

# **ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET**

## **CERTOLIZUMAB PEGOL W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z REUMATOIDALNYM ZAPALENIEM STAWÓW**

Wersja 2.0



---

Kraków - Luty 2012

Aktualizacja – Lipiec 2012



**HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa**

ul. Starowiślna 17/3

31-038 Kraków

Tel.: +48 (0) 12 421-88-32

Faks: +48 (0) 12 395-38-32

www.hta.pl

Projekt zakończono: 16 lutego 2012

Projekt uzupełniono o uwagi dotyczące minimalnych wymagań zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku dnia 30.07.2012 roku.

[REDACTED]

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

[REDACTED]

Nazwiska ekspertów biorących udział w opracowaniu analizy do wiadomości AOTM i ewentualnych innych zainteresowanych urzędów dostępne u wykonawcy. Konflikt interesów nieznan.

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

Analiza wpływu na budżet płatnika została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

**UCB Pharma Sp. z o.o.**

ul. Kruczkowskiego 8

00-380 Warszawa

Zamawiającego reprezentował:

[REDACTED]

## SPIS TREŚCI

<b>Streszczenie.....</b>	<b>7</b>
<b>1. Wprowadzenie do analizy.....</b>	<b>11</b>
1.1.    Cel.....	11
1.2.    Stan aktualny .....	11
1.3.    Założenia analizy .....	15
<b>2. Metodyka i dane źródłowe.....</b>	<b>19</b>
2.1.    Sposób przeprowadzenia analizy wpływu na budżet .....	19
2.2.    Populacja docelowa .....	20
2.3.    Oceniania interwencja – certolizumab pegol .....	20
2.4.    Interwencje opcjonalne .....	20
2.5.    Perspektywa analizy .....	20
2.6.    Horyzont czasowy analizy .....	21
2.7.    Kategorie kosztowe uwzględnione w analizie wpływu na budżet.....	21
2.8.    Źródła danych uwzględnione w analizie .....	23
2.9.    Forma analizy .....	26
2.10.   Analiza wrażliwości .....	26
<b>3. Dane źródłowe uwzględnione w analizie .....</b>	<b>28</b>
3.1.    Populacja docelowa .....	28
3.2.    Liczba pacjentów stosujących leki biologiczne w RZS w Polsce .....	30
3.3.    Założenia dotyczące leczenia .....	32
3.4.    Rozpowszechnienie poszczególnych leków anty-TNF $\alpha$ wśród pacjentów z RZS przebywających na terapii tymi lekami .....	34
3.5.    Dawkowanie leków .....	39
3.6.    Dane dotyczące kosztów leczenia.....	43
<b>4. Wyniki analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>47</b>
4.1.    Scenariusz aktualny.....	47
4.2.    Scenariusz prognozowany.....	48
4.2.1.  Populacja docelowa.....	48
4.3.    Wydatki inkrementalne.....	50
4.4.    Podsumowanie wyników analizy .....	51

<b>5. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia .....</b>	<b>52</b>
5.1.    Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych .....	52
5.2.    Aspekty etyczne i społeczne.....	52
<b>6. Podsumowanie .....</b>	<b>54</b>
<b>7. Wnioski.....</b>	<b>56</b>
<b>8. Dyskusja.....</b>	<b>57</b>
<b>9. Ograniczenia .....</b>	<b>62</b>
<b>10. Bibliografia.....</b>	<b>65</b>
<b>11. Spis tabel i rysunków.....</b>	<b>69</b>
<b>12. Aneks.....</b>	<b>71</b>
12.1.    Populacja docelowa .....	71
12.2.    Rozpowszechnienie poszczególnych preparatów w rynku leków biologicznych.....	80
12.3.    Szczegółowe wyniki analizy.....	90
12.4.    Wyniki analizy wrażliwości.....	98

## SPIS SKRÓTÓW

<b>ACR</b>	Amerykańskie Towarzystwo Reumatologiczne ( <i>American College of Rheumatology</i> )
<b>ADA</b>	Adalimumab
<b>Anty-TNF<math>\alpha</math></b>	Inhibitor czynnika martwicy nowotworów $\alpha$ ( <i>Tumor Necrosis Factor Alpha Inhibitor</i> )
<b>AOTM</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych
<b>CZP</b>	Certolizumab pegol
<b>DAS/DAS28</b>	Wskaźnik aktywności choroby stosowany u pacjentów z RZS, wyznaczany na podstawie liczby obrzękniętych stawów ( <i>Disease Activity Score / Disease Activity Score 28</i> )
<b>DDD</b>	Zdefiniowana dawka dobową ( <i>Defined Daily Dose</i> )
<b>DMARD</b>	Lek modyfikujący przebieg choroby ( <i>Disease Modifying Antirheumatic Drug</i> )
<b>ETA</b>	Etanercept
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny w Polsce
<b>HAQ</b>	Kwestionariusz oceny stanu zdrowia ( <i>Health Assessment Questionnaire</i> )
<b>HTA</b>	Ocena Technologii Medycznych ( <i>Health Technology Assessment</i> )
<b>INF</b>	Infliksymab
<b>Leki biologiczne</b>	Certolizumab pegol, adalimumab, etanercept, infliksymab, rytuksymab
<b>Leki anty-TNF<math>\alpha</math></b>	Certolizumab pegol, adalimumab, etanercept, infliksymab
<b>MIZS</b>	Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów
<b>MTX</b>	Metotreksat
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia

■ [REDACTED]

**RTX** Rytuksymab

**RZS** Reumatoidalne zapalenie stawów

**TNF** Czynn timer martwicy nowotworu  
(*Tumor Necrosis Factor*)

**TPZ** Terapeutyczny program zdrowotny

## STRESZCZENIE

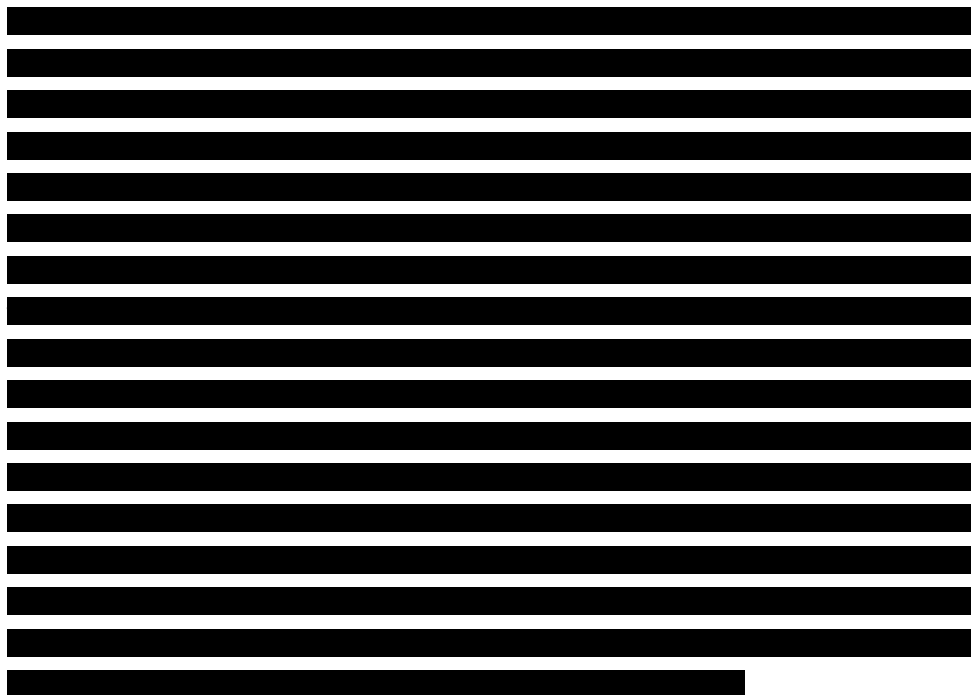
- Cel** Celem analizy jest oszacowanie przewidywanych wydatków płatnika (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) w przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych certolizumabu pegol (CZP) w leczeniu dorosłych z reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS) zgodnie z zapisami projektu programu lekowego (zwanego dalej „projektem PL”), obejmującego leczenie aktywnego RZS certolizumabem pegol.
- Metodyka analizy** Populację docelową stanowią dorośli z RZS o przebiegu agresywnym, u których nastąpiło niepowodzenie w stosowaniu terapii co najmniej dwoma tradycyjnymi lekami modyfikującymi przebieg choroby, w tym terapii metotreksatem. Przyjęta definicja jest zgodna z zapisami projektu programu lekowego [1] (zwanego dalej „projektem PL”), obejmującego leczenie RZS o przebiegu agresywnym certolizumabem pegol.
- W analizie przedstawiono wydatki całkowite płatnika związane z terapią RZS lekami biologicznymi po podjęciu decyzji o finansowaniu CZP ze środków publicznych. Pokazano również wydatki inkrementalne pomiędzy scenariuszem prognozowanym (uwzględniającym finansowanie CZP w RZS ze środków publicznych) a scenariuszem aktualnym (brak finansowania CZP w RZS ze środków publicznych). Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w 3-letnim horyzoncie czasowym. W analizie uwzględniono koszty leków, podawania leków, monitorowania terapii, kwalifikacji do TPZ, koszty leków dodatkowych (metotreksatu) oraz koszty medyczne niezwiązane z podawaniem leków biologicznych.
- Aktualnie w ramach obowiązującego terapeutycznego programu zdrowotnego (TPZ) w leczeniu RZS finansowane są cztery leki biologiczne: adalimumab, etanercept, infliksymab i rytuksymab. Zgodnie z ustawą refundacyjną z dnia 12 maja 2011 roku, TPZ w swoim brzmieniu obowiązują do dnia 30 czerwca 2012 roku. Od 1 lipca 2012 roku tracą one moc prawną, zaś finansowanie leków, które do tej pory objęte będą TPZ, odbywać się będzie w ramach programów lekowych. Ze względu na niepewny charakter dotyczący kształtu programów lekowych, w analizie założono, że w przypadku RZS zmiana nastąpi na poziomie prawnym dotyczącym sposobu kontraktowania i rozliczania świadczeń. Założono, że wszystkie zasady dotyczące sposobu postępowania z pacjentami, opisane w TPZ, jak również wartość wyceny leków i innych świadczeń medycznych do tej pory finansowanych w ramach TPZ, nie ulegną zmianie po wprowadzeniu programów lekowych.
- W ramach aktualnie obowiązującego TPZ leczenia RZS funkcjonuje pojęcie terapii inicjującej i drugorzutowej. Obecnie status terapii inicjującej posiada etanercept, natomiast terapią drugiego rzutu jest rytuksymab. W trakcie funkcjonowania aktualnego TPZ leczenia RZS i jego wcześniejszych odpowiedników, każdy z uwzględnionych w programie leków anty-TNF $\alpha$  posiadał przez pewien czas status terapii inicjującej. Ponadto, zgodnie z polskimi danymi uzyskanymi od Zamawiającego, taka sytuacja doprowadziła do względnej stabilizacji udziałów poszczególnych leków anty-TNF $\alpha$  w rynku. We wspomnianej powyżej ustawie nie ustosunkowano się do zasad ewentualnego dalszego funkcjonowania w ramach wprowadzanych programów lekowych pojęcia terapii inicjującej. Z uwagi na to oraz ze względu na fakt zaobserwowanej stabilizacji udziałów w rynku leków anty-TNF $\alpha$  w Polsce, w niniejszej analizie nie wyróżniono leku, który w kolejnych latach

analizy posiadałby status leczenia pierwszego rzutu. W konsekwencji w analizie przyjęto założenie, że leczenie w ramach programów lekowych odbywać się będzie z możliwością wyboru stosowania u pacjentów z RZS dowolnego leku anty-TNFα.

Prognozę liczebności populacji pacjentów stosujących leczenie biologiczne w RZS przeprowadzono na podstawie danych z polskiego rejestru pacjentów z RZS przyjmujących terapię biologiczną („Ewidencja pacjentów w terapii biologicznej RZS”). Za pomocą tych danych uzyskano prognozowaną liczbę pacjentów z RZS leczonych biologicznie w Polsce. Aktualne rozpowszechnienie poszczególnych leków biologicznych w Polsce uzyskano na podstawie polskich danych historycznych dotyczących sprzedaży tych leków. Uzyskane rozpowszechnienie poszczególnych preparatów skompilowano z prognozowaną liczbą pacjentów z RZS leczonych biologicznie, uzyskując liczbę pacjentów stosujących daną terapię w kolejnych latach.

Prognozowane rozpowszechnienie CZP oszacowano na podstawie danych historycznych, dotyczących wielkości sprzedaży poszczególnych leków biologicznych w Polsce oraz na podstawie danych historycznych dotyczących sprzedaży CZP i innych leków biologicznych z państw europejskich, w których stosowanie CZP w RZS jest objęte pełną refundacją. W analizie założono proporcjonalne zastępowanie leków anty-TNF przez CZP.

W celu wyznaczenia liczby pacjentów rozpoczynających terapię skorzystano z danych dotyczących liczby pacjentów stosujących poszczególne leki biologiczne skompilowanych z danymi dotyczącymi przerywania terapii uzyskanymi z przeprowadzonej analizy ekonomicznej.



**Wyniki  
analizy**

Oszacowana liczebność populacji pacjentów stosujących leki biologiczne w terapii RZS w Polsce w pierwszym roku analizy wynosi około [redacted] pacjentów i wzrasta do około [redacted] pacjentów po trzech latach.

W przypadku braku finansowania CZP ze środków publicznych, oszacowane łączne wydatki płatnika na leczenie RZS w populacji docelowej wyniosą około [redacted] zł w 2013 roku i [redacted] w 2015 roku.

W przypadku finansowania CZP ze środków publicznych w leczeniu RZS, oszacowana



liczba pacjentów stosujących certolizumab pegol będzie wynosić [REDACTED] w 2013 roku i będzie wzrastać do [REDACTED] 2015 roku. [REDACTED]

[REDACTED]

Przeprowadzona analiza wrażliwości dla wariantu analizy [REDACTED] wskazuje na to, że największy wpływ na wyniki ma parametr dotyczący rozpowszechnienia CZP w rynku anty-TNF $\alpha$ . W przypadku obliczeń dla minimalnego rozpowszechnienia CZP uwzględnionego w rozpatrywanym wariantcie analizy [REDACTED] wydatków płatnika wyniesie około [REDACTED], natomiast zgodnie z rezultatami dla założonego maksymalnego rozpowszechnienia CZP [REDACTED] wydatków płatnika wyniesie [REDACTED]. Drugim parametrem mającym największy wpływ na wyniki analizy jest liczba pacjentów stosujących leki biologiczne w populacji docelowej. W przypadku uwzględnienia wartości maksymalnej, przewidywane [REDACTED]

Analogicznie dla wariantu [REDACTED] parametrem mającym największy wpływ na wyniki analizy jest parametr dotyczący rozpowszechnienie CZP w rynku anty-TNF $\alpha$ . W przypadku obliczeń dla minimalnego rozpowszechnienia CZP uwzględnionego w rozpatrywanym wariantcie analizy [REDACTED] natomiast zgodnie z rezultatami dla założonego maksymalnego rozpowszechnienia CZP [REDACTED]. Drugim mającym największy wpływ na uzyskane wyniki parametrem jest [REDACTED]. W przypadku uwzględnienia w analizie dawkowania [REDACTED]

**Wnioski** Podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu certolizumabu pegol ze środków publicznych spowoduje [REDACTED] wydatków płatnika [REDACTED]

[REDACTED]. Wyniki analizy w znaczący sposób uzależnione są od liczby pacjentów rozpoczynających leczenie certolizumabem pegol w kolejnych latach.

Należy zwrócić uwagę, że parametr dotyczący prognozowanego rozpowszechnienia CZP w populacji docelowej ma największy wpływ na wyniki analizy. [REDACTED]

[REDACTED]

# 1. WPROWADZENIE DO ANALIZY

## 1.1. Cel

Celem analizy jest oszacowanie przewidywanych wydatków płatnika (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) w przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych certolizumabu pegol (CZP) w leczeniu dorosłych z reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS).

## 1.2. Stan aktualny

RZS jest przewlekłą chorobą układową tkanki łącznej o podłożu immunologicznym, charakteryzującą się nieswoistym zapaleniem symetrycznych stawów, występowaniem zmian pozastawowych i powikłań układowych [2].

Częstość występowania choroby różni się w zależności od położenia geograficznego. Szacuje się, iż w państwach północnej Europy oraz w Ameryce Północnej chorobowość na RZS waha się w granicach 0,5-1,1%, natomiast zapadalność w ciągu roku wynosi około 20-50 przypadków na 100 tys. mieszkańców. W Europie południowej choroba występuje rzadziej, chorobowość wynosi 0,3-0,7%, natomiast zapadalność szacowana jest na około 10-20 nowych przypadków na 100 tys. mieszkańców w ciągu roku [3, 4]. Nie odnaleziono badań epidemiologicznych dotyczących populacji polskiej. Według danych Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) w Polsce RZS jest przyczyną niepełnosprawności i/lub inwalidztwa około 400 tysięcy osób [5].

Ze względu na przewlekły charakter RZS i przebieg choroby z okresami zaostrzeń i względnych remisji istotną staje się obiektywna ocena aktywności choroby, jej zaawansowania oraz odpowiedzi na stosowane leczenie.

Ze względu na brak dostępności swoistego leczenia RZS oraz ze względu na charakter tej choroby, pełna remisja jest niemal nieosiągalna i właściwie nie zdarza się. W związku z tym bardzo użyteczną metodą, umożliwiającą przeprowadzenie oceny skuteczności leczenia innej niż pełna remisja, która jednocześnie uwzględnia zmianę stanu pacjenta w odpowiedzi na terapię, są kryteria odpowiedzi EULAR (*European League Against Rheumatism*). [6] Alternatywą dla kryteriów EULAR w ocenie odpowiedzi na leczenie RZS są kryteria opracowane przez ACR (*American Collage of Rheumatology*).

W przeprowadzonym przeglądzie systematycznym Skarżyńska-Duk 2011 [2] przedstawiono ogólną charakterystykę stosowanych obecnie skal oceny zaawansowania i aktywności choroby oraz kryteriów oceny odpowiedzi na leczenie. W dokumencie tym przedstawiono również szczegółowy opis analizowanego problemu zdrowotnego.

Zgodnie z opinią eksperta z dziedziny reumatologii [7], polskie środowisko reumatologów w postępowaniu z pacjentami z RZS kieruje się głównie wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Reumatologicznego [8]. Na świecie uznawane są ponadto amerykańskie wytyczne ACR. [9]

W przypadku potwierdzonego rozpoznania reumatoidalnego zapalenia stawów, można rozpocząć leczenie RZS tradycyjnymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (DMARD), takimi jak metotreksat (MTX), sulfalazyna, arachina, leflunomid, cyklosporyny, azatropina. Jako lek pierwszego rzutu stosowany w leczeniu RZS zalecany jest metotreksat. Decyzję o wprowadzeniu metotreksatu leku pierwszego rzutu podejmuje reumatolog w oparciu o własne doświadczenia kliniczne. [7]

MTX jest stosowany zawsze (również w skojarzeniu z lekami biologicznymi), jeżeli tylko chory nie ma przeciwwskazań ku temu i dobrze toleruje lek. Jeśli w przypadku 3 miesięcznej terapii z dawką 20-25 mg nie dostrzega się poprawy stanu pacjenta lub występuje zaostrzenie choroby (głównie na podstawie oceny klinicznej oraz wartość wskaźnika DAS28), stwierdza się nieskuteczność terapii. Najczęściej podejmuje się wówczas terapię innym tradycyjnym lekiem DMARD w skojarzeniu z MTX. Bardzo rzadko leczenie pierwszego rzutu jest inne niż MTX - decyzja należy do reumatologa i jest zależna od jego doświadczenia klinicznego, lub z innych zaistniałych sytuacji np. ciąży, choroba wątroby, pojawienie się dodatkowej (współistniejącej) choroby tkanki łącznej. [7]

W przypadku, gdy pierwszy stosowany tradycyjny DMARD był inny niż MTX, zarówno w sytuacji nieskuteczności jak i nietolerancji pierwszego tradycyjnego DMARD, kolejnym zalecanym lekiem jest MTX. [7]

Aktualnie w Polsce w leczeniu RZS lekami biologicznymi główne kryteria włączenia do terapii to:

- poziom wskaźnika DAS28 powyżej 5,1, którego wartość była określona dwukrotnie w odstępie 1 miesiąca (w trakcie 2 badań lekarskich),
- niepowodzenie terapii skojarzonej co najmniej dwóch leków DMARD przez okres minimum 6 miesięcy każdy, w tym terapii maksymalnymi dawkami metotreksatu, wskazanymi w opisie programu przez okres przynajmniej 3 miesięcy (o ile nie było objawów nietolerancji, zmuszających do ich zmniejszenia).

Leki biologiczne aktualnie finansowane są w Polsce w ramach następujących terapeutycznych programów zdrowotnych (TPZ):

- adalimumab:
  - leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (kod 03.0000.062.02, rozpoznanie kliniczne M05, M06, M08) [10],
  - leczenie choroby Leśniowskiego - Crohna (kod 03.0000.072.02, rozpoznanie kliniczne K50) [10],
  - leczenie inhibitorami TNF chorych z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (kod 03.0000.086.02, rozpoznanie kliniczne M45) [10],
  - leczenie łuszczycowego zapalenia stawów (rozpoznanie kliniczne L40.5, M07.1, M07.2, M07.3) [10];
- etanercept:

- leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (kod 03.0000.062.02, rozpoznanie kliniczne M05, M06, M08) [10],
- leczenie inhibitorami TNF alfa chorych z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (kod 03.0000.086.02, rozpoznanie kliniczne M45) [10],
- leczenie łuszczycowego zapalenia stawów (rozpoznanie kliniczne L40.5, M07.1, M07.2, M07.3) [10];
- infliksymab:
  - leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (kod 03.0000.062.02, rozpoznanie kliniczne M05, M06, M08) [10],
  - leczenie choroby Leśniowskiego - Crohna (kod 03.0000.072.02, rozpoznanie kliniczne K50) [10],
  - leczenie inhibitorami TNF chorych z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (kod 03.0000.086.02, rozpoznanie kliniczne M45) [10],
  - leczenie łuszczycowego zapalenia stawów (rozpoznanie kliniczne L40.5, M07.1, M07.2, M07.3) [10];
- rytuksymab:
  - leczenie chłoniaków złośliwych (kod 03.0000.055.02, rozpoznanie kliniczne C 82, C 83) [10],
  - leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (kod 03.0000.062.02, rozpoznanie kliniczne M05, M06, M08) [10].

