błędu prognozy liczebności populacji Polski.	23

15. OCENA SPEŁNIENIA WYMOGÓW FORMALNYCH ANALIZY

Tabela 18. Ocena zgodności analizy wpływu na system ochrony zdrowia z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań oraz ocena metodyki analizy wpływu na budżet zgodna z kryteriami AOTMiT.

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
Część I. Pytania związane z oceną spełnienia minimalnych wymagań				
§ 2.	Czy informacje zawarte w analizie wpływu na budżet są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały: 2.4. – 2.8.	wrz 2021; część informacji przedstawiono w Analizie ekonomicznej
	Czy informacje w zakresie cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały: 2.1. i 2.7.	Aktualne Obwieszczenie Ministra Zdrowia (na 1 wrz 2021 roku)
	Czy informacje w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały 2.6. i 2.8.	Aktualny przegląd systematyczny
	Czy przedstawiane w analizie wyniki przeglądów systematycznych (użyteczności, konwergencji wyników, itp.) są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	-	szczegóły w Analizie ekonomicznej
§ 6. ust 1.	Czy analiza wpływu na budżet zawiera:			
pkt 1 lit a	<ul style="list-style-type: none"> oszacowanie rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana lub komentarz stwierdzający zgodność wskazanej populacji z populacją z pkt 1 lit b? 	TAK	Rozdział 2.5.2.; podsumowanie w rozdziale 2.5.2.3.	-
pkt 1 lit b	<ul style="list-style-type: none"> oszacowanie rocznej liczebności populacji docelowej, wskazanej we wniosku? 	TAK	Rozdział 2.5.2.; podsumowanie w rozdziale 2.5.2.3.	-
pkt 1 lit c	<ul style="list-style-type: none"> oszacowanie rocznej liczebności populacji w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana? 	TAK	Rozdział 2.5.2.; podsumowanie w rozdziale 2.5.2.3.	-
pkt 2	<ul style="list-style-type: none"> oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy, lub decyzję o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy? 	TAK	Rozdział 2.5.2.; podsumowanie w rozdziale 2.5.2.3.	-
§ 6. ust 1. pkt 1 i 2	<ul style="list-style-type: none"> tabelkę ze wskazaniem rocznej liczebności populacji o której mowa w § 6. ust 1. pkt 1 i 2 rozporządzenia (informacje dla każdego roku horyzontu czasowego w tym zakresie) 	TAK	w rozdziale 2.5.2.3.	-
pkt 3	<ul style="list-style-type: none"> oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów <u>w stanie klinicznym wskazanym we wniosku</u>, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje? 	TAK	Rozdział 3.1.	-

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
pkt 4	<ul style="list-style-type: none"> ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów <u>w stanie klinicznym wskazanym we wniosku</u>, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia <u>nie wyda decyzji o objęciu refundacją</u>, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy, lub decyzji o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy? 	TAK	Rozdział 3.2.	Prognoza opisana jako „scenariusz istniejący” lub <i>status quo</i>
	<ul style="list-style-type: none"> wyszczególnienie składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii ww. prognozy? 	TAK	Rozdział 3.2.	-
pkt 5	<ul style="list-style-type: none"> ilościową prognozę 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 <u>wyda decyzję o objęciu refundacją</u>, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy, lub decyzję o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy? 	TAK	Rozdział 3.2.	Prognoza opisana jako „nowy scenariusz”; założono pozytywną decyzję w ramach tego scenariusza
	<ul style="list-style-type: none"> wyszczególnienie składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii ww. prognozy? 	TAK	Rozdział 3.2.	-
pkt 6	<ul style="list-style-type: none"> oszacowanie dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami, o których mowa w pkt 4 i 5 (<u>różnica w całkowitych wydatkach na pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku</u>)? 	TAK	Rozdział 3.2.	-
	<ul style="list-style-type: none"> oszacowanie dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych związanych z refundacją ceny wnioskowanej technologii (<u>różnicę w wydatkach na refundację ceny wnioskowanej technologii</u>)? 	TAK	Rozdział 3.2.	-
pkt 7	<ul style="list-style-type: none"> <u>minimalny i maksymalny</u> wariant oszacowania, o którym mowa w pkt 6 – różnica pomiędzy prognozami, o których mowa w pkt 4 i 5 (<u>różnicy w całkowitych wydatkach na pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku</u>)? 	TAK	Rozdziały 3.3. i 3.4.	-
	<ul style="list-style-type: none"> <u>minimalny i maksymalny</u> wariant oszacowania, o którym mowa w pkt 6 – różnica pomiędzy prognozami, o których mowa w pkt 4 i 5 w zakresie wydatków dotyczących refundacji ceny wnioskowanej technologii (<u>różnicy w wydatkach na refundację ceny wnioskowanej technologii</u>)? 	TAK	Rozdziały 3.3. i 3.4.	-