Zgodnie z komunikatem Ministra Zdrowia z dnia 31 grudnia 2011 roku w sprawie wyboru produktów leczniczych stosowanych w ramach TPZ „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym” lekiem anti-TNF $\alpha$ , który uzyskał status terapii inicjującej jest etanercept. Terapię drugorzutową stanowi rytuksymab. Zmiana terapii inicjującej na inny lek anti-TNF $\alpha$  możliwa jest tylko w przypadku braku skuteczności stosowania etanerceptu po 3 miesiącach od rozpoczęcia leczenia lub w razie stwierdzenia przeciwwskazań bądź nietolerancji wobec tej substancji. U pacjentów wcześniej leczonych biologicznie w przypadku stwierdzenia zadawalającej odpowiedzi na leczenie zaleca się kontynuację wcześniej rozpoczętej terapii.

Na chwilę obecną w Polsce certolizumab pegol nie jest finansowany ze środków publicznych w leczeniu dorosłych pacjentów z RZS. Podobny status posiada również golimumab. Polska agencja HTA nie wydała swojego stanowiska w sprawie refundowania żadnego z tych preparatów. Pozostałe leki z grupy inhibitorów TNF- $\alpha$  (adalimumab, etanercept, infliksymab) oraz rytuksymab i tocilizumab z grupy leków anti-IL-1 $\beta$  znajdują się aktualnie w wykazie świadczeń gwarantowanych w ramach TPZ i wydawane są pacjentom nieodpłatnie po spełnieniu odpowiednich kryteriów kwalifikacji do programu. Za finansowaniem tych leków ze środków publicznych optowała w 2008 roku Rada Konsultacyjna AOTM, wskazując w wyborze terapii inicjującej na lek najtańszy spośród leków ujętych w TPZ. [11]

Na chwilę obecną w Polsce certolizumab pegol nie jest finansowany ze środków publicznych w leczeniu dorosłych pacjentów z RZS. Niemniej jednak istnieje możliwość zakupu CZP przez świadczeniodawców oraz potencjalne rozliczanie kosztów w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów. Z danych uzyskanych przez Zamawiającego dotyczących sprzedaży CZP, w Polsce w 2012 roku sprzedanych zostało [REDAKTED] opakowań leku, zawierających 2 ampułkostrzykawki wielkości 200 mg każda. Takie opakowanie leku wystarcza na miesięczną terapię jednego pacjenta z populacji docelowej.

Z uwagi na możliwość rozliczania terapii CZP w ramach Jednorodnych Grup Pacjenta oszacowano liczbę pacjentów leczonych CZP w 2012 roku. Do tego celu posłużono się danymi otrzymanymi od Zamawiającego. W poniższej tabeli (Tabela 1) zaprezentowano liczbę sprzedanych opakowań w sprzedaży szpitalnej CZP [REDAKTED].

**Tabela 1.**

**Liczba sprzedanych opakowań [REDAKTED]**

[REDAKTED]						
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]

\*Opakowanie zawiera 2x200 mg substancji

Z uwagi na przewlekły charakter reumatoidalnego zapalenia stawów i, w konsekwencji, przewlekły charakter terapii CZP, wyżej przedstawione dane dotyczące sprzedaży opakowań CZP [REDAKTED]

[REDAKTED]

Potencjalne maksymalne aktualne koszty płatnika publicznego ponoszone na CZP [REDAKTED]

[REDAKTED]

Zgodnie z danymi raportowanymi przez NFZ (dane z informatora NFZ o umowach za rok 2011) aktualne wydatki płatnika na świadczenia wykonywane w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego „Leczenie RZS i MIZS o przebiegu agresywnym” wynoszą około 76 mln zł, z czego około 68 mln zł to wydatki związane z finansowaniem leków w ramach programu.

Na podstawie danych z „Ewidencji pacjentów w terapii biologicznej RZS” [22] w Polsce określono aktualną (na 2012 rok) liczbę pacjentów z RZS leczonych biologicznie. Oszacowano, że w 2012 roku objętych programem będzie 2370 pacjentów.

Poniżej przedstawiono zestawienie danych na temat aktualnych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku refundacyjnym, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiących refundację ceny wnioskowanej technologii.

**Tabela 2.**  
**Wydatki płatnika w stanie aktualnym**

Kategoria	Wartość
Wydatki w programie „Leczenie RZS i MIZS o przebiegu agresywnym” (2011 rok)	76 mln zł
Aktualna liczba pacjentów z RZS leczonych biologicznie	2 370

### 1.3. Założenia analizy

Aktualnie w Polsce możliwymi opcjonalnymi preparatami dla CZP są następujące leki anty-TNF $\alpha$ : adalimumab (ADA), etanercept (ETA) i infliksymab (INF). Leki te finansowane są przez płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) w ramach TPZ „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) o przebiegu agresywnym” z dnia 15 lutego 2012 roku [10]. W analizie wpływu na budżet rozważono finansowanie CZP na takich samych zasadach jak ma to miejsce w przypadku pozostałych leków anty-TNF $\alpha$ .

Poza wspomnianymi lekami anty-TNF $\alpha$ , w ramach TPZ leczenia RZS finansowany jest także rytuksymab (RTX). Jednakże zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi, jak również zgodnie z wymogami TPZ, RTX może być stosowany tylko u pacjentów po nieskuteczności tradycyjnych DMARD, w tym co najmniej jednym lekiem anty-TNF $\alpha$ . W związku z powyższym RTX nie stanowi alternatywy terapeutycznej dla leków anty-TNF $\alpha$ , lecz jest lekiem kolejnego rzutu.

Kryteria włączenia do TPZ obejmują chorych z RZS i MIZS, o agresywnym przebiegu choroby (u chorych z RZS stopień aktywności schorzenia określony jako DAS28 > 5,1), u których nastąpiło niepowodzenie w stosowaniu terapii skojarzonej, co najmniej dwoma tradycyjnymi lekami z grupy DMARD, w tym terapii MTX. Dodatkowe kryteria włączenia do TPZ obejmują chorych z RZS z dominującym zajęciem kończyn dolnych, u których aktywność choroby wyrażona współczynnikiem DAS jest wyższa niż 3,7 oraz (niezależnie od wartości DAS28 i DAS) pacjentów z zapaleniem błony naczyniowej oka, postacią uogólnioną RZS (zespół Stilla), RZS powikłanym krieglobulinemią, z postacią skąpostawową rozszerzającą się i przetrwałą ponad 6 miesięcy mimo leczenia MTX. Zgodnie z zapisami TPZ objęci programem pacjenci spełniający dodatkowe kryteria włączenia stanowią kazuistyczne przypadki. Ponadto w charakterystykach poszczególnych leków anty-TNF $\alpha$  [12–16], za wskazanie do stosowania tych substancji wśród dorosłych pacjentów z RZS uznano wyłącznie odpowiednio wysoki stopień nasilenia choroby, bez wyróżnienia specyficznych postaci RZS.

W związku z powyższym, w analizie wpływu na budżet płatnika przyjęto, że populację docelową stanowią dorośli (w wieku 18 lat i powyżej) z RZS o przebiegu agresywnym, u których nastąpiło niepowodzenie w stosowaniu terapii co najmniej dwoma tradycyjnymi lekami modyfikującymi przebieg choroby, w tym terapii metotreksatem. Stopień aktywności schorzenia określono jako DAS28 > 5,1. Przyjęta definicja jest zgodna z zapisami projektu programu lekowego [1] (zwanego dalej „projektem PL”), obejmującego leczenie RZS o przebiegu agresywnym certolizumabem pegol.

W analizie prognozę wydatków na leki biologiczne w Polsce przeprowadzono w oparciu o liczebność populacji pacjentów z RZS leczonych biologicznie. Prognozę liczebności pacjentów leczonych biologicznie przeprowadzono na podstawie danych z polskiego rejestru dotyczącego terapii biologicznych w Polsce („Ewidencja pacjentów w terapii biologicznej RZS”). Prognozę liczebności populacji docelowej w oparciu o predefiniowane kryteria włączenia / wykluczenia z terapii przeprowadzono w celach poglądowych i nie zastosowano jej do oszacowania wydatków na leki biologiczne w RZS z Polsce. Przeprowadzoną prognozę liczebności populacji docelowej w Polsce przedstawiono w aneksie (rozdz. 12.1).

W ramach aktualnie obowiązującego TPZ „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) o przebiegu agresywnym” funkcjonuje pojęcie terapii inicjującej i drugorzutowej. Zgodnie z zapisami TPZ zdecydowana większość pacjentów z RZS zakwalifikowanych do programu powinna rozpoczynać leczenie biologiczne od stosowania leku, który w danym momencie posiada status terapii inicjującej. Posiadanie przez dany preparat statusu terapii inicjującej może zatem mieć znaczący wpływ na jego udziały wśród pacjentów z RZS. Zgodnie z opisem TPZ terapią pierwszego rzutu może zostać jeden z objętych programem leków anti-TNF $\alpha$  warunkiem spełnienia określonych kryteriów kosztowych. W trakcie funkcjonowania TPZ „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) o przebiegu agresywnym” i jego wcześniejszych odpowiedników, każdy z uwzględnionych w programie leków anti-TNF $\alpha$  posiadał przez pewien czas status terapii inicjującej. Ponadto, zgodnie z polskimi danymi sprzedażowymi uzyskanymi od Zamawiającego, taka sytuacja doprowadziła do względnej stabilizacji udziałów poszczególnych leków anti-TNF $\alpha$  w rynku. W związku z powyższym można wnioskować, że aktualnie posiadanie statusu terapii pierwszego rzutu przez dany lek nie jest czynnikiem decydującym o rozpowszechnieniu tego leku wśród pacjentów z RZS w Polsce.

W świetle zapisów ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [17], istniejące obecnie TPZ mają zostać w połowie 2012 roku zastąpione przez programy lekowe. We wspomnianej ustawie nie sprecyzowano zasad funkcjonowania wprowadzanych programów lekowych, w szczególności nie odniesiono się do przebiegu leczenia pacjentów z RZS w ramach odpowiednika obecnie działającego TPZ „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) o przebiegu agresywnym”. W ustawie nie ustosunkowano się również do zasad ewentualnego dalszego funkcjonowania w ramach wprowadzanych programów lekowych pojęcia terapii inicjującej. Z uwagi na to oraz ze względu na fakt zaobserwowanej stabilizacji udziałów w rynku leków anti-TNF $\alpha$  w Polsce, w niniejszej analizie nie wyróżniono leku, który w kolejnych latach analizy posiadałby status leczenia pierwszego rzutu. W konsekwencji w analizie przyjęto założenie, że leczenie w ramach programów lekowych odbywać się będzie z możliwością wyboru stosowania u pacjentów z RZS dowolnego leku anti-TNF $\alpha$ .

W analizie założono, że w przypadku RZS zmiana wynikająca z wejścia w życie zapisów ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia



żywieniowego oraz wyrobów medycznych, nastąpi na poziomie prawnym dotyczącym sposobu kontraktowania i rozliczania świadczeń. Przyjęto, że wszystkie zasady dotyczące sposobu postępowania z pacjentami, opisane w TPZ, jak również wartość wyceny leków i innych świadczeń medycznych do tej pory finansowanych w ramach TPZ, nie ulegną zmianie po wprowadzeniu programów lekowych.

Aktualne rozpowszechnienie poszczególnych leków anti-TNF $\alpha$  wśród pacjentów stosujących te leki uzyskano na podstawie danych historycznych dotyczących ich sprzedaży w Polsce. Od Zamawiającego uzyskano dane dotyczące całkowitej sprzedaży leków anti-TNF $\alpha$  w Polsce oraz w innych państwach europejskich, w których stosowanie CZP w RZS jest objęte pełną refundacją. [REDAKTED]. Na podstawie uzyskanych od Zamawiającego danych z zagranicy zdołano dla każdego leku anti-TNF $\alpha$  wyznaczyć średni odsetek, jaki sprzedaż tego leku we wskazaniu RZS stanowi w jego całkowitej sprzedaży. Po zastosowaniu tak wyznaczonych odsetków do posiadanych polskich danych sprzedażowych uzyskano informacje o sprzedaży leków anti-TNF $\alpha$  w Polsce wyłącznie we wskazaniu RZS, które posłużyły do wyznaczenia rozpowszechnienia tych leków wśród pacjentów z RZS aktywnie leczonych lekami z grupy anti-TNF $\alpha$ .

W analizie przyjęto założenie o stałym rozpowszechnieniu RTX wśród pacjentów z RZS leczonych biologicznie równym najbardziej aktualnej posiadanej wartości tego parametru. Najprawdopodobniej rozpowszechnienie RTX w kolejnych latach analizy ulegać będzie pewnym zmianom, których charakter jest trudny do przewidzenia. RTX został uwzględniony w niniejszej analizie wyłącznie w celu pokazania pełnego spektrum wydatków związanych z terapią biologiczną pacjentów z RZS i nie stanowi on w niniejszej analizie interwencji opcjonalnej dla CZP.

Uzyskane rozpowszechnienie poszczególnych preparatów skompilowano z prognozowaną liczbą pacjentów z RZS leczonych biologicznie, uzyskując liczbę pacjentów stosujących daną terapię w kolejnych latach. Prognozowane rozpowszechnienie CZP oszacowano na podstawie danych historycznych, dotyczących wielkości sprzedaży poszczególnych leków biologicznych w Polsce oraz na podstawie danych historycznych dotyczących sprzedaży CZP i innych leków biologicznych z państw europejskich (we wskazaniu RZS), w których stosowanie CZP w RZS jest objęte pełną refundacją. W analizie założono proporcjonalne zastępowanie leków anti-TNF $\alpha$  przez CZP. Finalne parametry dotyczące rozpowszechnienia poszczególnych preparatów w rynku leków biologicznych zostały przedstawione w rozdziale 3.4, natomiast szczegółowy sposób ich wyznaczenia opisano w aneksie (rozd. 12.2).

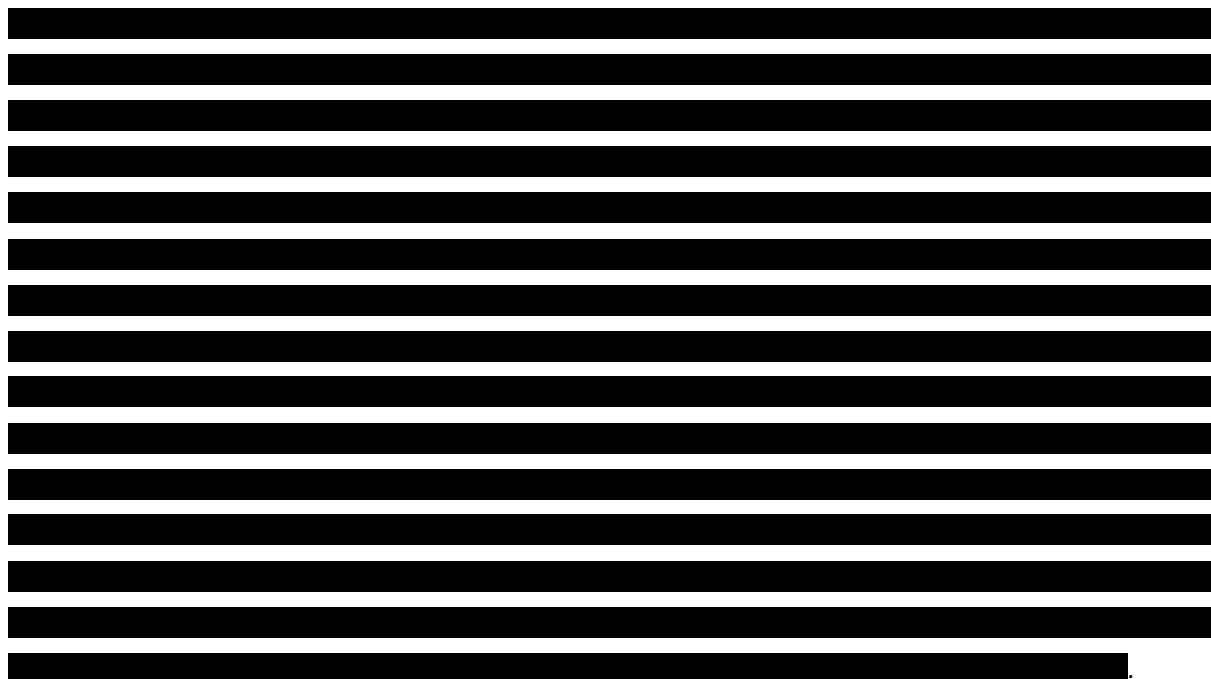
W celu wyznaczenia liczby pacjentów rozpoczynających terapię skorzystano z danych dotyczących liczby pacjentów stosujących poszczególne leki biologiczne skompilowanych z danymi dotyczącymi przerywania terapii uzyskanymi z przeprowadzonej analizy ekonomicznej.

W kolejnym kroku, na podstawie odpowiednich charakterystyk produktu leczniczego, dla każdego leku wyznaczono średnią dawkę i średnią liczbę dawek stosowanych u pacjenta w każdym kwartale terapii. Wszystkie obliczenia przeprowadzono oddzielnie dla każdego kwartału analizy. Obliczenia kwartalne w porównaniu z kalkulacjami na podstawie danych rocznych charakteryzują się większą dokładnością

w zakresie wyznaczania kosztów związanych z finansowaniem ze środków publicznych prowadzenia terapii biologicznej wśród pacjentów z RZS. Jednocześnie operowanie na kwartałach, których jest 12 w trakcie trwania niniejszej analizy, wydaje się być nieco bardziej przejrzyste od wykonywania oddzielnych obliczeń w każdym z 36 miesięcy analizy.

Ze względu na podwyższoną częstotliwość podawania niektórych preparatów na początku terapii, w obliczeniach wyróżniono pierwszy i kolejne kwartały leczenia. W ten sposób wyznaczono średnie kwartalne zużycie poszczególnych leków biologicznych przypadające na jednego pacjenta przebywającego na terapii danym lekiem. Następnie, przy uwzględnieniu wyznaczonej wcześniej liczby pacjentów na terapii analizowanymi preparatami uzyskano całkowite zużycie leków biologicznych, które posłużyło do otrzymania wyników niniejszej analizy w zakresie wydatków płatnika publicznego związanych z finansowaniem leczenia pacjentów z RZS.

W analizie przedstawiono prognozowane wydatki płatnika publicznego w przypadku finansowania CZP w ramach TPZ leczenia RZS, jak również aktualne wydatki płatnika publicznego związane ze stosowaniem leków biologicznych u pacjentów z RZS. Założono wzrost liczby pacjentów leczonych lekami biologicznymi zgodny z aktualnym trendem (założono, że wprowadzenie CZP nie zmieni liczby pacjentów stosujących leki biologiczne). Założono, że CZP zastępować będzie aktualnie dostępne w ramach programu terapeutycznego leki anty-TNF $\alpha$ : ADA, ETA i INF.



Szczegółowy opis danych uwzględnionych w niniejszej analizie wraz ze sposobem ich wykorzystania w obliczeniach znajduje się w rozdz. 3.

## 2. METODYKA I DANE ŹRÓDŁOWE

### 2.1. Sposób przeprowadzenia analizy wpływu na budżet

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w następujący sposób:

1. Zdefiniowano populację docelową dla CZP na podstawie wskazań rejestracyjnych oraz zapisów proponowanego projektu programu lekowego dla CZP, przy uwzględnieniu kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów z terapii biologicznej w RZS zdefiniowanych w aktualnym terapeutycznym programie zdrowotnym.
2. Oszacowano liczebność populacji pacjentów stosujących leki biologiczne w RZS w Polsce na podstawie różnych źródeł danych. Szczegółowy opis kalkulacji populacji docelowej opisano w rozdziale 3.1. Następnie przeprowadzono prognozę liczebności populacji docelowej w kolejnych 3 latach (2013 - 2015).
3. Na podstawie dostępnych źródeł danych oszacowano rozpowszechnienie leków biologicznych oraz koszty terapii CZP i pozostałymi opcjami terapeutycznymi. Szczegółowy opis sposobu wyznaczenia rozpowszechnienia uwzględnionych w analizie preparatów przedstawiono w rozdziale 3.4.
- Obliczono przewidywane wydatki płatnika w latach 2013 - 2015 dla scenariusza prognozowanego, czyli w przypadku podjęcia przez płatnika pozytywnej decyzji o finansowaniu CZP ze środków publicznych w ramach TPZ oraz dla scenariusza aktualnego, zakładającego brak finansowania CZP ze środków publicznych w leczeniu RZS. [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]
- Obliczono wydatki inkrementalne, czyli różnicę pomiędzy wydatkami w scenariuszu prognozowanym a wydatkami w scenariuszu aktualnym. Jeżeli wydatki inkrementalne przyjmują wartości ujemne – oznacza to oszczędności dla płatnika. W przypadku, gdy wydatki inkrementalne przyjmują wartości większe od zera, oznacza to dodatkowe obciążenia finansowe. [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]
6. Przeprowadzono analizę wrażliwości dla zmiennych, które w największym stopniu wpływają na wyniki analizy wpływu na budżet oraz takich, których oszacowanie charakteryzują się największą niepewnością. W obrębie danego wariantu badany parametr podlegał zmianie, przyjmując wartości: podstawową oznaczoną cyfrą 0 (np. Wariant A0) oraz wartości uwzględnione w analizie wrażliwości oznaczone cyframi 1 i 2 (np. Wariant A1 i A2). Zgodnie z wytycznymi AOTM wyróżniono trzy scenariusze: najbardziej prawdopodobny (wariant podstawowy analizy), minimalny (wariant B1 analizy wrażliwości) i maksymalny (wariant B2 analizy wrażliwości). Wyniki analizy dla scenariusza minimalnego i maksymalnego zostały przedstawione w rozdz. 12.4.

## 2.2. Populacja docelowa

Populację docelową stanowią dorośli z RZS o przebiegu agresywnym, u których nastąpiło niepowodzenie w stosowaniu terapii co najmniej dwoma tradycyjnymi lekami modyfikującymi przebieg choroby, w tym terapii metotreksatem. Przyjęta definicja jest zgodna z zapisami projektu programu lekowego [1] (zwanego dalej „projektem PL”), obejmującego leczenie RZS o przebiegu agresywnym certolizumabem pegol.

## 2.3. Oceniania interwencja – certolizumab pegol

Certolizumab pegol (produkt leczniczy Cimzia®) jest pierwszym przeciwciałem przeciwko TNF $\alpha$  połączonym z polietylenoglikolem, bez fragmentu Fc immunoglobuliny. Lek ten wskazany jest w leczeniu czynnego RZS o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu u dorosłych, jeśli odpowiedź na leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby, w tym na MTX, jest niewystarczająca. CZP może być stosowany w skojarzeniu z MTX lub w monoterapii, gdy MTX jest źle tolerowany lub gdy dalsze leczenie MTX jest niewskazane.

CZP aktualnie nie jest finansowany ze środków publicznych w Polsce. [11]

Szczegółowa charakterystyka ocenianej interwencji znajduje się w przeprowadzonej analizie efektywności klinicznej [2].

## 2.4. Interwencje opcjonalne

W analizie wpływu na budżet poza terapią CZP uwzględniono pozostałe dostępne obecnie w Polsce leki anti-TNF $\alpha$ : adalimumab, etanercept i infliksymab. Dodatkowo w celu pokazania pełnego spektrum wydatków publicznych związanych z finansowaniem terapii biologicznej w Polsce w analizie finansowej przedstawiono wydatki związane ze stosowaniem rytuksymabu (RTX) przez pacjentów z RZS objętych TPZ. Zgodnie ze wskazaniami RTX, jak również z zapisami TPZ leczenia RZS, preparat ten stosowany jest w kolejnej linii leczenia po niepowodzeniu stosowania co najmniej jednego leku anti-TNF $\alpha$ . W związku z powyższym RTX nie stanowi opcjonalnej interwencji dla CZP.

Szczegółowa charakterystyka porównywanych interwencji znajduje się w dokumencie przeprowadzonej analizy klinicznej [2].

## 2.5. Perspektywa analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) ze względu na sposób finansowania leków biologicznych w RZS w Polsce. Aktualnie leki biologiczne w Polsce w leczeniu RZS finansowane są w ramach terapeutycznych programów zdrowotnych, które od 1 lipca 2012 roku przekształcane będą w programy lekowe. Ze względu na sposób finansowania uwzględnionych

interwencji, nie dochodzi do współpłacenia pacjentów za leki. W związku z tym przyjęcie perspektywy płatnika jest zgodne z wytycznymi AOTM przeprowadzania oceny technologii medycznych.

## 2.6. Horyzont czasowy analizy

Analizę opracowano przy założeniu, że certolizumab pegol będzie finansowany przez NFZ w ramach PL leczenia RZS począwszy od 1 stycznia 2013 roku. Zgodnie z wytycznymi AOTM horyzont czasowy analizy wpływu na budżet powinien obejmować okres do momentu ustalenia się stanu równowagi lub co najmniej w okresie 2 lat od wprowadzenia nowej technologii. [18] W związku z tym prognozowaną liczebność populacji docelowej oraz przewidywane wydatki płatnika przedstawiono w 3-letnim horyzoncie czasowym.

Przyjęta długość horyzontu czasowego analizy jest dodatkowo uzasadniona zmianami prawnymi związanymi z wejściem w życie ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, zgodnie z którą pierwsza decyzja administracyjna o rozpoczęciu finansowania ze środków publicznych jest wydawana na okres 2 lat.

## 2.7. Kategorie kosztowe uwzględnione w analizie wpływu na budżet

W analizie uwzględniono ponoszone przez płatnika koszty leków anti-TNF $\alpha$  (CZP, ADA, ETA oraz INF), koszty podania tych leków, koszty monitorowania oraz koszty kwalifikacji do leczenia. Dodatkowo uwzględniono koszty związane ze stosowaniem RTX w terapii chorych na RZS. Ponadto uwzględniono koszty leków stosowanych w skojarzeniu z terapią lekami biologicznymi (MTX).

W analizie nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych. W analizie efektywności klinicznej [2] nie wykazano istotnych statystycznie różnic w bezpieczeństwie porównywanych interwencji w ciągu pierwszych 6 miesięcy trwania terapii. Istotna statystycznie przewaga ETA i INF nad CZP wykazana dla wybranych punktów końcowych rozważanych w zakresie bezpieczeństwa analizowanych interwencji po 12 miesiącach trwania terapii jest najpewniej znacząco zawyżona na niekorzyść CZP, z uwagi na wyraźne różnice w ryzyku bazowym w grupach referencyjnych badań uwzględnionych odpowiednio dla poszczególnych preparatów. Działania niepożądane, które raportowano w badaniach były w większości łagodne lub umiarkowane. Za wyjątkiem infekcji najczęściej raportowano: ból głowy, nadciśnienie i ból pleców. Najczęściej jedyną konsekwencją wystąpienia działań niepożądanych była dyskontynuacja stosowanej dotychczas terapii biologicznej, co zostało uwzględnione w analizie przez zastosowanie krzywych czasu trwania terapii biologicznej, zaczerpniętych z analizy ekonomicznej. Z uwagi na charakter wymienionych powyżej działań niepożądanych oraz ich trudny w uchwyceniu wpływ na koszty terapii zdecydowano się nie uwzględniać tej kategorii w opracowanej analizie finansowej.

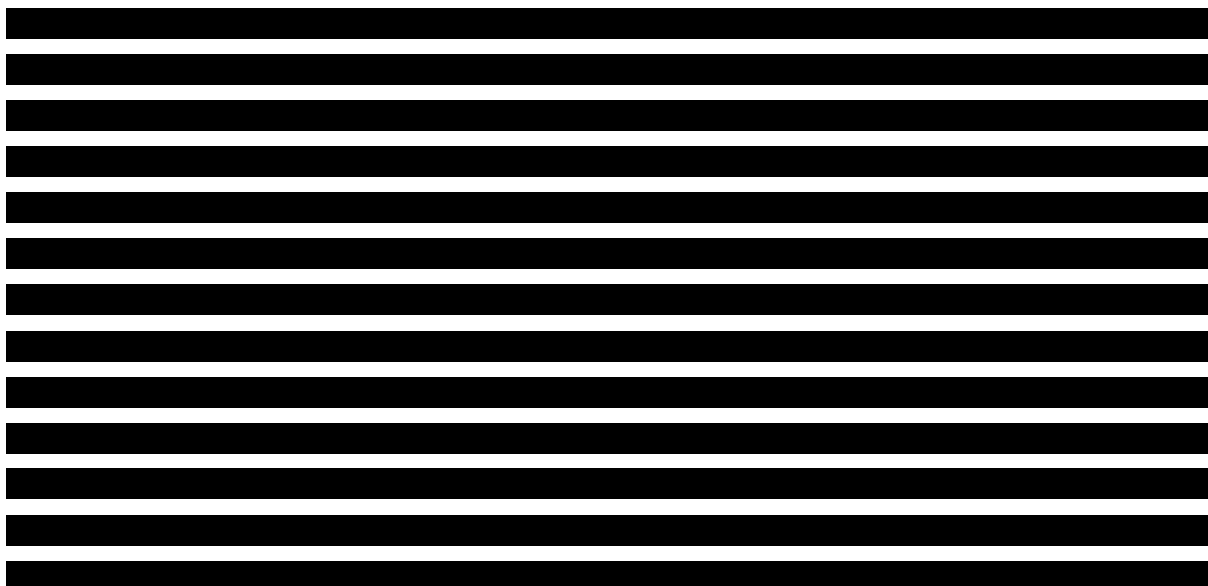
Ze względu na przewlekły charakter choroby, wiążący się ze wzrastającym poziomem niepełnosprawności, prowadzącym w późniejszych okresach choroby do trwałego kalectwa,

uwzględniono koszty medyczne związane z przeprowadzanymi zabiegami specjalistycznymi, pobytem pacjentów w szpitalu, wizytami ambulatoryjnymi, rehabilitacją oraz inne koszty związane z opieką chorego, lecz nieujęte w kosztach terapii biologicznej. Wysokość wymienionych kosztów została wyznaczona na podstawie zależności opisanej w publikacji Kaczor 2007 [19], pomiędzy kosztami medycznymi ponoszonymi przez pacjenta w związku z RZS a wartością jego wskaźnika niepełnosprawności HAQ. Zależność ta w sposób bezpośredni uwzględniona została w obliczeniach przeprowadzonej analizy ekonomicznej. W analizie wpływu na budżet zastosowano średnie koszty kwartalne obliczone w ramach analizy ekonomicznej.

Konsekwencją przyjętej perspektywy analizy (perspektywa płatnika publicznego) jest brak uwzględnienia kosztów pośrednich niemedyceńskich, głównie związanych ze znacznym ograniczeniem, a w późniejszych etapach choroby zupełnym uniemożliwieniem prowadzenia przez chorego aktywności zawodowej (m.in. koszty orzekanych rent inwalidzkich) i wypełniania podstawowych ról społecznych, jak również kosztów bezpośrednich niemedyceńskich (przykładowo transport do szpitala). Pominięcie tej kategorii kosztowej może mieć wpływ na wyniki analizy, jednak brak jakichkolwiek danych dotyczących wielkości tych kosztów w warunkach polskich uniemożliwia przeprowadzenie wiarygodnej analizy ekonomicznej w tym zakresie. W celu ujęcia tej kategorii kosztowej w niniejszej analizie konieczne byłoby przeprowadzenie kompleksowego badania kosztowego dotyczącego reumatoidalnego zapalenia stawów, które wykracza poza zakres tej analizy.

W ramach analizy kosztów wyodrębniono następujące kategorie kosztowe:

- koszt leków biologicznych,
- koszt podania leków biologicznych,
- koszt monitorowania terapii lekami biologicznymi,
- koszt kwalifikacji i weryfikacji leczenia biologicznego w ramach TPZ,
- koszty medyczne niezwiązane z terapią lekami biologicznymi,
- koszt leków dodatkowych (metotreksat).



## 2.8. Źródła danych uwzględnione w analizie

### Populacja docelowa

Liczbę pacjentów kwalifikujących się do leczenia biologicznego wyznaczono kompilując wyniki badań epidemiologicznych oraz polskie dane demograficzne (GUS, Główny Urząd Statystyczny) [20]. W szacowaniu wielkości populacji docelowej wzięto pod uwagę chorobowość, stopień zaawansowania choroby oraz niepowodzenie leczenia co najmniej dwoma tradycyjnymi lekami typu DMARD, w tym metotreksatem. Ostatecznie w analizie uwzględniono dane NFZ [21] oraz dane z „Ewidencji pacjentów w terapii biologicznej RZS” [22], określające liczebność populacji pacjentów stosujących leki biologiczne w Polsce. Uznano, że dane te posłużą najlepiej do oszacowania wielkości wydatków na leki biologiczne stosowane w RZS w Polsce, gdyż pokazują one faktyczną liczbę pacjentów stosujących leczenie, nie zaś możliwą liczbę pacjentów kwalifikujących się do tego typu terapii. W konsekwencji w analizie przeprowadzana jest prognoza rzeczywistych wydatków na terapię RZS w Polsce.

Szczegółowa analiza źródeł danych została przedstawiona w rozdziałach 3.2 i 12.1.

### Rozpowszechnienie leków biologicznych w populacji

Rozpowszechnienie CZP w populacji docelowej oszacowano przy zastosowaniu danych sprzedażowych z państw europejskich, w których CZP finansowany jest ze środków publicznych w leczeniu RZS, uzyskanych od Zamawiającego (████████████████████). W prognozie skorzystano również z polskich danych sprzedażowych dotyczących rynku leków biologicznych – skorzystano z danych dotyczących trendu wzrostu rozpowszechnienia ADA w rynku leków anty-TNF $\alpha$ .

Aktualne rozpowszechnienie poszczególnych leków biologicznych w Polsce uzyskano na podstawie polskich danych historycznych dotyczących sprzedaży tych leków. Uzyskane rozpowszechnienie poszczególnych preparatów skompilowano z prognozowaną liczbą pacjentów z RZS leczonych biologicznie, uzyskując liczbę pacjentów stosujących daną terapię w kolejnych latach.

W scenariuszu prognozowanym analizy założono, że CZP będzie zastępował pozostałe leki anty-TNF $\alpha$  (ADA, ETA, INF) w sposób proporcjonalny do ich szacowanego rozpowszechnienia w przypadku braku refundacji CZP.

Szczegółowa analiza źródeł danych została przedstawiona w rozdz. 12.2, natomiast finalne parametry wykorzystane w obliczeniach niniejszej analizy, wraz z uzasadnieniem ich wyboru, zostały opisane w rozdziale 3.4.

## **Charakterystyka początkowa populacji docelowej**

Z uwagi na sposób dawkowania INF średnia masa ciała pacjentów w populacji docelowej ma znaczący wpływ na koszt terapii tym lekiem. Parametr ten uwzględniono bezpośrednio w ramach niniejszej analizy. W pliku obliczeniowym istnieje możliwość zmiany wielkości średniej masy ciała pacjentów włączonych do analizy.

## **Koszty związane z terapią lekami biologicznymi**

W analizie wpływu na budżet założono finansowanie leków anti-TNF $\alpha$  w przypadku wprowadzenia w analizowanym wskazaniu nowego leku tego typu - CZP - na takich samych zasadach, jak odbywa się to aktualnie w terapii ADA, ETA oraz INF w ramach TPZ „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) o przebiegu agresywnym” z dnia 15 lutego 2012 roku [10]. W analizie przyjęto dodatkowo, że również sposób finansowania rytuksymabu w ramach wymienionego TPZ nie ulegnie zmianie.

Sposób postępowania z pacjentami w trakcie terapii, zasady podawania leków, monitorowania terapii i diagnostyki wstępnej ustalono na podstawie zapisów projektu PL oraz aktualnie obowiązującego TPZ dotyczących leczenia pacjentów z RZS lekami biologicznymi oraz bezpośrednich konsultacji ze specjalistą z dziedziny reumatologii.

## **Dawkowanie leków biologicznych**

Sposób dawkowania leków biologicznych przyjęto na podstawie zaleceń TPZ [10] oraz zgodnie z odpowiednimi charakterystykami produktu leczniczego. Dla każdego leku wyznaczono średnią dawkę i średnią liczbę dawek stosowanych u pacjenta w każdym kwartale terapii. Ze względu na podwyższoną częstotliwość podawania niektórych preparatów na początku terapii w obliczeniach wyróżniono pierwszy i kolejne kwartały leczenia

Dodatkowo, w oparciu o wyniki „Opracowania ankiety przeprowadzonej w ośrodkach uczestniczących w Ewidencji pacjentów w terapii biologicznej RZS” [23], obliczono średnią stosowaną dawkę dla INF. W analizie wrażliwości przedstawiono wyniki dla tak wyznaczonej dawki tego leku.

## **Koszty medyczne niezwiązane z terapią lekami biologicznymi**

W analizie uwzględniono koszty związane z przeprowadzanymi zabiegami specjalistycznymi, pobytem pacjenta w szpitalu, wizytami ambulatoryjnymi oraz rehabilitacją. Powyższe koszty oszacowano w przeprowadzonej analizie ekonomicznej [24]. Zostały one skompilowane w formie średnich rocznych kosztów medycznych niezwiązanych z terapią lekami biologicznymi przypadających na jednego pacjenta w terapii danym lekiem biologicznym.



## Podsumowanie źródeł danych

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie źródeł danych niezwiązanych z kosztami wykorzystanych w niniejszej analizie. (Tabela 3)

**Tabela 3.**  
**Źródła danych niezbędnych do przeprowadzenia analizy, niezwiązanych z kosztami**

Rodzaj danych	Źródło
Liczebność populacji docelowej	Ewidencja pacjentów w terapii biologicznej RZS [22]
Rozpowszechnienie leków biologicznych	Ewidencja pacjentów w terapii biologicznej RZS [22], analiza ekonomiczna [24]
Liczba dawek poszczególnych leków biologicznych w pierwszym kwartale leczenia	Zalecenia dawkowania [12–16]
Liczba dawek poszczególnych leków biologicznych w kolejnych kwartałach leczenia	Zalecenia dawkowania [12–16]
Średnia wielkość dawki poszczególnych leków biologicznych w pierwszym kwartale leczenia	Zalecenia dawkowania [12–16, 23]

Źródła danych kosztowych niezbędnych do przeprowadzenia analizy zestawiono w Tabeli 4.

**Tabela 4.**  
**Zestawienie źródeł danych kosztowych uwzględnionych w analizie**

Kategoria	Źródło danych
Dawkowanie leków biologicznych	Charakterystyki produktów leczniczych [12–16], projekt PL [1] i opis TPZ leczenia pacjentów z RZS [10]
Dawkowanie metotreksatu	Indeks ATC/DDD [25]
Koszt certolizumabu pegol	Dane Producenta
Koszty pozostałych leków biologicznych uwzględnionych w analizie	Zarządzenie Nr 10/2012/DGL Prezesa NFZ z dnia 15 lutego 2012 roku [10] (Załącznik nr 2)
Koszt metotreksatu	Odpowiednie rozporządzenie Ministra Zdrowia [26]
Koszt monitorowania	Zarządzenie Nr 10/2012/DGL Prezesa NFZ z dnia 15 lutego 2012 roku [10] (Załącznik nr 1, Załącznik nr 3)
Koszty podania	
Koszty kwalifikacji	
Koszty medyczne niezwiązane z terapią lekami biologicznymi	Kaczor 2007 [19], Analiza ekonomiczna [24]

W oparciu o katalog świadczeń NFZ ustalono wycenę punktową świadczeń oraz koszty ponoszone przez NFZ. Cena jednego punktu rozliczeniowego NFZ wynosi 10,00 zł dla leków i 51,00 zł dla pozostałych świadczeń.

## 2.9. Forma analizy

Analiza wpływu na budżet składa się z dwóch części – niniejszego dokumentu oraz arkusza kalkulacyjnego, umożliwiającego obliczenie prognozowanych wydatków płatnika w zależności od przyjętych założeń. Arkusz kalkulacyjny umożliwia również przeprowadzenie obliczeń w ramach analizy wrażliwości. Obliczenia wykonywano w programie MS Excel 2010.

## 2.10. Analiza wrażliwości

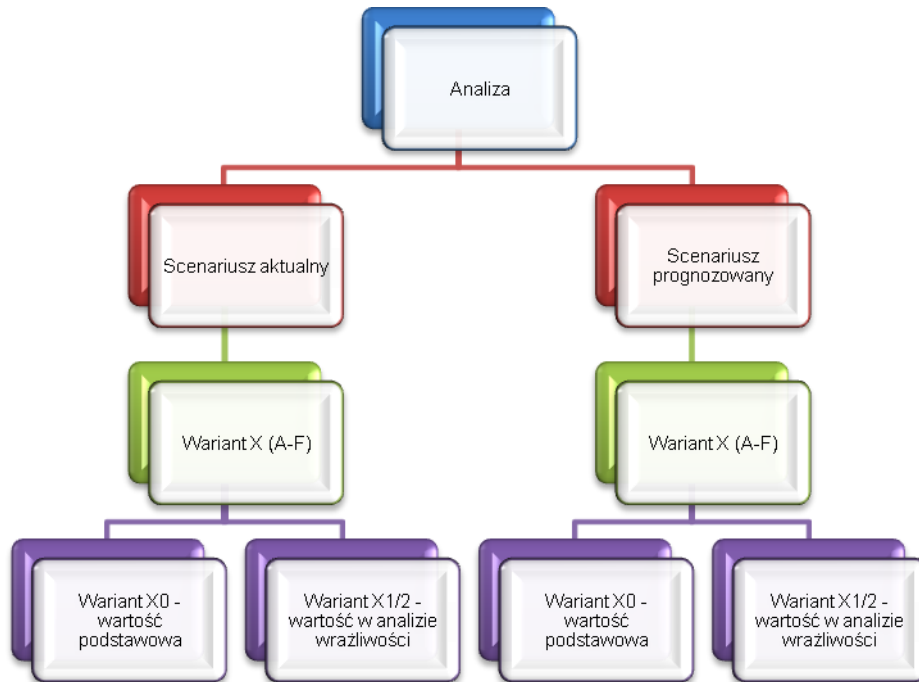
Dane uwzględnione w analizie mogą podlegać zmianom w zależności od różnych czynników i okoliczności, których nie sposób na obecnym etapie przewidzieć. Przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości zakładające zmienność następujących parametrów:

- liczby pacjentów z RZS objętych terapią biologiczną (wariant A),
- udziałów CZP (wariant B – scenariusz minimalny i maksymalny według wytycznych AOTM),
- udziałów ADA, ETA, INF w rynku leków anty-TNF $\alpha$  (wariant C),
- przerywania leczenia poszczególnymi lekami biologicznymi w kolejnych kwartałach analizy (wariant D),
- możliwości podawania ADA, ETA i CZP w domu przez pacjenta (wariant E),
- dawkowania INF oraz uwzględnienia kosztów związanych z niewykorzystaną częścią tego preparatu (wariant F).

Dla wariantu A i B obliczono prognozowane wydatki płatnika w sytuacji, gdy jeden parametr podlegał zmianie, przyjmując wartości minimalną (wariant minimalny), średnią (wariant podstawowy) lub maksymalną (wariant maksymalny), natomiast pozostałe zmienne przyjmowały wartości średnie.

W pozostałych wariantach sprawdzono jaki wpływ na wydatki płatnika ma postępowanie zgodnie z opcją wybraną spośród możliwych. W ten sposób oszacowano, jaki wpływ na zmianę wydatków płatnika może mieć niepewność w oszacowaniu poszczególnych zmiennych.

**Rysunek 1.**  
**Uproszczony schemat przeprowadzenia analizy**



Wyniki analizy wrażliwości zostały przedstawione w aneksie (rozdz. 12.4).

### 3. DANE ŹRÓDŁOWE UWZGLĘDNIONE W ANALIZIE

#### 3.1. Populacja docelowa

W analizie definicję populacji docelowej przyjęto na podstawie wskazań rejestracyjnych leków anty-TNF $\alpha$ , przy uwzględnieniu zapisów TPZ „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym” [10] oraz projektu programu lekowego dla CZP [1].

Kryteria włączenia do TPZ oraz PL obejmują chorych z RZS i MIZS, o przebiegu agresywnym, u których nastąpiło niepowodzenie w stosowaniu terapii co najmniej dwoma tradycyjnymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (DMARDs), w tym terapii metotreksatem. Stopień aktywności schorzenia określono jako DAS28 > 5,1. Dodatkowe kryteria włączenia do TPZ obejmują chorych z RZS z dominującym zajęciem kończyn dolnych, u których aktywność choroby wyrażona współczynnikiem DAS jest wyższa niż 3,7 oraz (niezależnie od wartości DAS28 i DAS) pacjentów z zapaleniem błony naczyniowej oka, postacią uogólnioną RZS (zespół Stilla), RZS powikłanym krieglobulinemią, z postacią skąpostawową rozszerzającą się i przetrwałą ponad 6 miesięcy mimo leczenia MTX. Zgodnie z zapisami TPZ objęci programem pacjenci spełniający dodatkowe kryteria włączenia stanowią kazuistyczne przypadki. Ponadto w charakterystykach poszczególnych leków anty-TNF $\alpha$  [12–16], za wskazanie do stosowania tych substancji wśród dorosłych pacjentów z RZS uznano wyłącznie odpowiednio wysoki stopień nasilenia choroby, bez wyróżnienia specyficznych postaci RZS.