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
pkt 8	<ul style="list-style-type: none"> zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie, których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5; 	TAK	Rozdziały 2. i 3., podsumowanie w tabeli 11. i 12.	Szczegóły dotyczące danych wejściowych w analizie ekonomicznej
pkt 9	<ul style="list-style-type: none"> wyszczególnienie założeń, na podstawie, których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5? 	TAK	Rozdział 2., podsumowanie w rozdziale 2.9.	Część informacji przedstawiona w analizie ekonomicznej (nie duplikowano przedstawionych informacji)
	<ul style="list-style-type: none"> wyszczególnienie założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu? 	TAK	Rozdział 2.1.	-
pkt 10	<ul style="list-style-type: none"> dokument elektroniczny, umożliwiający <u>powtórzenie</u> wszystkich kalkulacji, w wyniku, których uzyskano oszacowania, o których mowa w pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w pkt 4 i 5. oraz komentarz w raporcie stwierdzający obecność takiego dokumentu? 	TAK	Mowa o nim m.in. w rozdziale 2.5.	-
§ 6. ust 2.	Czy przeprowadzone oszacowania przeprowadzono w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet?	TAK	Rozdział 2.3.	-
§ 3. pkt 4.	Czy przeprowadzone oszacowania obejmują przewidywany przedział czasu wystarczający do ustalenia równowagi na rynku od zajścia zmiany wynikającej z wydania przez ministra właściwego do spraw zdrowia decyzji o objęciu refundacją?	TAK	Rozdział 2.3.	-
§ 3. pkt 4.	Czy przeprowadzone oszacowania obejmują przewidywany przedział czasu nie krótszy niż 2 lata?	TAK	Rozdział 2.3.	-
§ 6. ust 3.	Czy szacowania, o których mowa w ust. 1 pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, dokonano na podstawie oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2?	TAK	Rozdziały 2.5. i 2.8.	-
	Czy jeżeli nie było możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2, analiza wpływu na budżet zawiera <u>dotatkowy wariant</u> , w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane?	TAK	Rozdział 2.5.	-
§ 6. ust 1.	Czy opisano metody analizy w zakresie: rodzaju parametrów epidemiologicznych określających wielkość populacji (zapadalność vs. rozpowszechnienie), okresu generowania wyników zdrowotnych i kosztów (np. przesunięcie w czasie wynikające z takiego samego prawdopodobieństwa włączenia do obserwacji pacjentów), estymacji wyników BIA z uwzględnieniem wyników analizy ekonomicznej (wyniki w ujęciu populacyjnym na podstawie wyników modelowania kohortowego), jeżeli dotyczy?	TAK	Rozdziały 2.5., 2.6. i 2.8.	-
§ 6. ust 4.	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, o których mowa w art. 11 ust. 2 pkt 7 ustawy, oszacowania, o których mowa w ust. 1 pkt 1-2 (wielkość populacji), przedstawiono w następujących wariantach:			
pkt 1	<ul style="list-style-type: none"> z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka? 	TAK	Rozdział 2.5.	