W związku z powyższym przyjęto, że populację docelową analizy wpływu na budżet płatnika stanowią dorośli (w wieku 18 lat i powyżej) z RZS o agresywnym przebiegu choroby (DAS28 > 5,1) w przypadku niepowodzenia terapii przynajmniej dwoma tradycyjnymi lekami typu DMARD, w tym metotreksatem. Przy szacowaniu liczebności populacji docelowej dla CZP uwzględniono:

- chorobowość RZS,
- odsetek pacjentów z RZS leczonych MTX,
- odsetek pacjentów po niepowodzeniu leczenia co najmniej dwoma tradycyjnymi lekami DMARD, w tym MTX,
- stopień zaawansowania choroby,
- brak przeciwwskazań do leczenia biologicznego.

W celu odnalezienia powyższych danych przeszukano bazę Medline przez PubMed [28]. Następnie, na podstawie wyników zidentyfikowanych badań, otrzymano wartości parametrów potrzebnych do oszacowania liczebności populacji docelowej niniejszej analizy. Zestawienie uzyskanych wartości parametrów znajduje się w Tabeli 5, zaś szczegółowy opis ich szacowania przedstawiono w aneksie (rozd.12.1).

Po skompilowaniu powyższych parametrów z polskimi danymi demograficznymi, dla każdego z rozpatrywanych lat po kolei szacowano:

- liczbę chorych na RZS w Polsce,
- liczbę pacjentów leczonych MTX,
- liczbę pacjentów po niepowodzeniu leczenia MTX,
- liczbę pacjentów po niepowodzeniu leczenia drugim tradycyjnym DMARD,
- liczbę pacjentów bez przeciwwskazań do leczenia biologicznego,
- liczbę pacjentów o wysokiej aktywności choroby (DAS28 > 5,1).

W poniższej tabeli (Tabela 5) przedstawiono sposób szacowania liczebności populacji pacjentów w Polsce kwalifikujących się do leczenia biologicznego wraz z wartościami przyjętych parametrów (określonych według metodyki opisanej w rozdziale 12.1.).

**Tabela 5.**  
**Prognozowana liczebność populacji docelowej w latach 2013-2015**

Parametr	Wartość	Prognoza		
		2013	2014	2015
Populacja Polski w wieku 18 lat i powyżej	x	31 109 243	31 112 564	31 098 072
RZS	0,70%	216 888	216 911	216 810
Stosowanie metotreksatu	89%	193 030	193 050	192 961
Niepowodzenie leczenia metotreksatem	42,66%	82 347	82 355	82 317
Niepowodzenie leczenia drugim tradycyjnym DMARD	68,39%	56 317	56 323	56 297
Brak przeciwwskazań do leczenia biologicznego	89,27%	50 274	50 279	50 256
Wysoka aktywność choroby (DAS28 > 5,1)	50,63%	25 454	25 456	25 445

Powyższe wartości są jedynie danymi szacunkowymi. Ponadto każdy z parametrów, użytych do oszacowania liczby pacjentów w Polsce kwalifikujących się do leczenia biologicznego, charakteryzuje się dużą niepewnością. Uzyskane odsetki pochodzą z pojedynczych publikacji, bądź też są średnią z wyników badań, charakteryzujących się dużą rozbieżnością. Taki dobór parametrów powiększa możliwy do popełnienia błąd szacunkowy. Co więcej, do kalkulacji użyto niezależnie każdego z przyjętych odsetków. Następuje więc nakładanie się na siebie błędów każdego z przybliżeń. Ze względu na powyższe uwagi oraz fakt, że żadna z przyjętych wartości nie opiera się na danych z Polski uznano, że uzyskana w ten sposób liczba pacjentów kwalifikujących się do leczenia biologicznego nie odzwierciedla rzetelnie polskiej rzeczywistości. Z tego powodu tych danych nie uwzględniono przy szacowaniu liczebności populacji docelowej. Oparto się natomiast na danych z „Ewidencji pacjentów w terapii biologicznej RZS” [22]. Dane z tego rejestru pozwalają na określenie realnej liczby pacjentów z RZS leczonych biologicznie w Polsce.

### 3.2. Liczba pacjentów stosujących leki biologiczne w RZS w Polsce

Liczbę pacjentów stosujących leki biologiczne w RZS w Polsce wyznaczono na podstawie danych pochodzących z „Ewidencji pacjentów w terapii biologicznej RZS”, protokołów z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych” [29] oraz danych otrzymanych od Zamawiającego.

W okresie od kwietnia 2009 roku do listopada roku 2010 w ramach „Ewidencji pacjentów w terapii biologicznej RZS” przedstawiano comiesięczne raporty przedstawiające dane na temat liczby pacjentów objętych terapią lekami biologicznymi. W każdym sprawozdaniu zawarto skumulowane dane od początku istnienia ewidencji do chwili opublikowania danego raportu. Analiza danych zawartych w poszczególnych raportach pozwala stwierdzić znaczną dynamikę wzrostu liczby pacjentów w pierwszych miesiącach działania ewidencji oraz następującą stabilizację trendu w kolejnych miesiącach. Na tej podstawie można przypuszczać, iż dane zawarte w pierwszych raportach są obarczone błędami związanymi z wdrażaniem nowego systemu, co powoduje, iż mogą być niedoszacowane. Z tego względu w niniejszej analizie uwzględniono dane począwszy od września 2009 roku.

Ostatnie z dostępnych sprawozdań zostało opublikowane 25 listopada 2010 roku. W związku (między innymi) ze zmianą aplikacji komputerowej wykorzystywanej przy kwalifikacji i monitorowaniu leczenia pacjentów z RZS, MIZS i ZZSK (zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa), po tej dacie sprawozdania nie były publikowane. W protokole nr 25 „Z posiedzenia Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych” z dnia 24 lutego 2011 [29] zawarto dane przedstawiające liczbę pacjentów leczonych biologicznie w okresie od grudnia 2010 do stycznia 2011 roku. W kolejnych protokołach analogiczne dane nie były publikowane. W materiałach otrzymanych od Zamawiającego znajdują się dane dotyczące liczby pacjentów z RZS leczonych biologicznie w sierpniu 2011 roku.

Liczbę pacjentów objętych TPZ leczenia RZS w okresie od kwietnia 2009 r. do sierpnia 2011 r. (z pominięciem brakujących danych) przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 6).

**Tabela 6.**  
Liczba pacjentów z RZS stosujących leki biologiczne w Polsce

Data	Liczba pacjentów z RZS aktywnie leczonych lekami biologicznymi	Liczba pacjentów aktywnie leczonych lekami anti-TNF $\alpha$ (ADA, ETA, INF)	Liczba pacjentów leczonych rytuksymabem	Udziały rytuksymabu <sup>a</sup>
09.2009 [30]	780	606	174	22,34%
10.2009 [31]	928	729	199	21,43%
11.2009 [32]	1 124	889	235	20,95%
12.2009 [33]	1 148	903	245	21,31%
01.2010 [34]	1 200	943	257	21,40%
02.2010 [35]	1 236	972	264	21,34%

Data	Liczba pacjentów z RZS aktywnie leczonych lekami biologicznymi	Liczba pacjentów aktywnie leczonych lekami anti-TNF $\alpha$ (ADA, ETA, INF)	Liczba pacjentów leczonych rytuksymabem	Udziały rytuksymabu <sup>a</sup>
03.2010 [36]	1 269	992	277	21,79%
04.2010 [37]	1 292	1 013	279	21,63%
05.2010 [38]	1 294	1 013	281	21,73%
06.2010 [39]	1 377	1 077	300	21,76%
07.2010 [40]	1 360	1 065	295	21,71%
08.2010 [41]	1 379	1 090	289	20,92%
09.2010 [42]	1 413	1 126	287	20,33%
10.2010 [43]	1 423	1 138	285	20,05%
11.2010 [44]	1 489	1 199	290	19,49%
12.2010 [29]	1 506	bd	bd	-
01.2011 [29]	1 573	bd	bd	-
08.2011 <sup>b</sup>	2 044	1 518	526	25,73%

a) obliczenia własne, b) dane uzyskane od Zamawiającego

Na podstawie danych o liczbie pacjentów z RZS przyjmujących terapię biologiczną dokonano podziału pacjentów na leczonych lekami anti-TNF $\alpha$  oraz RTX. Na podstawie zawartych w powyższej tabeli danych, dotyczących udziałów RTX wśród pacjentów leczonych biologicznie, można stwierdzić względną stabilność tego parametru w kolejnych miesiącach. W związku z tym w analizie przyjęto założenie o stałym rozpowszechnieniu RTX równym najbardziej aktualnej posiadanej wartości. Zgodnie z danymi otrzymanymi od Zamawiającego, 25,73% pacjentów, spośród wszystkich otrzymujących w ramach TPZ leki biologiczne, w sierpniu 2011 roku było leczonych RTX. Najprawdopodobniej rozpowszechnienie RTX w kolejnych latach analizy ulegać będzie pewnym zmianom, których charakter jest trudny do przewidzenia. RTX został uwzględniony w niniejszej analizie wyłącznie w celu pokazania pełnego spektrum wydatków związanych z terapią biologiczną pacjentów z RZS i nie stanowi on w niniejszej analizie interwencji opcjonalnej dla CZP. Finansowanie TPZ ze środków publicznych, zgodnie z założeniem przyjętym w niniejszej analizie, nie będzie mieć wpływu na rozpowszechnienie RTX wśród pacjentów z RZS. W związku z powyższym przyjęcie założenia o stałym w czasie rozpowszechnieniu RTX nie ma wpływu na uzyskane w niniejszej analizie wyniki inkrementalne.

Na podstawie danych zawartych w powyższej tabeli, metodą regresji liniowej wyznaczono średnią, minimalną i maksymalną liczbę pacjentów leczonych lekami biologicznymi w kolejnych kwartałach analizy. Liczbę pacjentów z RZS objętych TPZ (stosujących leki anti-TNF $\alpha$  lub RTX) w kolejnych latach analizy wyznaczono jako średnią liczbę pacjentów z czterech kwartałów danego roku. Finalne wartości dotyczące liczby pacjentów leczonych w kolejnych latach analizy przedstawia Tabela 7.





Dla każdego z analizowanych preparatów na podstawie odpowiednich charakterystyk produktu leczniczego wyznaczono średnią dawkę i średnią liczbę dawek stosowanych u pacjenta w każdym kwartale terapii. Ze względu na podwyższoną częstotliwość podawania niektórych preparatów na początku terapii w obliczeniach wyróżniono pierwszy i kolejne kwartały leczenia. W ten sposób wyznaczono średnie kwartalne zużycie poszczególnych leków biologicznych przypadające na jednego pacjenta przebywającego na terapii danym lekiem.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]. Liczbę nowych pacjentów w danym czasie w sposób przybliżony można określić przez wyznaczenie różnicy pomiędzy liczbą leczonych pacjentów w analizowanym kwartale, a liczbą pacjentów leczonych w kwartale poprzedzającym. Jednakże przyjęcie takiego sposobu postępowania nie uwzględnia możliwości przerwania leczenia przez pacjentów, w związku z czym liczba nowych pacjentów może zostać zaniżona. W celu dokładniejszego wyznaczenia liczby pacjentów rozpoczynających leczenie w danym kwartale należy uwzględnić fakt, że część pacjentów leczonych w kwartale poprzednim może przerwać terapię z różnych powodów (brak odpowiedzi, działania niepożądane, itp.).

W związku z powyższym w analizie podstawowej przy wyznaczaniu liczby nowych pacjentów w kolejnych kwartałach posłużono się krzywymi czasu trwania terapii, które zaczerpnięto z analizy ekonomicznej, gdzie znajduje się szczegółowy opis sposobu ich uzyskania.

**Tabela 8.**  
**Oszacowane parametry rozkładu Weibulla dla czasu trwania terapii poszczególnymi lekami biologicznymi**

Lek	Parametr skali	Parametr kształtu
CZP	[Redacted]	[Redacted]

Lek	Parametr skali	Parametr kształtu
ADA	███	███
ETA	███	███
INF	███	███
RTX	███	███

Na podstawie powyższych danych wyznaczono odsetek pacjentów leczonych poszczególnymi lekami biologicznymi w danym kwartale, którzy będą kontynuowali leczenie w kolejnym kwartale. Z uwagi na brak informacji o początkowym rozkładzie pacjentów ze względu na czas trwania terapii dla ADA, ETA, INF, oraz RTX, w przypadku tych leków do analizy podstawowej przyjęto średni kwartalny odsetek pacjentów przerywających leczenie, wyznaczony na podstawie odpowiednich krzywych. Z uwagi na to, że wszyscy pacjenci stosujący CZP rozpoczynają leczenie w trakcie trwania niniejszej analizy, w przypadku tego leku możliwe było w analizie podstawowej przeprowadzenie obliczeń na podstawie dokładnych odsetków przerywania leczenia.

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono obliczenia przy założeniu dla każdego z uwzględnionych leków dokładnych odsetków przerywania leczenia wynikających z krzywych czasu trwania terapii tymi lekami (wariant D1 analizy wrażliwości). Takie postępowanie jest równoznaczne z przyjęciem założenia, że w przypadku ADA, ETA, INF oraz RTX pacjenci przebywający na terapii tymi lekami na początku niniejszej analizy nie byli wcześniej leczeni. Dodatkowo w wariancie D2 analizy wrażliwości bez uwzględnienia przerywania terapii ADA, ETA, INF oraz RTX, tzn. przyjęto, że liczba nowych pacjentów dla tych leków stanowi różnicę pacjentów aktywnie leczonych w kolejnych kwartałach analizy.

### 3.4. Rozpowszechnienie poszczególnych leków anti-TNF $\alpha$ wśród pacjentów z RZS przebywających na terapii tymi lekami

#### 3.4.1. Scenariusz aktualny

Na chwilę obecną w Polsce certolizumab pegol nie jest finansowany ze środków publicznych w leczeniu dorosłych pacjentów z RZS. Niemniej jednak istnieje możliwość zakupu CZP przez świadczeniodawców oraz potencjalne rozliczanie kosztów w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów. Z danych uzyskanych przez Zamawiającego dotyczących sprzedaży CZP, w Polsce w 2012 roku sprzedanych ██████████, zawierających 2 ampułkostrzykawki wielkości 200 mg każda. Takie opakowanie leku wystarcza na miesięczną terapię pacjenta z populacji docelowej.

Z uwagi na możliwość rozliczania terapii CZP w ramach Jednorodnych Grup Pacjenta oszacowano liczbę pacjentów leczonych CZP w 2012 roku. Do tego celu posłużono się danymi otrzymanymi od Zamawiającego. W poniższej tabeli (Tabela 9) zaprezentowano liczbę sprzedanych opakowań w sprzedaży szpitalnej CZP od stycznia do czerwca 2012 roku.

**Tabela 9.**  
**Liczba sprzedanych opakowań** [REDACTED]

Miesiąc					
Styczeń	Luty	Marzec	Kwiecień	Maj	Czerwiec
■	■	■	■	■	■

\*Opakowanie zawiera 2x200 mg substancji

Z uwagi na przewlekły charakter reumatoidalnego zapalenia stawów i, w konsekwencji, przewlekły charakter terapii CZP, wyżej przedstawione dane dotyczące sprzedaży opakowań CZP nie odzwierciedlają liczby różnych pacjentów leczonych w 2012 roku, a miesięczną liczbę pacjentów, którzy w danym momencie przyjmują terapię. Aktualnie zatem [REDACTED] pacjentów stosowało terapię CZP.

W scenariuszu aktualnym przyjęto założenie, że CZP nie będzie finansowany ze środków publicznych w kolejnych latach analizy. Ze względu na znikomą aktualną sprzedaż CZP w Polsce, w scenariuszu aktualnym założono, że lek ten nie jest stosowany przez pacjentów z populacji docelowej. Na podstawie rozważań opisanych szczegółowo w rozdziale 12.2.3 w analizie w kolejnych latach założono stałe udziały ADA, ETA i INF wśród pacjentów z populacji pacjentów z RZS stosujących terapię tymi lekami. Wyjściowe udziały poszczególnych leków anti-TNF $\alpha$  przyjęto jako średnią wartość tego parametru z ostatniego roku, dla którego posiadano dane sprzedażowe dostosowane do wskazania RZS. Zastosowanie powyższego podejścia uzasadnione jest dodatkowo faktem możliwych do zaistnienia zmian w rozpowszechnieniu leków biologicznych wśród pacjentów z RZS, w związku z wejściem w życie zapisów ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, których charakter jest trudny do przewidzenia. Przez zastosowanie stałych udziałów leków anti-TNF $\alpha$  wśród pacjentów z RZS w scenariuszu aktualnym analizy, zmiany w rozpowszechnieniu tych leków wynikające z założeń przyjętych w scenariuszu prognozowanym analizy wynikają wyłącznie z objęcia finansowaniem ze środków publicznych CZP. Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości przeprowadzono obliczenia z uwzględnieniem opcjonalnego postępowania przy wyznaczaniu aktualnych udziałów w rynku leków anti-TNF $\alpha$  (wariant C analizy wrażliwości).

W wariantcie C1 przedstawiono obliczenia przy założeniu stałego rozpowszechnienia leków anti-TNF $\alpha$  w kolejnych latach analizy, uzyskanego na podstawie uzyskanych od Zamawiającego danych na temat udziałów tych leków wśród pacjentów z RZS w terapii biologicznej w Polsce z sierpnia 2011 roku. Zgodnie z informacjami uzyskanymi od Zamawiającego dane, które posłużyły do wyznaczenia powyższych udziałów zaczerpnięto z polskiego rejestru pacjentów z RZS przebywających w tym czasie na terapii biologicznej. Dodatkowo w wariantcie C2 analizy wrażliwości do obliczeń zastosowano udziały leków w latach 2013-2015 oszacowane na podstawie regresji liniowej zastosowanej do danych sprzedażowych dostosowanych do wskazania z ostatnich 12 miesięcy, dla których dane te były dostępne (od grudnia 2010 do listopada 2011). Szczegółowy sposób wyznaczenia rozpowszechnienia leków anti-TNF $\alpha$  w scenariuszu aktualnym analizy został opisany w rozdziale 12.2.3.

Na podstawie wyznaczonych dla scenariusza aktualnego analizy udziałów poszczególnych preparatów w rynku leków biologicznych oraz liczby pacjentów z RZS, którzy w kolejnych latach są leczeni w ramach TPZ, uzyskano podział pacjentów na stosujących poszczególne leki anti-TNF $\alpha$ . W poniższej tabeli przedstawiono uzyskane rozpowszechnienie leków anti-TNF $\alpha$  wśród pacjentów z RZS w Polsce, objętych TPZ w scenariuszu aktualnym niniejszej analizy. (Tabela 10)

**Tabela 10.**  
Prognozowane rozpowszechnienie leków anti-TNF $\alpha$  w populacji pacjentów z RZS stosujących te leki (analiza podstawowa, scenariusz aktualny)

Lek	2013 <sup>a</sup>	2014 <sup>a</sup>	2015 <sup>a</sup>
<b>Rozpowszechnienie leków anti-TNF<math>\alpha</math></b>			
ADA	██████	██████	██████
ETA	██████	██████	██████
INF	██████	██████	██████
<b>Liczba pacjentów stosujących leki anti-TNF<math>\alpha</math></b>			
ADA	██	██	██
ETA	██	██	██
INF	██	██	██

a) liczba pacjentów przyjmujących poszczególne leki jest inna w każdym kwartale danego roku, w tabeli przedstawiono średnie wartości w kolejnych latach

### 3.4.2. Scenariusz prognozowany

W scenariuszu prognozowanym przyjęto założenie, że CZP będzie finansowany ze środków publicznych począwszy od początku 2013 roku.

Zgodnie z metodyką opisaną w sposób szczegółowy w rozdziale 12.2.4 uzyskano trzy różne prognozy dla rozpowszechnienia CZP: dwie na podstawie zagranicznych danych dotyczących sprzedaży CZP w wybranych państwach europejskich, w których stosowanie tego leku w RZS jest w całości finansowane ze środków publicznych oraz jedną na podstawie dynamiki wzrostu udziałów ADA wśród pacjentów z RZS w Polsce po wprowadzeniu tego leku do TPZ przy uwzględnieniu aktualnej dostępności leków biologicznych w Polsce.

W obliczeniach dotyczących prognozy rozpowszechnienia CZP wykorzystano dane sprzedażowe ██████████. W państwach tych w tym samym momencie co CZP na rynku leków anti-TNF $\alpha$  pojawił się ████████, co miało najpewniej decydujący wpływ na uzyskane tam rozpowszechnienie CZP. Zasadne wydaje się zatem stwierdzenie, że udziały CZP w rynku leków anti-TNF $\alpha$  w Polsce, po uzyskaniu przez ten lek finansowania ze środków publicznych w ramach TPZ leczenia RZS (bez jednoczesnego wprowadzenia na rynek ████████) będą wyższe od rozpowszechnienia CZP w innych państwach wynikającego z analizy danych sprzedażowych. Jednocześnie można się spodziewać, że udziały te nie będą tak wysokie jak rozpowszechnienie prognozowane na podstawie łącznej sprzedaży wprowadzanych jednocześnie na rynki zagraniczne CZP i ████████. Z uwagi na powyższe stwierdzenia w analizie finansowej przyjęto, że prognozy rozpowszechnienia CZP uzyskane

na podstawie zagranicznych danych sprzedażowych stanowią odpowiednio minimalne i maksymalne możliwe do osiągnięcia udziały CZP w polskim rynku leków anti-TNF $\alpha$ .

Należy zwrócić uwagę, że prognoza rozpowszechnienia CZP otrzymana na podstawie danych dotyczących sprzedaży ADA na rynku polskim plasuje się pośrodku udziałów przewidywanych na podstawie zagranicznych danych sprzedażowych. Z uwagi na to oraz ze względu na fakt, iż prognoza ta została przeprowadzona w oparciu o polskie dane sprzedażowe, uznano ją za odpowiednią do zastosowania w podstawowych obliczeniach analizy finansowej.

Na wartości rozpowszechnienia adalimumabu w kolejnych latach istotnie wpływał fakt, która terapia w danym okresie posiadała status terapii inicjującej. Adalimumab był terapią inicjującą od lipca do grudnia 2010 roku, co znacznie zwiększyło jego rozpowszechnienie w tym okresie. Ma to wpływ na wartość rozpowszechnienia certolizumabu przyjmowanego w ostatnim roku analizy (w obliczeniach dotyczy ostatniego kwartału uwzględnianego w analizie). Z tego względu w ramach analizy wrażliwości przeprowadzono obliczenia przy alternatywnym sposobie naliczenia rozpowszechnienia CZP w ostatnim roku analizy – to jest, przy uwzględnieniu w ostatnim kwartale wartości rozpowszechnienia wyznaczonej z trendu z okresu poprzedzającego. Szczegółowe dane uwzględnione w analizie z podziałem na poszczególne kwartały przedstawiono w pliku obliczeniowym analizy w zakładce „Prevalence”.

W poniższej tabeli zestawiono finalne parametry dotyczące rozpowszechnienia CZP w rynku leków anti-TNF $\alpha$  wykorzystane w analizie. Szczegółowe uzasadnienie przyjętych założeń przedstawiono w rozdziale 12.2.4.

**Tabela 11.**  
**Rozpowszechnienie CZP w rynku leków anti-TNF $\alpha$**

Wariant analizy	Rok		
	2013	2014	2015
Wariant podstawowy	■	■	■
Wariant minimalny	■	■	■
Wariant maksymalny	■	■	■
Wariant alternatywny	■	■	■

W analizie przyjęto, że po uzyskaniu przez CZP finansowania ze środków publicznych w Polsce, lek ten będzie zastępował dostępne aktualnie na rynku opcjonalne leki anti-TNF $\alpha$ . Założono stopień zastępowania poszczególnych preparatów przez CZP w sposób proporcjonalny do ich szacowanego rozpowszechnienia w przypadku braku refundacji CZP. W wyniku takiego postępowania wyznaczono udziały poszczególnych preparatów w rynku leków anti-TNF $\alpha$  stosowanych w RZS. Po kompilacji wspomnianych udziałów z liczbą pacjentów z RZS, którzy w kolejnych latach są leczeni biologicznie, uzyskano podział pacjentów na stosujących poszczególne leki uwzględnione w analizie. W poniższej tabeli przedstawiono uzyskane rozpowszechnienie leków anti-TNF $\alpha$  wśród pacjentów z RZS w scenariuszu prognozowanym niniejszej analizy.

Tabela 12.

Prognozowane rozpowszechnienie leków anti-TNF $\alpha$  w populacji pacjentów z RZS stosujących te leki (analiza podstawowa, scenariusz prognozowany)

Lek	2013 <sup>a</sup>	2014 <sup>a</sup>	2015 <sup>a</sup>
<b>Rozpowszechnienie leków anti-TNF<math>\alpha</math></b>			
CZP	■	■	■
ADA	■	■	■
ETA	■	■	■
INF	■	■	■
<b>Liczba pacjentów stosujących leki anti-TNF<math>\alpha</math></b>			
CZP	■	■	■
ADA	■	■	■
ETA	■	■	■
INF	■	■	■

a) liczba pacjentów przyjmujących poszczególne leki jest inna w każdym kwartale danego roku, w tabeli przedstawiono średnie wartości w kolejnych latach

W analizie wrażliwości przeprowadzono obliczenia uwzględniające minimalne i maksymalne rozpowszechnienie CZP, uzyskane zgodnie z metodyką opisaną szczegółowo w rozdz. 12.2.4. Oszacowane rozpowszechnienie CZP wśród pacjentów z RZS stosujących leki anti-TNF $\alpha$  uwzględnione w ramach w ramach analizy wrażliwości przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 13).

Tabela 13.

Prognozowane rozpowszechnienie leków anti-TNF $\alpha$  w populacji pacjentów z RZS stosujących te leki (analiza wrażliwości, scenariusz prognozowany)

Lek	2013 <sup>a</sup>	2014 <sup>a</sup>	2015 <sup>a</sup>
<b>Wariant minimalny (B1)</b>			
CZP	■	■	■
ADA	■	■	■
ETA	■	■	■
INF	■	■	■
<b>Wariant maksymalny (B2)</b>			
CZP	■	■	■
ADA	■	■	■
ETA	■	■	■
INF	■	■	■
<b>Wariant alternatywny (B3)</b>			
CZP	■	■	■
ADA	■	■	■
ETA	■	■	■
INF	■	■	■

a) liczba pacjentów przyjmujących poszczególne leki jest inna w każdym kwartale danego roku, w tabeli przedstawiono średnie wartości w kolejnych latach

### 3.5. Dawkowanie leków

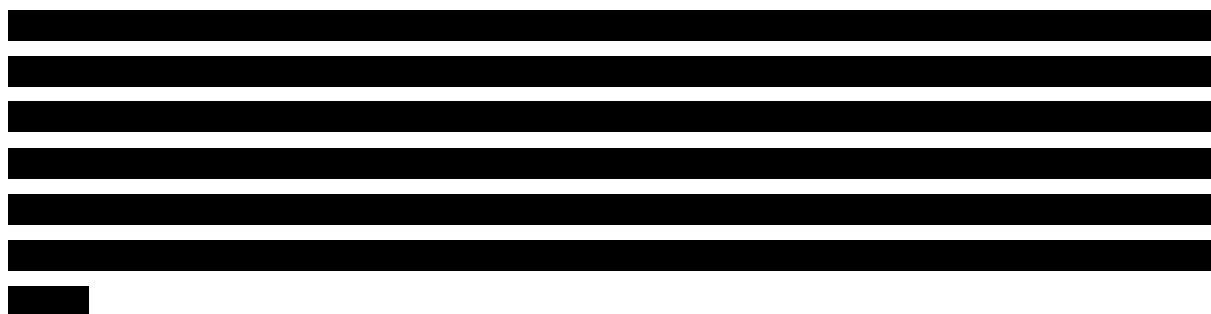
#### 3.5.1. Certolizumab pegol

Zalecana dawka początkowa produktu Cimzia® (CZP) u dorosłych pacjentów z RZS wynosi 400 mg (podane w 2 dawkach po 200 mg) podskórnie w okolicę brzucha lub uda w 0., 2. i 4. tygodniu terapii. Następnie stosuje się dawkę podtrzymującą 200 mg co drugi tydzień [13].

W analizie podstawowej przyjęto, że CZP podawany jest początkowo w dawce 400 mg (w tygodniach 0., 2. i 4.), a następnie w dawce 200 mg, co dwa tygodnie.

Tabela 14.  
Schemat dawkowania certolizumabu pegol

Charakterystyka		Schemat dawkowania
CZP	dawka jednorazowa	początkowo 400 mg (3 dawki), następnie 200 mg
	częstość podania	co 2 tygodnie
	droga podania	podskórnie



#### 3.5.2. Adalimumab

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Humira® (ADA) [12] zalecana dawka adalimumabu u dorosłych pacjentów z RZS wynosi 40 mg podawana podskórnie, co drugi tydzień. Dawkowanie to jest zgodne z wymogami zawartymi w obowiązującym TPZ leczenia RZS [10].

Tabela 15.  
Schemat dawkowania adalimumabu

Charakterystyka		Schemat dawkowania
ADA	dawka jednorazowa	40 mg
	częstość podania	co 2 tygodnie
	droga podania	podskórnie

### 3.5.3. Etanercept

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego [14] produkt Enbrel® (ETA) u dorosłych z RZS może być podawany w dawce 50 mg na tydzień lub 25 mg dwa razy w tygodniu.

**Tabela 16.**  
Schemat dawkowania etanerceptu

Charakterystyka	Schemat dawkowania	
	ETA	dawka jednorazowa
	częstość podania	1 raz w tygodniu 2 razy w tygodniu
	droga podania	podskórnie

Na podstawie opisanych powyżej schematów dawkowania na potrzeby niniejszej analizy wyznaczono dawki leku (50 mg i 25 mg) oraz liczby dawek przyjmowanych przez pacjenta przebywającego na terapii ETA w pierwszym i kolejnych kwartałach terapii (13 i 26 dawek) zastosowane w niniejszej analizie.

### 3.5.4. Infliksymab

Zalecana dawka produktu Remicade® (INF) u dorosłych pacjentów z RZS wynosi 3 mg/kg masy ciała pacjenta, podawane w infuzji dożylniej trwającej ponad 2 godziny. Po 2. i 6. tygodniu od pierwszego podania należy podać kolejne infuzje w dawce 3 mg/kg masy ciała, a następnie powtarzać infuzje co 8 tygodni. [10, 15]

Produkt Remicade® aktualnie jest dostępny w postaci fiolek zawierających 100 mg INF [15]. Z uwagi na opisany sposób dawkowania, w którym wielkość dawki uzależniona jest od masy ciała pacjenta, w przeważającej większości przypadków stosowania INF część leku nie jest wykorzystana. Koszt utylizacji niewykorzystanej części leku ponoszony jest przez świadczeniodawców. Zgodnie z zapisami obowiązującego TPZ ta kategoria kosztowa powinna być uwzględniana w szacowaniu kosztocłonności technologii medycznej z punktu widzenia płatnika publicznego. W analizie podstawowej przyjęto wobec tego, że INF podawany jest w dawce 3 mg/kg masy ciała pacjenta oraz



uwzględniono koszty ponoszone w związku z utylizacją niewykorzystanej części leku (tj. dawka INF z uwzględnieniem wastage).

W analizie wrażliwości uwzględniono podawanie INF w dawce 3 mg/kg masy ciała pacjenta bez uwzględnienia niewykorzystanej części leku w szacowaniu kosztów terapii (wariant F1).

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Remicade® [15] wielkość dawki INF może zostać zwiększona w sytuacji, gdy odpowiedź na leczenie nie jest adekwatna lub gdy po kolejnych dawkach odpowiedź na lek zanika. Zgromadzone w polskim środowisku reumatologów dane dotyczące stosowanego u chorych z RZS leczenia, świadczą, iż podawanie dawki preparatu Remicade® innej niż zalecane 3 mg/kg masy ciała jest częstą praktyką w polskich szpitalach [23]. W maju i czerwcu 2009 roku przeprowadzono badanie populacyjne w 13 polskich ośrodkach reumatologicznych. Badaną populację stanowiło 291 chorych na reumatoidalne zapalenie stawów, z czego 106 leczonych było infliksymabem. Z badania wynika, że ponad połowa pacjentów (54%) leczonych INF otrzymywało dawkę większą niż zalecane 3 mg/kg masy ciała. Średnią stosowaną dawką INF było 3,08 mg/kg masy ciała. Pozyskane informacje uwzględniono w analizie wrażliwości (wariant F2).

**Tabela 17.**  
**Schemat dawkowania infliksymabu**

Charakterystyka		Schemat dawkowania		
INF	<b>dawka jednorazowa</b>	3 mg/kg masy ciała z uwzględnieniem wastage	realna dawka leku w warunkach polskich (średnio 3,08 mg/kg masy ciała)	3 mg/kg masy ciała bez uwzględnienia wastage
	<b>częstość podania</b>	0. 2. i 6. tydzień, a następnie co 8 tygodni		
	<b>droga podania</b>	wlew dożylny		

### 3.5.5. Rytuksymab

Zalecana jednorazowa dawka produktu MabThera® (RTX) zgodnie z treścią TPZ leczenia pacjentów z RZS i MIZS oraz charakterystyki produktu leczniczego wynosi 1000 mg i podawana jest we wlewach dożylnych w tygodniach 0. i 2. Kolejny cykl leczenia może nastąpić nie wcześniej niż po ocenie efektywności terapii po 6 miesiącach od rozpoczęcia leczenia [10, 16]

**Tabela 18.**  
**Schemat dawkowania rytuksymabu**

Charakterystyka		Schemat dawkowania
RTX	<b>dawka jednorazowa</b>	1000 mg

Charakterystyka		Schemat dawkowania
	częstość podania	0. i 2. tydzień, kolejna dawka nie wcześniej niż po ocenie efektywności po 6 miesiącach
	droga podania	wlew dożylny

Zgodnie ze schematem postępowania w trakcie terapii RTX maksymalnie w ciągu roku pacjent może otrzymać 4 dawki leku o wielkości 1000 mg. W związku z tym w niniejszej analizie przyjęto konserwatywne założenie, że każdy pacjent leczony RTX otrzymuje w ciągu roku 4 dawki leku, czyli 1 dawkę na każdy kwartał leczenia. Z powodów obliczeniowych przyjęcie w każdym kwartale analizy identycznej średniej liczby dawek dla RTX prowadzi do przesunięcia w czasie kosztów związanych ze stosowaniem tego leku. Dotyczy to jednak zarówno scenariusza aktualnego jak i prognozowanego, w związku z tym nie powinno mieć wpływu na jakościowe wyniki analizy.

### 3.5.6. Leczenie dodatkowe

Zgodnie z zapisami TPZ leczenia pacjentów z RZS i MIZS oraz stosownych charakterystyk produktów leczniczych, w trakcie terapii lekami biologicznymi wymagane jest równoczesne podawanie metotreksatu. Adalimumab, etanercept oraz certolizumab pegol można stosować również jako monoterapię, jeśli metotreksat jest źle tolerowany lub gdy dalsze leczenie metotreksatem jest niewskazane. W przypadku infliksymabu oraz rytuksymabu przeciwwskazania do stosowania metotreksatu wykluczają możliwość podjęcia terapii biologicznej. [10, 12–16]

Zgodnie z charakterystykami produktów leczniczych w trakcie terapii lekami biologicznymi można kontynuować stosowanie innych niż metotreksat tradycyjnych leków modyfikujących przebieg choroby (DMARD), jednak należy zoptymalizować ich stosowanie. Wśród badań klinicznych uwzględnionych w przeprowadzonym w 2011 roku przeglądzie systematycznym [2] odnaleziono jedynie dwie publikacje uwzględniające, równoczesne z terapią lekiem anty-TNF $\alpha$ , stosowanie innych niż metotreksat tradycyjnych leków DMARD (w tym w jednym nie sprecyzowano rodzaju stosowanych substancji [45], w jednym stosowaną substancją była sulfasalazyna [46]). Nie odnaleziono innych doniesień naukowych pozwalających na określenie wpływu terapii skojarzonej leku biologicznego z tradycyjnym lekiem DMARD na uzyskiwaną skuteczność oraz bezpieczeństwo. Z powyższych powodów jedynym uwzględnionym w analizie leczeniem dodatkowym w terapii lekami biologicznymi jest metotreksat.

Nie odnaleziono jednoznacznych zaleceń dotyczących wielkości dawki metotreksatu stosowanej w terapii skojarzonej z lekiem biologicznym. Zgodnie z opinią specjalisty z dziedziny reumatologii dawka metotreksatu określana jest dla każdego pacjenta z RZS indywidualnie, w zależności od uzyskiwanej odpowiedzi na leczenie. Jeśli chory uzyskuje odpowiedź przy danej dawce leku, nie jest ona zmieniana. W przeciwnym przypadku, zwiększa się dawkę do optymalnej wielkości 20-25 mg. Różnorodność możliwych sposobów podania MTX (doustnie, w formie iniekcji podskórnej lub domięśniowej) dodatkowo utrudnia szacowanie średniej dawki metotreksatu u chorych z RZS

leczonych biologicznie. Brak uregulowań dotyczących sposobu stosowania metotreksatu powoduje znaczne trudności szacunkowe. Na potrzeby przeprowadzanych obliczeń wielkość dawki MTX została określona w oparciu o zdefiniowaną dawkę dobową (DDD) [25]. Założono ponadto, zgodnie z opinią eksperta, iż metotreksat w terapii skojarzonej z lekami biologicznymi podawany jest w formie doustnej. Możliwy błąd, powstały na skutek przyjętego uproszczenia, jest zaniedbywalny, ze względu na znikomy - w odniesieniu do kosztów leków biologicznych - koszt metotreksatu.

Tabela 19.  
Charakterystyka interwencji dla leczenia metotreksatem

Charakterystyka		Schemat dawkowania
Metotreksat	dawka jednorazowa	7 DDD (17,5 mg)
	częstość podania	raz w tygodniu
	droga podania	doustnie

### 3.6. Dane dotyczące kosztów leczenia

#### 3.6.1. Ceny leków biologicznych

Aktualnie (stan na lipiec 2012 roku) leki dostępne w ramach programu lekowego do RZS są finansowane w ramach obrebných grup limitowych, dlatego w niniejszej analizie założono finansowanie certolizumabu pegol również w ramach odrębnej grupy limitowej, a zatem sam wyznacza limit finansowania.

Cenę opakowania CZP (w postaci ceny zbytu netto) zawierającego dwie ampułkostrzykawkę (2x200 mg substancji) uzyskano od Zamawiającego. Cenę zbytu netto za opakowanie zastosowano do wyznaczenia ceny hurtowej brutto przy uwzględnieniu zapisów ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [17]. Zgodnie ze wspomnianą ustawą marża hurtowa wynosić będzie 6% w 2013 roku oraz 5% w latach 2014 i 2015 oraz będzie ona naliczana z dołu. W niniejszej analizie marża hurtowa naliczana jest zgodnie z opisanymi powyżej zasadami. Ze względu na zakładany sposób finansowania (TPZ), uzyskanej ceny nie przekształcono w cenę detaliczną brutto.

Poniżej (Tabela 20) przedstawiono dokładny sposób wyznaczenia ceny CZP.

Tabela 20.  
Cena CZP uwzględniona w analizie

Nazwa substancji, wielkość opakowania	Cena ex-factory opakowania	Stawka podatku VAT	Marża hurtowa		Cena hurtowa brutto opakowania		Cena hurtowa brutto 1 mg CZP	
			2013	2014-15	2013	2014-15	2013	2014-15
CZP, 2x200 mg	■	■	■	■	■	■	■	■

Genę 1 mg ADA, ETA i INF oraz RTX w lecznictwie zamkniętym uzyskano z zarządzenia Nr 10/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 15 lutego 2012 r (załącznik nr 2 Katalog substancji czynnych stosowanych w terapeutycznych programach zdrowotnych). Ceny zawarte we wspomnianym katalogu, z uwagi na to, że został on opublikowany w 2012 roku, zgodnie z ustawą z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, powinny zawierać marżę hurtową w wysokości 7%. W związku z tym, z uwagi na zmianę wysokości marży hurtowej w kolejnych latach niniejszej analizy, wyznaczono cenę zbytu brutto 1 mg poszczególnych substancji i naliczono wysokość marży hurtowej zgodnie z zasadami określonymi we wspomnianej ustawie. (Tabela 21)

**Tabela 21.**  
Ceny ADA, ETA, INF i RTX uwzględnione w analizie podstawowej

Kod procedury	Nazwa procedury	Liczba punktów NFZ	Cena 1 punktu NFZ	Koszt NFZ za mg – katalog NFZ	Cena zbytu brutto	Koszt NFZ za mg – analiza BIA	
						2013	2014-15
5.08.04.0000199	Adalimumab - INJ - 1 mg	5,1875	10,00 zł	51,88 zł	48,49 zł	51,39 zł	50,91 zł
5.08.04.0000159	Etanerceptum - INJ - 1 mg	2,0110		20,11 zł	18,79 zł	19,92 zł	19,73 zł
5.08.04.0000165	Infliksymabum - INJ - 1 mg	2,1138		21,14 zł	19,76 zł	20,94 zł	20,74 zł
5.08.04.0000165	Rituximabum - INJ - 1 mg	1,0595		10,60 zł	9,91 zł	10,50 zł	10,40 zł

Ceny poszczególnych leków biologicznych zastosowane w obliczeniach przeprowadzonej analizy ekonomicznej [24] odpowiadają cenom uwzględnionym w obliczeniach niniejszej analizy w dwóch ostatnich latach.

### 3.6.2. Koszty podania leków

Podanie CZP, ADA i ETA, odbywa się w trybie ambulatoryjnym (kod: 5.08.06.0000004), natomiast podanie INF i RTX w trybie jednodniowej hospitalizacji (kod: 5.08.06.0000003). Częstotliwość podawania poszczególnych leków opisano szczegółowo w rozdziale 3.5.

Zasady wyceny poszczególnych świadczeń przedstawiono w Tabeli 22.

**Tabela 22.**  
**Koszty podania leków**

Kod procedury	Nazwa procedury	Liczba punktów NFZ	Cena	Cena świadczenia
5.08.06.0000004	Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	2,00	51,00 zł	102,00 zł
5.08.06.0000003	Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	9,00		459,00 zł

Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości (wariant E) uwzględniono fakt, iż zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego dla CZP, ADA oraz ETA [12–14], podanie leku może odbywać się przez pacjenta w domu, w związku z czym płatnik publiczny nie ponosi kosztów podania wymienionych preparatów.

### 3.6.3. Koszty metotreksatu

Dawka metotreksatu została określona w analizie w oparciu o zdefiniowaną dawkę dobową (DDD). Zgodnie z danymi WHO 1 DDD dla metotreksatu wynosi 2,5 mg.

W analizie założono podawanie metotreksatu u pacjentów z RZS w formie doustnej. Obecnie w Polsce ze środków publicznych finansowane są 2 preparaty zawierające metotreksat jako substancję czynną. Oba podawane są w formie doustnej. Koszt płatnika, wielkość opakowania oraz wielkość pojedynczej dawki leku określono na podstawie odpowiedniego obwieszczenia Ministra Zdrowia [26].

Koszt 1 DDD metotreksatu określono jako średnią arytmetyczną kosztów 1 DDD dla uwzględnionych preparatów metotreksatu. Zestawienie uwzględnionych preparatów oraz uwzględniony w analizie koszt 1 DDD metotreksatu przedstawiono w Tabeli 23.

**Tabela 23.**  
**Koszt metotreksatu uwzględniony w analizie**

Nazwa preparatu	Wielkość opakowania	Dawka w opakowaniu	Koszt opakowania (NFZ)	Liczba DDD w opakowaniu	Cena 1 DDD (NFZ)
Trexan®	100 tabl.	0,01 g	86,54 zł	400	0,11 zł
Trexan®	100 tabl.	2,5 mg	22,29 zł	100	0,12 zł
Średni koszt 1 DDD metotreksatu (NFZ)	-	-	-	-	0,11 zł

### 3.6.4. Koszty monitorowania terapii

Roczny koszt związany z monitorowaniem terapii lekami biologicznymi uzyskano na podstawie procedury diagnostyki w TPZ leczenia RZS i MIZS (kod: 5.08.06.0000063). Zasady wyceny poszczególnych świadczeń przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 24). W analizie koszty

monitorowania terapii naliczano w każdym kwartale leczenia z powodu postaci wyceny procedury medycznej (koszty roczne).

**Tabela 24.**  
**Koszty monitorowania terapii**

Kod procedury	Nazwa procedury	Liczba punktów NFZ	Koszt punktu NFZ	Koszt świadczenia
5.08.06.0000063	Diagnostyka w programie leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym	14,40	51,00 zł	734,40 zł

### 3.6.5. Koszty kwalifikacji do terapii

Koszt kwalifikacji do terapii lekami biologicznymi uzyskano na podstawie procedury kwalifikacji i weryfikacji leczenia pacjentów z RZS i MIZS w TPZ leczenia RZS (kod: 5.08.06.0000006). Zasady wyceny poszczególnych świadczeń przedstawiono w Tabeli 25.