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
pkt 2	• bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	TAK	Rozdział 2.5.	-
§ 6. ust 4.	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, o których mowa w art. 11 ust. 2 pkt 7 ustawy, oszacowania, o których mowa w ust. 1 pkt 3 (aktualne wydatki), przedstawiono w następujących wariantach:			
pkt 1	• z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	TAK	Rozdział 3.1.	-
pkt 2	• bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	TAK	Rozdział 3.1.	-
§ 6. ust 4.	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, o których mowa w art. 11 ust. 2 pkt 7 ustawy, prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5 (całkowite wydatki dla porównywanych prognoz) przedstawiono w następujących wariantach:			
pkt 1	• z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	TAK	Rozdział 3.2.	-
pkt 2	• bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	TAK	Rozdział 3.2.	-
§ 6. ust 4.	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, o których mowa w art. 11 ust. 2 pkt 7 ustawy, oszacowania, o których mowa w ust. 1 pkt 6 i 7 (różnice w całkowitych wydatkach, różnice w wydatkach na refundację wnioskowanej technologii – wariant średni, minimalny, maksymalny) przedstawiono w następujących wariantach:			
pkt 1	• z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	TAK	Rozdział 3.2.-3.3.	-
pkt 2	• bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	TAK	Rozdział 3.2.-3.3.	-
§ 6. ust 5.	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy?	TAK	Rozdział 2.1.	-
§ 6. ust 6.	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikację do wspólnej, istniejącej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 2 i wymagania, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy.	TAK	Rozdział 2.1.	-
§ 3. pkt 7 i 9	Czy obliczenia przedstawione w analizie wpływu na budżet uwzględniają procedury medyczne możliwe do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku lub komentarz argumentujący brak takich procedur?	TAK	Rozdział 2.4.	-
§ 3. pkt 7 i 9	Czy obliczenia przedstawione w analizie wpływu na budżet uwzględniają refundowane na terenie Polski procedury medyczne możliwe do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku lub komentarz argumentujący brak takich procedur?	TAK	Rozdział 2.4.	-
§ 8.	Czy analiza zawiera:			

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
pkt 1	<ul style="list-style-type: none"> dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji? 	TAK	Rozdział 12.	-
pkt 2	<ul style="list-style-type: none"> wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii? 	TAK	Rozdział 2.;	-
Część II. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet zgodna z kryteriami AOTM (wypełnia audytor/koordynator)				
AWA	Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Rozdział 2.5.2.	-
AWA	Czy uzasadniono wybór horyzontu czasowego?	TAK	Rozdział 2.3.	-
AWA	Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały 2.4. i 2.7.	Szczegóły przedstawiono w analizie ekonomicznej;
AWA	Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Rozdziały 2.4. i 2.5.2.	-
AWA	Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Rozdziały 2.4. i 2.5.2.	-
AWA	Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	Rozdział 2.5.2.	-
AWA	Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	Rozdział 2.5.2.; 4.	-
AWA	Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Rozdział 2.1.	-
AWA	Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Rozdział 2.1.	-
AWA	Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Rozdziały 2.9. i 3.3.-3.5.	Analiza wartości skrajnych + analiza wrażliwości
AWA	Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	TAK	Rozdziały 2.7. i 3.5.	Szczegóły w analizie ekonomicznej
AWA	Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?	Nie dotyczy	Rozdział 3.	Por. informacje w Analizie racjonalizacyjnej
AWA	Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	TAK	-	Nie stwierdzono