**Tabela 25.**  
**Koszty kwalifikacji do leczenia biologicznego**

Kod procedury	Nazwa procedury	Liczba punktów NFZ	Koszt punktu NFZ	Koszt świadczenia
5.08.06.0000006	Kwalifikacja i weryfikacja leczenia biologicznego w programie leczenia RZS i MIZS	6,25	51,00 zł	318,75 zł

### 3.6.6. Koszty medyczne niezwiązane z leczeniem biologicznym

Koszty medyczne niezwiązane z leczeniem biologicznym zostały określone w niniejszej analizie w oparciu o uzyskane dane z analizy ekonomicznej [24], w której wyznaczono je na podstawie zależności ich wielkości od osiągniętej wartości HAQ, podanej w pracy Kaczor 2007 [19]. Ze względu na to, że wartość wskaźnika HAQ u pacjenta w bezpośredni sposób zależy od terapii, na jakiej się on znajduje, w ramach przeprowadzonej analizy ekonomicznej wyznaczono średnią kwartalną wartość kosztów medycznych niezwiązanych z leczeniem biologicznym przypadających na jednego pacjenta w zależności od przyjmowanego leczenia. Uwzględnione w niniejszej analizie wartości kosztów medycznych niezwiązanych z leczeniem biologicznym przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 26.**  
**Roczne koszty medyczne niezwiązane z leczeniem biologicznym**

Lek przyjmowany przez pacjenta	CZP	ETA	ADA	INF	RTX
Wartość kosztów	██████	██████	██████	██████	██████

## 4. WYNIKI ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET

### 4.1. Scenariusz aktualny

Założenie dotyczące uwzględnienia bądź nieuwzględnienia umowy podziału ryzyka w niniejszej analizie nie wpływa na wyniki scenariusza aktualnego, dlatego nie prezentowano oddzielnie wyników scenariusza aktualnego dla obu wariantów.

Oszacowana liczebność populacji docelowej wynosi około [REDACTED] pacjentów w pierwszym roku analizy i stopniowo wzrasta do ok. [REDACTED] pacjentów po trzech latach.

Prognozowana liczba pacjentów w populacji docelowej leczona poszczególnymi lekami biologicznymi w scenariuszu aktualnym została przedstawiona w poniższej tabeli (Tabela 27).

Tabela 27.  
Liczba pacjentów leczonych poszczególnymi lekami w latach 2013 – 2015 (scenariusz aktualny)

Leki	2013	2014	2015
ADA	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
ETA	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
INF	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
RTX	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Populacja docelowa	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Łączne wydatki płatnika publicznego związane z leczeniem RZS w ramach TPZ w populacji docelowej wyniosą w [REDACTED] i będą systematycznie [REDACTED] w 2015 roku. (Tabela 28) Szczegółowe wyniki z podziałem na poszczególne leki biologiczne przedstawiono w aneksie (rozd. 12.2).

Tabela 28.  
Wydatki płatnika w latach 2013 – 2015 (scenariusz aktualny)

Kategoria	2013	2014	2015
Koszty leków	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty podawania leków	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty monitorowania terapii	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty kwalifikacji	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt MTX	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty medyczne niezwiązane z terapią lekami biologicznymi	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Wydatki łączne	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

## 4.2. Scenariusz prognozowany

### 4.2.1. Populacja docelowa

W scenariuszu prognozowanym założono finansowanie CZP ze środków publicznych w leczeniu RZS zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi na takich samych zasadach, jak w przypadku pozostałych leków biologicznych.

Oszacowana liczebność populacji docelowej w pierwszym roku analizy wynosi około [REDACTED] pacjentów i wzrasta co roku o stałą liczbę do około [REDACTED] pacjentów po trzech latach.

[REDACTED]

Tabela 29.  
Liczba pacjentów leczonych poszczególnymi lekami w latach 2013 – 2015 (scenariusz prognozowany)

Leki	2013	2014	2015
CZP	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
ADA	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
ETA	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
INF	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
RTX	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Populacja docelowa	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



Tabela 30.  
Wydatki płatnika w latach 2013 – 2015 ( [REDACTED] )

Kategoria	2013	2014	2015
<b>Wydatki związane z certolizumabem</b>			
Koszty leków	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty podawania leków	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty monitorowania terapii	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty kwalifikacji	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt MTX	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty medyczne niezwiązane z terapią lekami biologicznymi	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Wydatki łączne	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Wydatki całkowite</b>			
Koszty leków	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty podawania leków	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty monitorowania terapii	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty kwalifikacji	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt MTX	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty medyczne niezwiązane z terapią lekami biologicznymi	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Wydatki łączne	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wydatki płatnika w latach 2013 – 2015 ( [REDACTED] )

Kategoria	2013	2014	2015
<b>Wydatki związane z certolizumabem</b>			
Koszty leków	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty podawania leków	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Kategoria	2013	2014	2015
Koszty monitorowania terapii			
Koszty kwalifikacji			
Koszt MTX			
Koszty medyczne niezwiązane z terapią lekami biologicznymi			
Wydatki łączne			
<b>Wydatki całkowite</b>			
Koszty leków			
Koszty podawania leków			
Koszty monitorowania terapii			
Koszty kwalifikacji			
Koszt MTX			
Koszty medyczne niezwiązane z terapią lekami biologicznymi			
Wydatki łączne			

#### 4.3. Wydatki inkrementalne

[Redacted]

[Redacted]

Tabela 32. Wydatki inkrementalne płatnika pomiędzy przyjętym scenariuszem prognozowanym a aktualnym w latach 2013 – 2015

Kategoria	2013	2014	2015
Koszty leków			
Koszty podawania leków			
Koszty monitorowania terapii			
Koszty kwalifikacji			
Koszt MTX			
Koszty medyczne niezwiązane z terapią lekami biologicznymi			
Wydatki łączne			

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 33.

Wydatki inkrementalne płatnika pomiędzy przyjętym scenariuszem prognozowanym a aktualnym w latach 2013 – 2015

Kategoria	2013	2014	2015
Koszty leków	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty podawania leków	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty monitorowania terapii	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty kwalifikacji	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt MTX	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty medyczne niezwiązane z terapią lekami biologicznymi	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Wydatki łączne	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

#### 4.4. Podsumowanie wyników analizy

Poniżej (Tabela 34) przedstawiono podsumowanie uzyskanych wyników analizy.

Tabela 34.

Podsumowanie wyników analizy wpływu na budżet

Kategoria	2013	2014	2015
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Scenariusz aktualny	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Scenariusz prognozowany	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Wydatki inkrementalne	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Scenariusz aktualny	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Scenariusz prognozowany	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Wydatki inkrementalne	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

## 5. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA

### 5.1. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Uwzględnione w analizie leki biologiczne (ADA, ETA, INF i RTX) są aktualnie stosowane w leczeniu RZS w ramach TPZ. Podjęcie decyzji o finansowaniu CZP w RZS ze środków publicznych nie powinno spowodować istotnych konsekwencji w wydatkach publicznych w innych sektorach niż ochrona zdrowia, dlatego nie przeprowadzano oddzielnej analizy w tym zakresie.

### 5.2. Aspekty etyczne i społeczne

Podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu certolizumabu CZP w RZS zwiększyłoby spektrum terapeutyczne pacjentom z RZS z wysoką aktywnością choroby oraz po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia co najmniej dwoma tradycyjnymi DMARD, w tym MTX.

**Tabela 35.**  
Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji polegającej na finansowaniu certolizumabu pegol w RZS w ramach programu terapeutycznego

<b>Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle wyników analizy kosztów efektywności</b>	
Czy koszty efektywności różnią się w poszczególnych podgrupach?	W analizie ekonomicznej oceniono łącznie pacjentów z agresywną postacią RZS.
Grupy pacjentów, które mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej	Nie zidentyfikowano
<b>Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle aspektów społecznych</b>	
Zapewnienie równości dostępu pacjentów o zbliżonych potrzebach do badanej technologii	Finansowanie technologii pozwoli zapewnić równy dostęp do wszystkich leków biologicznych w terapii RZS.
Zaspakajanie niezaspokojonych dotychczas potrzeb grup społecznie upośledzonych	Technologia ta nie stanowi odpowiedzi na niezaspokojone dotychczas potrzeby pacjentów, ponieważ na rynku istnieją alternatywne technologie stosowane w tym wskazaniu.
Odpowiedź na potrzeby osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia	
Zgodność z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi	Finansowanie technologii jest zgodne z obowiązującym prawem, wymaga jednak zmian w odpowiednich rozporządzeniach NFZ oraz programach leczenia MZ.
Wpływ na prawa pacjenta lub prawa człowieka	Zbliżony do alternatywnych technologii.
<b>Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle aspektów etycznych</b>	
Wpływ na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej	Wprowadzenie tej metody terapeutycznej daje pacjentom i lekarzom możliwość większego wyboru leków, co prowadzi do zwiększenia satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej.
Ryzyko niezaakceptowania terapii przez poszczególnych chorych	Ryzyko niezaakceptowania terapii przez pacjentów jest niewielkie, gdyż technologia ta pod względem sposobu dawkowania, monitorowania jest zbliżona do alternatywnych technologii.
Możliwość stygmatyzacji chorych	Zbliżona jak w alternatywnych technologiach.
Możliwość wywołania lęku	Zbliżona jak w alternatywnych technologiach.

Możliwość powodowania dylematów moralnych	Zbliżona jak w alternatywnych technologiach.
Możliwość stwarzania problemów dotyczących płci lub rodzinnych.	Zbliżona jak w alternatywnych technologiach.
Konieczność szczególnego informowania lub uzyskiwania zgody pacjenta na podanie certolizumabu pegol	Identyczna jak w alternatywnych technologiach.
Potrzeba zapewnienia pacjentowi niekrępujących warunków lub poufności przy podaniu certolizumabu pegol	Identyczna jak w alternatywnych technologiach.
Potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze terapii	Identyczna jak w alternatywnych technologiach.
Potrzeba uwzględniania indywidualnych preferencji pacjenta przy wyborze terapii	Identyczna jak w alternatywnych technologiach.

## 6. PODSUMOWANIE

Oszacowana liczebność populacji pacjentów stosujących leki biologiczne w terapii RZS w Polsce w pierwszym roku analizy wynosi około [REDAKTOWANO] pacjentów i wzrasta do około [REDAKTOWANO] pacjentów po trzech latach.

W przypadku braku finansowania CZP ze środków publicznych, oszacowane łączne wydatki płatnika na leczenie RZS w populacji docelowej wyniosą około [REDAKTOWANO]

W przypadku finansowania CZP ze środków publicznych w leczeniu RZS, oszacowana liczba pacjentów stosujących certolizumab pegol będzie wynosić [REDAKTOWANO] [REDAKTOWANO] w 2013 roku i będzie wzrastać do [REDAKTOWANO] w 2015 roku. [REDAKTOWANO]

Oszacowane wydatki inkrementalne płatnika na leczenie RZS w populacji docelowej wyniosą około [REDAKTOWANO]

[REDAKTOWANO] Oszacowane wydatki inkrementalne płatnika na leczenie RZS w populacji docelowej wyniosą około [REDAKTOWANO]

Przeprowadzona analiza wrażliwości [REDAKTOWANO] wskazuje na to, że największy wpływ na wyniki ma parametr dotyczący rozpowszechnienia CZP w rynku anty-TNF $\alpha$ . W przypadku obliczeń dla minimalnego rozpowszechnienia CZP uwzględnionego w rozpatrywanym wariancie analizy [REDAKTOWANO]

[REDAKTOWANO] natomiast zgodnie z rezultatami dla założonego maksymalnego rozpowszechnienia CZP [REDAKTOWANO]. Drugim parametrem mającym największy wpływ na wyniki analizy jest liczba pacjentów stosujących leki biologiczne w populacji docelowej. W przypadku uwzględnienia wartości maksymalnej, przewidywane [REDAKTOWANO]

Analogicznie [REDAKTOWANO] parametrem mającym największy wpływ na wyniki analizy jest parametr dotyczący rozpowszechnienia CZP w rynku anty-TNF $\alpha$ . W przypadku obliczeń dla minimalnego rozpowszechnienia CZP uwzględnionego w rozpatrywanym wariancie analizy [REDAKTOWANO]

[REDAKTOWANE] natomiast zgodnie z rezultatami dla założonego maksymalnego rozpowszechnienia CZP [REDAKTOWANE]. [REDAKTOWANE] Drugim mającym największy wpływ na uzyskane wyniki parametrem jest dawkowanie infliksymabu. W przypadku uwzględnienia w analizie dawkowania infliksymabu bez wliczenia niewykorzystanej części leku, wydatki inkrementalne płatnika [REDAKTOWANE].

## 7. WNIOSKI

Podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu certolizumabu pegol ze środków publicznych spowoduje

[Redacted text block]

[Redacted text block]



## 8. DYSKUSJA

Niniejsza analiza wpływu na budżet płatnika decyzji o finansowaniu CZP w ramach programu lekowego, obejmującego leczenie aktywnego RZS z zastosowaniem tego leku, opiera się na danych zaczerpniętych z raportów „Ewidencji pacjentów w terapii biologicznej RZS” [22]. W raportach rejestru dostępna jest faktyczna liczba pacjentów z RZS zakwalifikowanych do leczenia biologicznego w ramach TPZ. Nie odnaleziono innych polskich danych epidemiologicznych, które umożliwiłyby oszacowanie wielkości populacji docelowej. Dodatkowo, odnalezione zagraniczne dane epidemiologiczne mogące posłużyć do szacowania wielkości populacji docelowej charakteryzują się znacznym rozrzutem wartości, co prowadzi do błędów w szacowaniu wielkości populacji docelowej. Liczebność populacji docelowej oszacowana na podstawie badań epidemiologicznych jest najprawdopodobniej wyższa niż realna liczba pacjentów stosujących leki biologiczne, możliwe bowiem, że istnieją pacjenci niestosujący leków biologicznych w RZS pomimo wskazań do ich stosowania. Z uwagi na to, że w niniejszej analizie przy szacowaniu liczebności populacji docelowej oparto się na danych z „Ewidencji pacjentów w terapii biologicznej RZS”, w obliczeniach uwzględniono pacjentów leczonych biologicznie w Polsce, nie zaś wszystkich pacjentów ze wskazaniami do leczenia biologicznego. Takie podejście może prowadzić do niedoszacowania liczebności populacji docelowej, aczkolwiek pozwala precyzyjne odzwierciedlenie faktycznych wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego.

Zgodnie z danymi raportowanymi przez NFZ (dane z informatora NFZ o umowach za rok 2011) aktualne wydatki płatnika na świadczenia wykonywane w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego „Leczenie RZS i MIZS o przebiegu agresywnym” wynoszą około 76 mln zł, z czego około 68 mln zł to wydatki związane z finansowaniem leków w ramach programu. Niniejsze wydatki są znacznie zaniżone w stosunku do prognozowanych w analizie wydatków aktualnych na świadczenia wykonywane w ramach programu (oszacowane wydatki NFZ w scenariuszu aktualnym w 2013 roku wynoszą około ██████████). Najprawdopodobniej ma to związek z faktem, że wydatki te nie uwzględniają postanowień umów finansowanych zawieranych przez NFZ z producentami leków uwzględnionych w analizie. W celu walidacji poprawności przyjętego rozumowania przeprowadzono porównanie wartości raportowanych wydatków ponoszonych na leki biologiczne stosowane w ramach programów terapeutycznych (wszystkich TPZ, w których stosowane są omawiane leki) z wydatkami oszacowanymi na podstawie danych dotyczących całkowitej sprzedaży leków biologicznych w Polsce oraz wyceny katalogowej poszczególnych leków. Raportowane przez NFZ wydatki całkowite na leki anti-TNF $\alpha$  w 2011 roku wyniosły około ██████████ podczas gdy wydatki obliczone na podstawie danych sprzedażowych (a więc nie uwzględniające umów podziału ryzyka) wyniosły około ██████████. Dodatkowo, całkowite wydatki płatnika oszacowane w niniejszej analizie są przeszacowane ze względu na fakt, że do obliczeń zastosowano dane dotyczące czasu trwania terapii na podstawie raportowanych danych zagranicznych. Zalecenia NICE dotyczące stosowania leków anti-TNF $\alpha$  w leczeniu pacjentów z RZS [47] oraz europejskie standardy dotyczące analizowanego wskazania

[48, 49] wskazują, że pacjent leczony biologicznie, u którego uzyskana została niska aktywność lub stan remisji choroby nie zaprzestaje stosowania dotychczas podawanego leku biologicznego. Do niedawna w Polsce nie stosowano takiej zasady terapii lekami anty-TNF $\alpha$ . U pacjentów, u których wystąpiła remisja choroby w wyniku zastosowanej terapii, leczenie było przerywane. W oszacowaniach przeprowadzonych w ramach niniejszej analizy przyjęto założenie, że u pacjentów, u których wystąpiła remisja choroby, leczenie jest kontynuowane. Założenie to jest zgodne z europejskimi standardami postępowania z pacjentami z reumatoidalnym zapaleniem stawów, jak również z aktualnie obowiązującym programem lekowym dla terapii RZS lekami biologicznymi (aktualnie leczenie może zostać przerwane po stwierdzeniu remisji choroby trwającej przynajmniej 6 miesięcy).

W związku z tym wyniki analizy głównej odzwierciedlają realne potrzeby związane z terapią biologiczną pacjentów z RZS w Polsce.

W świetle zapisów ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [17], istniejące obecnie TPZ mają zostać w połowie 2012 roku zastąpione przez programy lekowe. We wspomnianej ustawie nie sprecyzowano zasad funkcjonowania wprowadzanych programów lekowych, w szczególności nie odniesiono się do przebiegu leczenia pacjentów z RZS w ramach odpowiednika obecnie działającego TPZ „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) o przebiegu agresywnym”. W ustawie nie ustosunkowano się również do zasad ewentualnego dalszego funkcjonowania w ramach wprowadzanych programów lekowych pojęcia terapii inicjującej. Z uwagi na to oraz ze względu na fakt zaobserwowanej stabilizacji udziałów w rynku leków anty-TNF $\alpha$  w Polsce, w niniejszej analizie nie wyróżniono leku, który w kolejnych latach analizy posiadałby status leczenia pierwszego rzutu. W konsekwencji w analizie przyjęto założenie, że leczenie w ramach programów lekowych odbywać się będzie z możliwością wyboru stosowania u pacjentów z RZS dowolnego leku anty-TNF $\alpha$ .

W scenariuszu aktualnym niniejszej analizy przyjęto założenia o stałych w kolejnych latach analizy udziałach ADA, ETA i INF wśród pacjentów z RZS stosujących terapię tymi lekami. Wyjściowe udziały poszczególnych leków anty-TNF $\alpha$  przyjęto jako średnią wartość tego parametru z ostatniego roku, dla którego posiadano dane sprzedażowe dostosowane do wskazania RZS. Zastosowanie powyższego podejścia uzasadnione jest uzyskaną w ostatnim roku względną stabilizacją sprzedaży

poszczególnych leków ostatnim roku oraz dodatkowo faktem możliwych do zaistnienia zmian w rozpowszechnieniu leków biologicznych wśród pacjentów z RZS, w związku z wejściem w życie zapisów ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, których charakter jest trudny do przewidzenia. Przez zastosowanie stałych udziałów leków anti-TNF $\alpha$  wśród pacjentów z RZS aktywnie leczonych lekami z grupy anti-TNF $\alpha$  w scenariuszu aktualnym analizy finansowej, zmiany w ich rozpowszechnieniu wynikające z założeń przyjętych w scenariuszu prognozowanym analizy wynikają wyłącznie z objęcia finansowaniem ze środków publicznych certolizumabu pegol.

W celu wyznaczenia rozpowszechnienia certolizumabu pegol na potrzeby niniejszej analizy przeprowadzono wielokierunkową analizę dostępnych źródeł danych. W podstawowych obliczeniach analizy uwzględniono prognozę rozpowszechnienia certolizumabu pegol uzyskaną na podstawie polskich danych dotyczących sprzedaży adalimumabu wśród pacjentów z RZS od momentu wprowadzenia tego leku do TPZ leczenia RZS (dane otrzymane od Zamawiającego, ██████████

██████████). Uznano, że ze względu na fakt, iż wspomniana prognoza została opracowana przede wszystkim w oparciu o dane polskie, uzyskana na jej podstawie dynamika wzrostu rozpowszechnienia najprawdopodobniej odzwierciedlać będzie specyfikę polskiego rynku leków biologicznych. Dodatkowo przyjęte rozpowszechnienie certolizumabu pegol jest zgodne z wnioskami na temat potencjalnych do osiągnięcia udziałów tego leku płynącymi ze szczegółowej analizy zagranicznych danych na temat sprzedaży certolizumabu pegol, pochodzącymi z państw, w których stosowanie tego leku w RZS objęte jest w całości finansowaniem ze środków publicznych. W analizie przyjęto, że po uzyskaniu przez certolizumab pegol finansowania ze środków publicznych w Polsce, lek ten będzie zastępował dostępne aktualnie na rynku opcjonalne leki anti-TNF $\alpha$ . ██████████

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). W analizie uwzględniono ponoszone przez płatnika koszty leków anti-TNF $\alpha$  (CZP, ADA, ETA oraz INF), koszty podania tych leków, koszty monitorowania oraz koszty kwalifikacji do leczenia. Dodatkowo uwzględniono koszty związane ze stosowaniem RTX w terapii chorych na RZS. Ponadto uwzględniono koszty leków stosowanych w skojarzeniu z terapią lekami biologicznymi (MTX).

W analizie nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych. W analizie efektywności klinicznej [2] nie wykazano istotnych statystycznie różnic w bezpieczeństwie porównywanych interwencji w ciągu pierwszych 6 miesięcy trwania terapii. Istotna statystycznie przewaga ETA i INF nad CZP wykazana dla wybranych punktów końcowych rozważanych w zakresie bezpieczeństwa analizowanych interwencji po 12 miesiącach trwania terapii jest najpewniej znacząco zawyżona na niekorzyść CZP, z uwagi na wyraźne różnice w ryzyku bazowym w grupach referencyjnych badań uwzględnionych odpowiednio dla poszczególnych preparatów. Działania niepożądane, które raportowano w badaniach były w większości łagodne lub umiarkowane. Za wyjątkiem infekcji najczęściej raportowano: ból głowy, nadciśnienie i ból pleców. Najczęściej jedyną konsekwencją wystąpienia działań niepożądanych była dyskontynuacja stosowanej dotychczas terapii biologicznej,

co zostało uwzględnione w analizie przez zastosowanie krzywych czasu trwania terapii biologicznej, zaczerpniętych z analizy ekonomicznej. Z uwagi na charakter wymienionych powyżej działań niepożądanych oraz ich trudny w uchwyceniu wpływ na koszty terapii zdecydowano się nie uwzględniać tej kategorii w opracowanej analizie finansowej.

[Redacted text block]

Zgodnie z wynikami uzyskanymi w ramach niniejszej analizy, podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu certolizumabu pegol w terapii RZS ze środków publicznych w Polsce spowoduje

[Redacted text block]

Niniejsza analiza została uzupełniona w lipcu 2012 roku w celu dostosowania do zapisów Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. W czasie przeprowadzania dostosowania znane były zapisy programu lekowego

leczenia RZS i MIZS o przebiegu agresywnym lekami biologicznymi, które uwzględniały sytuację prawną obowiązującą po wejściu w życie zapisów ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Terapeutyczne programy zdrowotne obowiązujące do dnia 30.06.2012 roku zostały przekształcone w programy lekowe (obowiązujące od 01.07.2012 roku) w sposób nie wpływający na założenia niniejszej analizy. Niemniej jednak, zmieniony został status refundacyjny dla leków uwzględnionych w analizie. Aktualnie adalimumab, etanercept i infliksymab finansowane są w ramach wykazu leków refundowanych. Każdy z tych leków znajduje się w odrębnej grupie limitowej:

- 1050.1, blokery TNF – adalimumab,
- 1050.2, blokery TNF – etanercept,
- 1050.3, blokery TNF – infliksimab.

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu, w analizie wpływu na budżet należy wskazać dowody spełnienia wymagań ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych w zakresie tworzenia/włączania do grup limitowych. W niniejszej analizie założono, że certolizumab pegol utworzy odrębną grupę limitową, w której będzie wyznaczał podstawę limitu finansowania. Założenie to zostało podjęte, biorąc pod uwagę aktualny sposób finansowania leków biologicznych w RZS w zakresie grup limitowych.

## 9. OGRANICZENIA

1. Prognozę wydatków płatnika na terapię biologiczną RZS przeprowadzono w oparciu o liczebność populacji pacjentów z RZS stosujących leki biologiczne. Prognozę liczebności populacji docelowej w oparciu o parametry kliniczne przeprowadzono w celach poglądowych i nie zastosowano jej wyników do oszacowania wydatków płatnika publicznego na leki biologiczne stosowane w RZS.
2. Prognozę liczebności populacji pacjentów z RZS stosujących leki biologiczne przeprowadzono w oparciu o dane z „Ewidencji pacjentów w terapii biologicznej RZS”. Rzeczywista liczebność populacji pacjentów stosujących leki biologiczne w leczeniu RZS w Polsce może być różna od uwzględnionej w niniejszej analizie.
3. Analizę przeprowadzono przy założeniu braku ewentualnych zmian w kosztach terapii RZS oraz sposobu postępowania z pacjentami wynikających z przekształcenia terapeutycznych programów zdrowotnych w programy lekowe. W rzeczywistości sposób postępowania z pacjentami oraz wycena świadczeń może się zmienić po wprowadzeniu programów lekowych w miejsce terapeutycznych programów zdrowotnych, co będzie miało miejsce 1 lipca 2012 roku.
4. W analizie przyjęto założenie o stałym rozpowszechnieniu RTX równym najbardziej aktualnej posiadanej wartości tego parametru. W rzeczywistości rozpowszechnienie RTX najprawdopodobniej będzie się zmieniać w czasie, jednak nie powinno mieć to wpływu na wnioski z niniejszej analizy.
5. Aktualne udziały stosowanych w leczeniu RZS w Polsce leków anti-TNF $\alpha$  uzyskano na podstawie polskich danych sprzedażowych uzyskanych od Zamawiającego po ich dostosowaniu do wskazania RZS na podstawie danych [REDAKTOWANE]. Rzeczywiste udziały leków biologicznych w rynku mogą odbiegać od udziałów uwzględnionych w analizie, co może mieć wpływ na wyniki analizy.
6. Rozpowszechnienie CZP w niniejszej analizie przyjęto na podstawie prognozy przeprowadzonej w oparciu o polskie [REDAKTOWANE] dotyczące sprzedaży leków biologicznych. W scenariuszu prognozowanym analizie przyjęto, że CZP po uzyskaniu finansowania ze środków publicznych w leczeniu pacjentów z RZS w Polsce zastępował będzie leki anti-TNF $\alpha$  aktualnie objęte TPZ leczenia RZS proporcjonalnie. W rzeczywistości zarówno rozpowszechnienie CZP, jak i sposób zastępowania poszczególnych leków przez ten preparat, mogą być inne od uwzględnionych w obliczeniach, co może mieć wpływ na uzyskane wyniki analizy.
7. W analizie przy wyznaczaniu liczby nowych pacjentów w kolejnych kwartałach posłużono się krzywymi czasu trwania terapii, które zaczerpnięto z analizy ekonomicznej. W rzeczywistości odsetki pacjentów przerywających terapię danym lekiem w kolejnych kwartałach mogą różnić się od wynikających z wykorzystanych krzywych czasu trwania terapii. W związku z powyższym liczba pacjentów rozpoczynających leczenie biologiczne może się różnić od wyznaczonej w ramach niniejszej analizy, co może mieć wpływ na uzyskane wyniki.

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
9. W analizie przyjęto konserwatywne założenie odnośnie dawkowania RTX. Każdy pacjent przebywający na terapii tym lekiem otrzymuje 4 dawki RTX rocznie, co odpowiada maksymalnej rocznej liczbie dawek tego leku. W rzeczywistości pacjenci mogą otrzymywać mniejszą ilość tego leku. Z powodów obliczeniowych przyjęcie w każdym kwartale analizy identycznej średniej liczby dawek dla RTX prowadzi do przesunięcia w czasie kosztów związanych ze stosowaniem tego leku.
  10. W analizie założono, że jedynym lekiem dodatkowym stosowanym w terapii RZS jest MTX. W praktyce, pomimo że w Polsce metotreksat jest lekiem preferowanym, możliwe jest użycie innych leków dodatkowych w terapii biologicznej RZS.
  11. Zgodnie z charakterystykami produktów leczniczych, w terapii RZS zalecane jest stosowanie CZP, ADA i ETA w terapii skojarzonej z MTX, możliwe jest jednak ich stosowanie w monoterapii w przypadku przeciwwskazań do stosowania MTX. W przypadku leczenia INF, przeciwwskazania do stosowania MTX uniemożliwiają stosowanie INF. W analizie założono, że wszyscy pacjenci stosujący wymienione wyżej leki biologiczne przyjmują także MTX. Założenie to nie było testowane w analizie wrażliwości (monoterapia przy stosowaniu CZP, ADA i ETA) ze względu na znikome koszty MTX w porównaniu z innymi kosztami uwzględnionymi w analizie oraz ze względu na małą liczbę badań klinicznych uwzględniających wymienione leki stosowane w monoterapii (brak możliwości wiarygodnego wyznaczenia efektywności tych leków stosowanych w monoterapii).
  12. W analizie uwzględniono dawkowanie MTX zgodnie z zaproponowaną przez WHO wielkością DDD. Nie uwzględniono dawki MTX stosowanej w praktyce klinicznej w Polsce ze względu na znaczne trudności związane z oszacowaniem realnej dawki dziennej. Możliwy błąd, powstały na skutek przyjętego uproszczenia, jest zaniedbywalny, ze względu na znikomą - w odniesieniu do kosztów leków biologicznych - koszt MTX.
  13. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne związane z terapią lekiem biologicznym oraz koszty medyczne niezwiązane ze stosowaniem leków biologicznych, gdyż świadczenia te są finansowane przez NFZ. Konsekwencją przyjętej perspektywy analizy jest pominięcie kosztów niemedycznych pośrednich i bezpośrednich.
  14. W niniejszej analizie nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych (finansowanych głównie przez płatnika publicznego).
  15. Koszty aktualnie finansowanych ze środków publicznych procedur medycznych uzyskano z odpowiednich rozporządzeń Ministra Zdrowia obowiązujących w momencie zakończenia niniejszej analizy.

16. Cenę 1 mg ADA, ETA i INF oraz RTX w lecznictwie zamkniętym uzyskano z projektu katalogu substancji czynnych stosowanych w TPZ zamieszczonego na stronach NFZ w dniu 12 stycznia 2012 roku. Ceny zawarte we wspomnianym katalogu dostosowano do zapisów ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.
17. W przypadku zmiany zasad finansowania leków stosowanych w leczeniu RZS, pojawienia się nowych cząsteczek lub zmiany zasad administracji i monitorowania leków może nastąpić zmiana wielkości zużycia poszczególnych leków oraz procedur medycznych. Mogłoby to spowodować zmianę wydatków na refundację.



## 10. BIBLIOGRAFIA

1. Projekt programu lekowego leczenia aktywnego RZS certolizumabem pegol. Materiały otrzymane od Zamawiającego.
2. ██████████ Analiza Kliniczna Zastosowanie Certolizumab Pegol w Leczeniu Dorosłych z Reumatoidalnym Zapaleniem Stawów. HTA Consulting.
3. Alamanos Y, Drosos AA. Epidemiology of adult rheumatoid arthritis. *Autoimmunity Reviews*. 2005; 4(3):130–136.
4. Alamanos Y, Voulgari PV, Drosos AA. Incidence and prevalence of rheumatoid arthritis, based on the 1987 American College of Rheumatology criteria: a systematic review. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2006; 36(3):182–188.
5. Uchwała nr 52/15/2008 z dnia 16 października 2008 r. w sprawie finansowania ze środków publicznych w terapeutycznym programie zdrowotnym „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów” etanerceptu (Enbrel®), adalimumabu (Humira®), infliksimabu (Remicade®) oraz wyłonienia „terapii inicjującej”. [http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/uchwala\\_rk\\_aotm\\_52\\_15\\_2008\\_etanercept\\_Enbrel\\_adalimumab\\_Humira\\_infliksimab\\_Remicade.pdf](http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/uchwala_rk_aotm_52_15_2008_etanercept_Enbrel_adalimumab_Humira_infliksimab_Remicade.pdf) (30.11.2009).
6. Wisłowska M, Kalińska I, Olczyk-Kwiecień B. Stare i nowe metody oceny aktywności choroby, stopnia uszkodzenia tkanek i utraty funkcji w reumatoidalnym zapaleniu stawów. *Problemy Lekarskie*. 2006; 45(2):52–56.
7. Opinia specjalistyczna dotycząca postępowania z pacjentami chorymi na reumatoidalne zapalenie stawów.
8. EULAR - The European League Against Rheumatism. <http://www.eular.org/> (10.5.2010).
9. 1980 Criteria for the Classification of Acute Arthritis of Rheumatoid Arthritis. <http://www.rheumatology.org/publications/classification/ra/ra.asp> (30.11.2009).
10. Zarządzenie Nr 10/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 15 lutego 2012 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne. <http://www.nfz.gov.pl/bip/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=4795> (16.2.2012).
11. ██████████ Analiza problemu decyzyjnego. Zastosowanie certolizumabu pegol w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów. HTA Consulting 2011.
12. Charakterystyka produktu leczniczego - adalimumab. [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000481/WC500050870.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000481/WC500050870.pdf) (11.2.2012).
13. Charakterystyka produktu leczniczego - certolizumab pegol. [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/001037/WC500069763.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001037/WC500069763.pdf) (13.2.2012).
14. Charakterystyka produktu leczniczego - etanercept. [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000262/WC500027361.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000262/WC500027361.pdf) (13.2.2012).
15. Charakterystyka produktu leczniczego - infliksymab. [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000240/WC500050888.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000240/WC500050888.pdf) (13.2.2012).
16. Charakterystyka produktu leczniczego - rytuksymab. [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/000165/WC500025815.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000165/WC500025815.pdf) (13.2.2012).
17. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. <http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20111220696> (9.2.2012).
18. Agencja Oceny Technologii Medycznych, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Warszawa, kwiecień 2009. [http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne\\_hta/2009/09.05.29\\_wytyczne\\_HTA\\_pl\\_MS.pdf](http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2009/09.05.29_wytyczne_HTA_pl_MS.pdf) (17.11.2009).
19. Kaczor M, Wójcik R. Analiza opłacalności stosowania inhibitorów TNF- $\alpha$  w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów w warunkach polskich. *Reumatologia*. 2007; 45(5):268–275.
20. Central Statistical Office. <http://www.stat.gov.pl/cps/rde/xchg/gus> (29.3.2010).
21. Narodowy Fundusz Zdrowia - Strona główna. <http://www.nfz.gov.pl/new/> (26.11.2009).
22. Ewidencja pacjentów z RZS i MIZS. <https://www.ewidencjarzs.pl/> (10.5.2010).

23. Niewada M, Jakubczyk M. *Opracowanie wyników ankiety przeprowadzonej w ośrodkach uczestniczących w „Ewidencji pacjentów w terapii biologicznej reumatoidalnego zapalenia stawów” w Polsce. Raport podstawowy.* Warszawa 2009.
24. [REDACTED]
25. WHOCC - ATC/DDD Index. [http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/) (13.2.2012).
26. Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2012 r. <http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=q491&ms=383&ml=pl&mi=383&mx=0&mt=&my=419&ma=19011> (14.2.2012).
27. Narodowy Fundusz Zdrowia - BIP - Zarządzenia Prezesa. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=4075&b=1&szukana=terapeutyczne+programy+zdrowotne+> (10.5.2010).
28. PubMed home. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/> (13.11.2009).
29. Protokoły z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych (od początku 2011 r.). <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=18&artnr=4477&b=1> (9.2.2012).
30. *Raport na temat wykorzystania systemu informatycznego „Ewidencja pacjentów z RZS i MIZS” na koniec dnia 29.IX.2009 g. 16:00.*
31. *Raport na temat wykorzystania systemu informatycznego „Ewidencja pacjentów z RZS i MIZS” na koniec dnia 27.X.2009 g. 20:00.*
32. *Raport na temat wykorzystania systemu informatycznego „Ewidencja pacjentów z RZS i MIZS” na koniec dnia 27.XI.2009.*
33. *Raport na temat wykorzystania systemu informatycznego „Ewidencja pacjentów z RZS i MIZS” na dzień 28.XII.2009 g. 15:00.*
34. *Raport na temat wykorzystania systemu informatycznego „Ewidencja pacjentów z RZS i MIZS” na dzień 26. I.2010 g. 16:00.*
35. *Raport na temat wykorzystania systemu informatycznego „Ewidencja pacjentów z RZS, MIZS i ZZSK” na dzień 16.II.2010 g. 15:00.*
36. *Raport na temat wykorzystania systemu informatycznego „Ewidencja pacjentów z RZS, MIZS i ZZSK” na dzień 16.III.2010 g. 14:00.*
37. *Raport na temat wykorzystania systemu informatycznego „Ewidencja pacjentów z RZS, MIZS i ZZSK” na dzień 27.IV.2010 g. 10:00.*
38. *Raport na temat wykorzystania systemu informatycznego „Ewidencja pacjentów z RZS, MIZS i ZZSK” na dzień 18.V.2010 g. 17:30.*
39. *Raport na temat wykorzystania systemu informatycznego „Ewidencja pacjentów z RZS, MIZS i ZZSK” na dzień 22.VI.2010 g. 14:30.*
40. *Raport na temat wykorzystania systemu informatycznego „Ewidencja pacjentów z RZS, MIZS i ZZSK” na dzień 20.VII.2010 g. 15:30.*
41. *Raport na temat wykorzystania systemu informatycznego „Ewidencja pacjentów z RZS, MIZS i ZZSK” na dzień 24.VIII.2010 g. 12:00.*
42. *Raport na temat wykorzystania systemu informatycznego „Ewidencja pacjentów z RZS, MIZS i ZZSK” na dzień 28.IX.2010 g. 14:50.*
43. *Raport na temat wykorzystania systemu informatycznego „Ewidencja pacjentów z RZS, MIZS i ZZSK” na dzień 28.X.2010 g. 17:00.*
44. *Raport na temat wykorzystania systemu informatycznego „Ewidencja pacjentów z RZS, MIZS i ZZSK” na dzień 25.XI.2010 g. 16:30.*
45. Chen DY, Chou SJ, Hsieh TY, et al. Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Comparative Study of Human Anti-TNF Antibody Adalimumab in Combination with Methotrexate and Methotrexate Alone in Taiwanese Patients with Active Rheumatoid Arthritis. *J Formos. Med Assoc.* 2009; 108(4):310–319.
46. Combe B, Codreanu C, Fiocco U, et al. Etanercept and sulfasalazine, alone and combined, in patients with active rheumatoid arthritis despite receiving sulfasalazine: a double-blind comparison. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2006; 65(10):1357–1362.
47. NICE - wytyczne stosowania adalimumabu, etanerceptu i infliksymabu w leczeniu RZS. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/TA130guidance.pdf> (7.2.2010).
48. Strangfeld A, Hiese F, Kekow J, et al. Comparative effectiveness of tumour necrosis factor inhibitors in combination with either methotrexate or leflunomide. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2009; 68(12):1856–1862.
49. Marchesoni A, Zaccara E, Gorla R, et al. TNF-alpha antagonist survival rate in a cohort of rheumatoid arthritis patients observed under conditions of standard clinical practice. *Annals of the New York Academy of Sciences.* 2009; 1173:837–846.

50. Kobelt G. *ACCESS TO INNOVATIVE TREATMENTS IN RHEUMATOID ARTHRITIS IN EUROPE*. 2009.
51. Englund M, Jöud A, Geborek P, et al. Prevalence and incidence of rheumatoid arthritis in southern Sweden 2008 and their relation to prescribed biologics. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2010; 49(8):1563–1569.
52. HCSO website. [http://portal.ksh.hu/portal/page?\\_pageid=38,119919&\\_dad=portal&\\_schema=PORTAL](http://portal.ksh.hu/portal/page?_pageid=38,119919&_dad=portal&_schema=PORTAL) (9.2.2012).
53. Orlewska E, Ancuta I, Anic B, et al. Access to biologic treatment for rheumatoid arthritis in Central and Eastern European (CEE) countries. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*. 2011; 17(4):SR1–13.
54. Adomaviciute D, Pileckyte M, Baranauskaite A, et al. Prevalence survey of rheumatoid arthritis and spondyloarthritis in Lithuania. *Scandinavian Journal of Rheumatology*. 2008; 37(2):113–119.
55. Hanova P, Pavelka K, Dostal C, et al. Epidemiology of rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis and gout in two regions of the Czech Republic in a descriptive population-based survey in 2002-2003. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2006; 24(5):499–507.
56. Morgan C. Contribution of patient related differences to multidrug resistance in rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2003; 62(1):15–19.
57. Sokka T, Kautiainen H, Pincus T, et al. Disparities in rheumatoid arthritis disease activity according to gross domestic product in 25 countries in the QUEST-RA database. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2009; 68(11):1666–1672.
58. Yee C-S. The prevalence of patients with rheumatoid arthritis in the West Midlands fulfilling the BSR criteria for anti-tumour necrosis factor therapy: an out-patient study. *Rheumatology*. 2003; 42(7):856–859.
59. Scully CJ, Anderson CJ, Cannon GW. Long-term methotrexate therapy for rheumatoid arthritis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 1991; 20(5):317–331.
60. Alarcon GS, Tracy IC, Strand GM, et al. Survival and drug discontinuation analyses in a large cohort of methotrexate treated rheumatoid arthritis patients. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1995; 54(9):708–712.
61. Bologna C, Viu P, Picot MC, et al. Long-term follow-up of 453 rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate: an open, retrospective, observational study. *British Journal of Rheumatology*. 1997; 36(5):535–540.
62. van der Kooij SM, de Vries-Bouwstra JK, Goekoop-Ruiterman YPM, et al. Limited efficacy of conventional DMARDs after initial methotrexate failure in patients with recent onset rheumatoid arthritis treated according to the disease activity score. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2007; 66(10):1356–1362.
63. Yazici Y. Long term safety of methotrexate in routine clinical care: discontinuation is unusual and rarely the result of laboratory abnormalities. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2005; 64(2):207–211.
64. Khan NA, Yazici Y, Calvo-Alen J, et al. Reevaluation of the role of duration of morning stiffness in the assessment of rheumatoid arthritis activity. *The Journal of Rheumatology*. 2009; 36(11):2435–2442.
65. Kwasny-Krochin B, Gluszko P, Undas A. Unfavorably altered fibrin clot properties in patients with active rheumatoid arthritis. *Thrombosis Research*. 2010; 126(1):e11–16.
66. Leeb BF. The DAS28 in rheumatoid arthritis and fibromyalgia patients. *Rheumatology*. 2004; 43(12):1504–1507.
67. Leeb BF, Andel I, Sautner J, et al. The Disease Activity Score in 28 joints in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis patients. *Arthritis & Rheumatism*. 2007; 57(2):256–260.
68. Lindsay K, Ibrahim G, Sokoll K, et al. The Composite DAS Score is Impractical to use in Daily Practice. *JCR: Journal of Clinical Rheumatology*. 2009; 15(5):223–225.
69. Ranzolin A, Brenol JC, Bredemeier M, et al. Association of concomitant fibromyalgia with worse disease activity score in 28 joints, health assessment questionnaire, and short form 36 scores in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2009; 61(6):794–800.
70. Standfield L, Norris S, Harvey C, et al. Relationship between rheumatoid arthritis disease severity, health-related utility, and resource use in Australian patients: A cross-sectional, multicenter study. *Clinical Therapeutics*. 2010; 32(7):1329–1342.
71. Targońska-Stepniak B, Dryglewska M, Majdan M. Adiponectin and leptin serum concentrations in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology International*. 2010; 30(6):731–737.
72. Targońska-Stepniak B, Majdan M. Amino-terminal pro-brain natriuretic peptide as a prognostic marker in patients with rheumatoid arthritis. *Clinical Rheumatology*. 2011; 30(1):61–69.
73. Saraux A, Devauchelle-Pensec V, Engerran L, et al. Most rheumatologists are conservative in active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: results of the PRISME survey. *The Journal of Rheumatology*. 2006; 33(7):1258–1265.
74. Fautrel B, Flipo RM, Saraux A. Eligibility of rheumatoid arthritis patients for anti-TNF- therapy according to the 2005 recommendations of the French and British Societies for Rheumatology. *Rheumatology*. 2008; 47(11):1698–1703.
75. Geens E, Geusens P, Vanhoof J, et al. Belgian rheumatologists' perception on eligibility of RA patients for anti-TNF treatment matches more closely Dutch rather than Belgian reimbursement criteria. *Rheumatology*. 2008; 48(5):546–550.

76. Danbio - Dansk Reumatologisk Database. <https://danbio-online.dk/front-page> (13.2.2012).
77. Rheumatoide Arthritis: Beobachtung der Biologika-Therapie. <http://www.biologika-register.de/index.php?page=home&lang=en> (13.2.2012).