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
AWA	Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	TAK	-	Nie stwierdzono
Część III. Dodatkowe pytania związane z oceną analizy opracowane m.in. na podstawie Wytycznych AOTM (wypełnia audytor/koordynator)				
5.1.1. W.AOTM	Czy zdefiniowano charakter populacji (otwarta/zamknięta) i czy przedstawiono kryteria włączenia i wyłączenia poszczególnych pacjentów z analizy wpływu na budżet (generowania raportowanych kosztów i efektów)?	TAK	Rozdziały 2.5. i 2.8.	-
5.1.1. W.AOTM	Czy w przypadku współpłacenia przedstawiono koszty ponoszone przez pacjenta, ich wartości średnie, a w uzasadnionych przypadkach także zakres?	TAK	Rozdział 2.2.	-
5.1.1. W.AOTM	Czy analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy świadczeniobiorcy lub przedstawiono komentarz argumentujący brak tej perspektywy?	TAK	Rozdział 2.2.	-
5.1.2. W.AOTM	Czy uwzględniono horyzont czasowy wystarczający do ustalenia równowagi na rynku lub obejmujący co najmniej pierwsze 2 lata (tj. 24 miesiące) od daty rozpoczęcia finansowania danej technologii medycznej ze środków publicznych?	TAK	Rozdział 2.3.	-
5.1.3. W.AOTM	Czy zdefiniowano punkt początkowy analizy wpływu na budżet i czy przedstawiono wyniki oceny wpływu wnioskowanej technologii na jednoroczny budżet opieki zdrowotnej (podział horyzontu czasowego na okresy związane z planowanym budżetem płatnika publicznego)?	TAK	Rozdział 2.3.	-
5.1.3. W.AOTM	Czy przeprowadzono analizę wrażliwości?	TAK	Rozdział 2.9.	-
5.1.3. W.AOTM	Czy uwzględniono scenariusz przedstawiający aktualną praktykę („scenariusz istniejący”) oraz scenariusz przewidywany po wprowadzeniu nowej/usunięciu obecnie refundowanej technologii („scenariusz nowy”), koszty ww. scenariuszy oraz wyniki inkrementalne?	TAK	Rozdział 2.4.	-
5.1.4. W.AOTM	Czy uwzględniono źródła danych zgodne z opisem przedstawionym w rozdziale 5.1.4. Wytycznych oraz czy przedstawiono sposób ich wyszukiwania?	TAK	Rozdział 2.	-
5.1.5. W.AOTM	Czy wzięto pod uwagę możliwe zwiększenie liczebności populacji indukowane dostępnością nowej technologii na rynku?	TAK	Rozdziały 2.4., 2.5.	-

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
5.1.5. W.AOTM	Czy liczebność populacji oceniono poprzez: (1) określenie rozpowszechnienia rozważanego stanu chorobowego, (2) oszacowanie liczby osób, dla których istniałyby wskazania do zastosowania technologii, (3) oszacowanie pozycji rynkowej technologii w poszczególnych wskazaniach na podstawie spodziewanego odsetka populacji, który będzie używać rozważanej technologii, w zestawieniu z częścią populacji, która będzie używać technologii opcjonalnych w danym wskazaniu?	TAK	Rozdziały 2.5. i 2.8.	-
5.1.5. W.AOTM	Czy skonstruowano alternatywne warianty do oceny liczebności populacji?	TAK	Rozdział 2.5.2.	-
5.1.6. W.AOTM	Czy opisano i uzasadniono założenia dotyczące „scenariusza istniejącego” oraz „scenariusza nowego”?	TAK	Rozdział 2.4.	-
5.1.7. W.AOTM	Czy zostało przeanalizowane stwierdzenie, że skalkulowane wydatki będą zauważalne w rzeczywistej praktyce?	TAK	Rozdział 3.2.	-
5.1.7. W.AOTM	Czy przedstawiono wyniki oceny zużycia poszczególnych świadczeń medycznych uwzględnionych w analizie?	TAK	Rozdział 3. i 4.	-
5.1.7. W.AOTM	Czy nie uwzględniono dyskontowania wraz z komentarzem uzasadniającym to podejście?	TAK	Rozdział 2.7.	-
5.1.7. W.AOTM	Czy w ocenie kosztów całkowitych uwzględniono: wydatki związane z ocenianą technologią, koszt dodatkowych nakładów w systemie ochrony zdrowia związanych z wdrożeniem ocenianej technologii, zmniejszenie nakładów związanych ze zmniejszonym stosowaniem dotychczasowych technologii w przypadku przejścia na ocenianą technologię, zmniejszenie kosztów związanych z oszczędnościami w zakresie innych świadczeń (np. redukcją hospitalizacji)?	TAK	Rozdziały 2.6., 2.7.	-
- W.AOTM	Czy przedstawiono komentarz związany z opisem warunków wprowadzenia wnioskowanej technologii i związanych z tym kosztów (potrzeba przeszkolenia personelu, opracowania nowych wytycznych klinicznych bądź zmiany zasad diagnostyki)?	TAK	Rozdział 6.	-
- W.AOTM	Czy przedstawiono wpływ rozważanej decyzji na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych (wydatki publiczne w sektorach innych niż ochrona zdrowia)?	TAK	Rozdział 6.	-
Czy przeanalizowano aspekty etyczne i społeczne rozważanej decyzji, w zakresie:				
5.2. W.AOTM	<ul style="list-style-type: none"> kosztów lub wyników zdrowotnych dotyczących osób innych niż w stanie klinicznym wskazanym we wniosku (wpływy zewnętrzne)? 	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	<ul style="list-style-type: none"> faworyzowania niektórych grup pacjentów na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej? 	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	<ul style="list-style-type: none"> równego dostępu do wnioskowanej technologii przy jednakowych potrzebach? 	TAK	Rozdział 7.	-

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
5.2. W.AOTM	<ul style="list-style-type: none"> zakresu korzyści w odniesieniu do wielkości populacji (duża korzyść dla wąskiej grupy osób; korzyść mała, ale powszechna)? 	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	<ul style="list-style-type: none"> niezaspokojonych dotychczas potrzeby grup społecznie upośledzonych? 	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	<ul style="list-style-type: none"> odpowiedzi dla osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia? 	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	<ul style="list-style-type: none"> generowania problemów społecznych (tj. poziomu satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej, akceptacji postępowania przez poszczególnych chorych, stygmatyzacji, lęku, dylematów moralnych, problemów dotyczących płci, problemów rodzinnych) 	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	<ul style="list-style-type: none"> braku sprzeczności rozważanej decyzji z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi? 	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	<ul style="list-style-type: none"> konieczności dokonania zmian w prawie/przepisach w wyniku podjęcia rozważanej decyzji? 	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	<ul style="list-style-type: none"> oddziaływania rozważanej decyzji na prawa pacjenta lub prawa człowieka? 	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	<ul style="list-style-type: none"> szczególnego podejścia do pacjenta, tj. konieczności szczególnego informowania pacjenta/opiekuna, potrzeby zapewnienia pacjentowi prawa do poszanowania godności i intymności oraz tajemnicy informacji z nim związanych oraz potrzeby uwzględniania indywidualnych preferencji, po przedstawieniu choremu/opiekunowi informacji w zakresie określonym w prawie? 	TAK	Rozdział 6. i 7.	-
5.2. W.AOTM	Czy podsumowanie analizy wpływu na system ochrony zdrowia przeprowadzono w oparciu o analizę SWOT?	Nie dotyczy	-	-
5.3. W.AOTM	Czy przedstawiono wnioski odnoszące się do celu analizy i będące bezpośrednio związane z uzyskanymi wynikami?	TAK	Rozdział 10.	-
5.1.10. W.AOTM	Czy przedstawiono dyskusję, w tym omówienie ograniczeń analizy?	TAK	Rozdział 8. i 9.	-

^a fragment tekstu Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku (Dz. U. Min. Zdr. 2012, poz. 388) do którego odnoszą się wskazane pytania; AWA – pytania zaczerpnięte z analiz weryfikacyjnych AOTMiT; W.AOTM – dodatkowe pytania zgodności analizy z Wytycznymi AOTMiT z 2016 roku;

^b numer rozdziału, tabeli, wykresu i/albo strony umożliwiający identyfikację fragmentu(ów) analizy odnoszącego(ych) się do wskazanego zagadnienia