## 11. SPIS TABEL I RYSUNKÓW

Tabela 1.	████████████████████	14
Tabela 2.	Wydatki płatnika w stanie aktualnym	15
Tabela 3.	Źródła danych niezbędnych do przeprowadzenia analizy, niezwiązanych z kosztami	25
Tabela 4.	Zestawienie źródeł danych kosztowych uwzględnionych w analizie	25
Tabela 5.	Prognozowana liczebność populacji docelowej w latach 2013-2015	29
Tabela 6.	Liczba pacjentów z RZS stosujących leki biologiczne w Polsce	30
Tabela 7.	Liczba pacjentów z RZS objęta leczeniem w ramach TPZ w kolejnych latach analizy	32
Tabela 8.	Oszacowane parametry rozkładu Weibulla dla czasu trwania terapii poszczególnymi lekami biologicznymi	33
Tabela 9.	████████████████████	35
Tabela 10.	Prognozowane rozpowszechnienie leków anti-TNF $\alpha$ w populacji pacjentów z RZS stosujących te leki (analiza podstawowa, scenariusz aktualny)	36
Tabela 11.	Rozpowszechnienie CZP w rynku leków anti-TNF $\alpha$	37
Tabela 12.	Prognozowane rozpowszechnienie leków anti-TNF $\alpha$ w populacji pacjentów z RZS stosujących te leki (analiza podstawowa, scenariusz prognozowany)	38
Tabela 13.	Prognozowane rozpowszechnienie leków anti-TNF $\alpha$ w populacji pacjentów z RZS stosujących te leki (analiza wrażliwości, scenariusz prognozowany)	38
Tabela 14.	Schemat dawkowania certolizumabu pegol	39
Tabela 15.	Schemat dawkowania adalimumabu	39
Tabela 16.	Schemat dawkowania etanerceptu	40
Tabela 17.	Schemat dawkowania infliksymabu	41
Tabela 18.	Schemat dawkowania rytuksymabu	41
Tabela 19.	Charakterystyka interwencji dla leczenia metotreksatem	43
Tabela 20.	Cena CZP uwzględniona w analizie	43
Tabela 21.	Ceny ADA, ETA, INF i RTX uwzględnione w analizie podstawowej	44
Tabela 22.	Koszty podania leków	45
Tabela 23.	Koszt metotreksatu uwzględniony w analizie	45
Tabela 24.	Koszty monitorowania terapii	46
Tabela 25.	Koszty kwalifikacji do leczenia biologicznego	46
Tabela 26.	Roczne koszty medyczne niezwiązane z leczeniem biologicznym	46
Tabela 27.	Liczba pacjentów leczonych poszczególnymi lekami w latach 2013 – 2015 (scenariusz aktualny)	47
Tabela 28.	Wydatki płatnika w latach 2013 – 2015 (scenariusz aktualny)	47
Tabela 29.	Liczba pacjentów leczonych poszczególnymi lekami w latach 2013 – 2015 (scenariusz prognozowany)	48
Tabela 30.	Wydatki płatnika w latach 2013 – 2015 (scenariusz prognozowany, ██████████)	49
Tabela 31.	Wydatki płatnika w latach 2013 – 2015 (scenariusz prognozowany, ██████████)	49
Tabela 32.	Wydatki inkrementalne płatnika pomiędzy przyjętym scenariuszem prognozowanym a aktualnym w latach 2013 – 2015 ██████████	50
Tabela 33.	Wydatki inkrementalne płatnika pomiędzy przyjętym scenariuszem prognozowanym a aktualnym w latach 2013 – 2015 ██████████	51
Tabela 34.	Podsumowanie wyników analizy wpływu na budżet	51
Tabela 35.	Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji polegającej na finansowaniu certolizumabu pegol w RZS w ramach programu terapeutycznego	52
Tabela 36.	Populacja Polski (osoby w wieku 18 lat i powyżej) w latach 2013-2015	71
Tabela 37.	Charakterystyka danych epidemiologicznych uwzględnionych w analizie	72
Tabela 38.	Odsetek chorych na RZS, którzy są lub byli wcześniej leczeni metotreksatem	74
Tabela 39.	Odsetek chorych z po niepowodzeniu leczenia metotreksatem	75
Tabela 40.	Odsetek chorych z po niepowodzeniu leczenia drugim tradycyjnym lekiem z grupy DMARD	76

Tabela 41.	Odsetek pacjentów z wysoką aktywnością choroby (DAS28 > 5,1).....	77
Tabela 42.	Odsetek pacjentów kwalifikujących się do leczenia biologicznego .....	79
Tabela 43.	Prognozowana liczebność populacji docelowej w latach 2013-2015.....	80
Tabela 44.	Liczba pacjentów z RZS w Polsce z podziałem na poszczególne terapie – sierpień 2011.....	81
Tabela 45.	Udziały sprzedaży leków anti-TNF $\alpha$ we wskazaniu RZS w ich całkowitej sprzedaży .....	82
Tabela 46.	Rozpowszechnienie RTX w rynku leków biologicznych.....	83
Tabela 47.	Rozpowszechnienie pozostałych TNF .....	85
Tabela 48.	Rozpowszechnienie CZP w rynku leków anti-TNF $\alpha$ na podstawie danych zagranicznych .....	86
Tabela 49.	Rozpowszechnienie CZP w rynku leków anti-TNF $\alpha$ na podstawie rejestrów RZS z innych państw .....	88
Tabela 50.	Rozpowszechnienie CZP w rynku leków anti-TNF $\alpha$ na podstawie rozpowszechnienia ADA.....	89
Tabela 51.	Rozpowszechnienie CZP w rynku leków anti-TNF $\alpha$ .....	89
Tabela 52.	Wydatki płatnika w latach 2013 – 2015 (scenariusz aktualny).....	90
Tabela 53.	Wydatki płatnika w latach 2013 – 2015 [REDACTED] .....	91
Tabela 54.	Wydatki płatnika w latach 2013 – 2015 ([REDACTED]) .....	93
Tabela 55.	Wydatki inkrementalne płatnika pomiędzy przyjętym scenariuszem prognozowanym a aktualnym w latach 2013 – 2015 [REDACTED] .....	94
Tabela 56.	Wydatki inkrementalne płatnika pomiędzy przyjętym scenariuszem prognozowanym a aktualnym w latach 2013 – 2015 ([REDACTED]) .....	96
Tabela 57.	Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości .....	98
Tabela 58.	Inkrementalne wydatki płatnika – analiza wrażliwości .....	99
Rysunek 1.	Uproszczony schemat przeprowadzenia analizy .....	27

## 12. ANEKS

### 12.1. Populacja docelowa

#### 12.1.1. Polskie dane demograficzne

Na podstawie danych Głównego Urzędu Statystycznego (GUS) określono prognozowaną liczebność populacji Polski w wieku 18 lat i powyżej w latach 2013-2015 [20]. Przyjęte wartości przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 36).

Tabela 36.  
Populacja Polski (osoby w wieku 18 lat i powyżej) w latach 2013-2015

Rok	2013	2014	2015
Populacja Polski (osoby w wieku 18 lat i powyżej)	31 109 243	31 112 564	31 098 072

#### 12.1.2. Chorobowość

##### Dane polskie

W celu określenia częstości występowania RZS w Polsce, w pierwszej kolejności poszukiwano polskich źródeł danych. W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono żadnych polskich badań epidemiologicznych. Na podstawie danych z „Ewidencji pacjentów w terapii biologicznej RZS” [22] w Polsce określono liczbę pacjentów z RZS leczonych biologicznie w Polsce w ramach TPZ. Szczegółowo opisane dane zaczerpnięte z ewidencji przedstawiono w rozdz. 3.2.

##### Dane ze świata

W procesie szacowania chorobowości RZS odnaleziono dwa przeglądy systematyczne badań epidemiologicznych (Alamanos 2005 [3], Alamanos 2006 [4]). Przyjęto założenie, że zawarto w nich pełne informacje na temat epidemiologii RZS na rok, w którym zostały opublikowane. Uzyskane w ten sposób dane uzupełniono o badania epidemiologiczne opublikowane po 2006 roku, odnalezione w ramach przeszukania bazy Medline przez PubMed [28]. Charakterystykę odnalezionych badań wraz z wartościami przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 37).

W ramach przeprowadzonej aktualizacji danych odnaleziono raport dotyczący dostępu do innowacyjnego leczenia RZS w Europie (Kobelt 2009 [50]). Przedstawione we wspomnianym raporcie dane odnośnie chorobowości RZS w poszczególnych państwach europejskich są zgodne z uzyskanymi wartościami tych parametrów w niniejszej analizie przed przeprowadzeniem aktualizacji

danych. Dodatkowo w pracy Kobelt 2009 szacowano chorobowość RZS w Europie na podstawie dwóch baz danych pochodzących ze Szwecji oraz Węgier. W krajach skandynawskich oraz w Wielkiej Brytanii chorobowość RZS oszacowano m.in. na podstawie badania Englund 2010 [51]. Zgodnie z danymi z tego badania chorobowość RZS w Szwecji wynosi 0,66%. Chorobowość RZS na Węgrzech oszacowano w badaniu Kobelt 2009 głównie na podstawie danych statystycznych ze strony internetowej Węgierskiego Centralnego Urzędu Statystycznego [52]. Zgodnie z danymi ze wspomnianej strony internetowej z 2009 roku chorobowość RZS na Węgrzech wynosiła 0,64%.

Ponadto odnaleziono przegląd badań Orlewska 2011 [53], w której poza danymi występującymi w uwzględnionych wcześniej przeglądach systematycznych (Alamanos 2005 [3], Alamanos 2006 [4]) podano chorobowość z badania przeprowadzonego w Estonii na poziomie 0,46%.

Częstość występowania RZS różni się w zależności od położenia geograficznego. Szacuje się, iż w państwach północnej Europy oraz w Ameryce Północnej chorobowość na RZS waha się w granicach 0,5-1,1%. W państwach Europy południowej choroba występuje rzadziej, chorobowość wynosi 0,3-0,7% [2]. Fakt, iż rozpowszechnienie RZS w populacji ogólnej wykazuje wysokie zróżnicowanie geograficzne, potwierdziła rozbieżność wyników odnalezionych badań. Ze względu na to w analizie uwzględniono jedynie dane pochodzące z państw najbliższych Polsce pod względem położenia geograficznego. Ograniczono się zatem do państw z północnej Europy i sąsiadów Polski.

W analizie przyjęto, że chorobowość RZS w populacji ogólnej równa się średniej danych z poszczególnych badań epidemiologicznych uwzględnionych w analizie. Ze względu na odnalezienie bardziej aktualnych danych dotyczących chorobowości RZS w Szwecji w porównaniu z prezentowanymi w badaniu Alamanos 2006, przy obliczaniu średniej posłużono się wyłącznie nowszymi danymi. W ten sposób uzyskano wartość współczynnika chorobowości równą 0,70%.

Charakterystykę uwzględnionych danych przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 37).

**Tabela 37.**  
**Charakterystyka danych epidemiologicznych uwzględnionych w analizie**

Źródło	Charakterystyka źródła	Państwo	Wartość współczynnika chorobowości	Lata	Opis
<b>Adomaviciute 2008</b> „Prevalence survey of rheumatoid arthritis and spondyloarthritis in Lithuania” [54]	Badanie epidemiologiczne	Litwa	0,92%	2004	Surowy współczynnik chorobowości
<b>Alamanos 2005</b> „Epidemiology of adult rheumatoid arthritis” [3]	Przegląd systematyczny badań epidemiologicznych	Dania	0,90%	-	Surowy współczynnik chorobowości
		Holandia	0,90%	-	Surowy współczynnik chorobowości



Źródło	Charakterystyka źródła	Państwo	Wartość współczynnika chorobowości	Lata	Opis
Alamanos 2006 „Incidence and prevalence of rheumatoid arthritis, based on the 1987 American College of Rheumatology Criteria: a systematic review” [4]	Przegląd systematyczny badań epidemiologicznych	UK	0,85%	-	Surowy współczynnik chorobowości
		Finlandia	0,80%	-	Surowy współczynnik chorobowości
		Szwecja	0,51%	-	Surowy współczynnik chorobowości
		Irlandia	0,50%	-	Surowy współczynnik chorobowości
		Norwegia	0,44%	-	Surowy współczynnik chorobowości
		Norwegia	0,43%	-	Surowy współczynnik chorobowości
			0,435%		
Hanova 2006 „Epidemiology of rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis and gout in two regions of the Czech Republic in a descriptive population-based survey in 2002-2003” [55]	Badanie epidemiologiczne	Czechy	0,61%	2002-2003	Surowy współczynnik chorobowości
Węgierski Centralny Urząd Statystyczny [52]		Węgry	0,64%	2009	Surowy współczynnik chorobowości
Englund 2010 “Prevalence and incidence of rheumatoid arthritis in southern Sweden 2008 and their relation to prescribed biologics” [51]	Badanie epidemiologiczne	Szwecja	0,66%	2003-2008	Surowy współczynnik chorobowości
Orlewska 2011 “Access to biologic treatment for rheumatoid arthritis in Central and Eastern Europe (CEE) countries,” [53]	Przegląd systematyczny badań epidemiologicznych	Estonia	0,46%		Surowy współczynnik chorobowości
<b>Średnia</b>				0,70%	

### 12.1.3. Odsetek pacjentów, którzy stosują lub kiedykolwiek stosowali metotreksat

Odnaleziono dwa badania epidemiologiczne, na podstawie których możliwe było oszacowanie odsetka pacjentów którzy stosują, lub kiedykolwiek stosowali metotreksat w terapii RZS (Morgan 2003 [56], Sokka 2009 [57]). W publikacji Morgan 2003 podano, że spośród 265 pacjentów z RZS poddanych badaniu 155 stosuje lub stosowało metotreksat. Stąd uzyskano, że 58,49% chorych na RZS stosuje bądź kiedykolwiek stosowało metotreksat.

Jedyne dane odnośnie analizowanego parametru dotyczące pacjentów z Polski odnaleziono w badaniu Sokka 2009 [57]. W publikacji Sokka 2009 opisano badanie, do którego zostało włączonych 6004 pacjentów z RZS z 25 państw, w tym 642 z Polski. Zgodnie z analizą charakterystyk początkowych pacjentów po włączeniu do badania 89% pacjentów z Polski stosuje bądź kiedykolwiek stosowało metotreksat w terapii RZS. Z uwagi na to, że dane dotyczą polskich pacjentów w niniejszej analizie przyjęto, że 89% chorych na RZS stosuje bądź kiedykolwiek stosowało metotreksat.

**Tabela 38.**  
**Odsetek chorych na RZS, którzy są lub byli wcześniej leczeni metotreksatem**

Źródło	Państwo	Parametr	Wartość	Lata	Opis
Sokka 2009 Disparities in rheumatoid arthritis disease activity according to gross domestic product in 25 countries in the QUEST RA database [57]	Polska	Odsetek pacjentów z RZS, którzy są lub kiedykolwiek byli leczeni metotreksatem	89%	2005-2008	Populacja pacjentów z RZS

#### 12.1.4. Niepowodzenie leczenia co najmniej dwoma tradycyjnymi DMARD, w tym MTX

W celu uzyskania odsetka pacjentów po niepowodzeniu leczenia co najmniej dwoma tradycyjnymi DMARD określono niezależnie odsetek pacjentów stosujących metotreksat po niepowodzeniu terapii tym lekiem oraz odsetek pacjentów po niepowodzeniu leczenia metotreksatem, u których stwierdzono nieskuteczność drugiego leku typu DMARD.

Odnaleziono 6 publikacji, w których przedstawiony został odsetek pacjentów po niepowodzeniu leczenia metotreksatem. Stwierdzono niejednorodność populacji pacjentów włączonych do poszczególnych badań. W większości badań wszyscy pacjenci włączeni do badania byli leczeni metotreksatem. W badaniu Yee 2003 [58] nie podano, czy i jaki odsetek pacjentów stosował leczenie metotreksatem. W badaniu Morgan 2003 [56] odsetek pacjentów stosujących metotreksat wyniósł 58,49%, zaś w badaniu Sokka 2009 [57] wartość tego odsetka wyniosła 85%.

Wartość odsetka pacjentów po niepowodzeniu leczenia metotreksatem waha się od 16,17% w badaniu Yee 2003 do 69% w badaniu Scully 1991 [59]. Wartość parametru z badania Yee 2003 podzielono przez odsetek pacjentów, którzy stosują bądź kiedykolwiek stosowali metotreksat w terapii RZS uzyskany wcześniej. W ten sposób otrzymano odsetek pacjentów po niepowodzeniu leczenia metotreksatem wśród pacjentów stosujących ten lek. Wartość tak przeskalowanego parametru wynosi 22,54%. Przyjęto, że odsetek pacjentów po niepowodzeniu leczenia metotreksatem jest równy średniej danych z poszczególnych badań uwzględnionych w analizie oraz przeskalowanej danej z publikacji Yee 2003. W ten sposób uzyskano wartość parametru równą 42,66%. Z uwagi jednak na opisaną rozbieżność odnalezionych danych oszacowanie tego parametru charakteryzuje się dużą niepewnością.

Charakterystykę badań uwzględnionych w analizie przedstawiono w poniższej tabeli. (Tabela 39)

Tabela 39.  
Odsetek chorych z po niepowodzeniu leczenia metotreksatem

Źródło	Państwo	Parametr	Wartość	Lata	Opis
Alarcon 1995 "Survival and drug discontinuation analyses in a large cohort of methotrexate treated rheumatoid arthritis patients" [60]	USA	Odsetek pacjentów z RZS po niepowodzeniu leczenia metotreksatem	61,84%	1981-1986	Populacja pacjentów z RZS spełniających kryteria ACR leczenia metotreksatem
Bologna 1997 „Long-term follow-up of 453 rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate: an open, retrospective, observational study” [61]	Francja	Odsetek pacjentów z RZS po niepowodzeniu leczenia metotreksatem	22,30%	1985-1994	Populacja pacjentów z RZS spełniających kryteria ACR leczenia metotreksatem
Morgan 2003 "Contribution of patient related differences to multidrug resistance in rheumatoid arthritis” [56]	UK	Odsetek pacjentów z RZS po niepowodzeniu leczenia metotreksatem	38,00%	2000	Populacja pacjentów z RZS spełniających kryteria ACR
van der Kooij 2007 „Limited efficacy of conventional DMARDs after initial methotrexate failure in patients with recent onset rheumatoid arthritis treated according to the disease activity score” [62]	-	Odsetek pacjentów z RZS po niepowodzeniu leczenia metotreksatem	66,39%	-	Populację pacjentów z aktywnym RZS
Scully 1991 „Long-term methotrexate therapy for rheumatoid arthritis” [59]	USA	Odsetek pacjentów z RZS po niepowodzeniu leczenia metotreksatem	69,00%	1983-1988	Populacja pacjentów z RZS spełniających kryteria ACR
Yazici 2005 "Long term safety of methotrexate in routine clinical care: discontinuation is unusual and rarely the result of laboratory abnormalities” [63]	USA	Odsetek pacjentów z RZS po niepowodzeniu leczenia metotreksatem	18,55%	-	Populacja pacjentów z RZS stosujących metotreksat
Yee 2003 "The prevalence of patients with rheumatoid arthritis in the West Midlands fulfilling the BSR criteria for anti-tumour necrosis factor therapy: an out-patient study” [58]	UK	Odsetek pacjentów z RZS po niepowodzeniu leczenia metotreksatem	16,17% (Wartość przeskalowana – 22,54%)	-	Populacja dorosłych pacjentów z RZS spełniających kryteria ACR
<b>Średnia</b>				42,66%	

Odnaleziono 3 publikacje, na podstawie których możliwe było oszacowanie odsetka pacjentów po niepowodzeniu leczenia drugim tradycyjnym lekiem typu DMARD. Populacje z badań włączonych do

analizy nie zostały określone w sposób jednolity. W badaniu van der Koj 2007 [62] wszyscy pacjenci włączeni do badania byli leczeni metotreksatem. W badaniu Yee 2003 nie podano, czy i jaki odsetek pacjentów stosował metotreksat. W badaniu Morgan 2003 [56] odsetek ten wynosił 58,49%.

Odnalezione wyniki dotyczące odsetka pacjentów po niepowodzeniu leczenia drugim tradycyjnym DMARD wykazywały dużą rozbieżność. Przyjęto, że odsetek pacjentów po niepowodzeniu leczenia drugim tradycyjnym DMARD jest równy średniej danych z badań uwzględnionych w analizie. W ten sposób uzyskano wartość parametru równą 68,39%. Z uwagi jednak na opisaną rozbieżność odnalezionych danych odnośnie odsetka pacjentów po niepowodzeniu leczenia drugim tradycyjnym DMARD oszacowanie tego parametru charakteryzuje się dużą niepewnością.

Charakterystykę badań uwzględnionych w analizie przedstawiono w poniższej tabeli. (Tabela 40)

**Tabela 40.**  
**Odsetek chorych z po niepowodzeniu leczenia drugim tradycyjnym lekiem z grupy DMARD**

Źródło	Państwo	Parametr	Wartość	Opis
Morgan 2003 "Contribution of patient related differences to multidrug resistance in rheumatoid arthritis" [56]	UK	Odsetek pacjentów z RZS po niepowodzeniu leczenia drugim tradycyjnym DMARD	50,93%	Populacja pacjentów z RZS spełniających kryteria ACR
van der Koj 2007 „Limited efficacy of conventional DMARDs after initial methotrexate failure in patients with recent onset rheumatoid arthritis treated according to the disease activity score” [62]	-	Odsetek pacjentów z RZS po niepowodzeniu leczenia drugim tradycyjnym DMARD	78,26%	Populacje pacjentów z aktywnym RZS
Yee 2003 "The prevalence of patients with rheumatoid arthritis in the West Midlands fulfilling the BSR criteria for anti-tumour necrosis factor therapy: an out-patient study" [58]	UK	Odsetek pacjentów z RZS po niepowodzeniu leczenia drugim tradycyjnym DMARD	75,97%	Dorośli pacjenci z RZS spełniający kryteria ACR
<b>Średnia</b>			<b>68,39%</b>	

### 12.1.5. Stopień zaawansowania choroby

W wyniku przeprowadzonego przeszukania odnośnie odsetka pacjentów z wysoką aktywnością choroby (DAS28 > 5,1), w ogólnej populacji pacjentów z RZS odnaleziono 4 badania pozwalające na określenie tego parametru. W żadnym z tych badań nie odniesiono się do pozostałych charakterystyk populacji docelowej analizy.

W wyniku przeprowadzonej aktualizacji danych odnaleziono 5 badań zawierających dane dotyczące odsetka pacjentów z wysoką aktywnością choroby (DAS28 > 5,1).

Charakterystykę badań uwzględnionych w analizie przedstawiono w poniższej tabeli. (Tabela 41).

**Tabela 41.**  
**Odsetek pacjentów z wysoką aktywnością choroby (DAS28 > 5,1)**

Źródło	Państwo	Parametr	Opis	Lata	Liczba pacjentów w badaniu	Wartość
<b>Khan 2009</b> "Reevaluation of the Role of Duration of Morning Stiffness in the Assessment of Rheumatoid Arthritis Activity" [64]	24 państwa	Odsetek pacjentów z RZS z wysoką aktywnością choroby	Populacja pacjentów z RZS	2005-2008	5230	29,83% <sup>a</sup>
<b>Kwaśny-Krochin 2010</b> "Unfavorably altered fibrin clot properties in patients with active rheumatoid arthritis" [65]	Polska	Odsetek pacjentów z RZS z wysoką aktywnością choroby	Populacja pacjentów z RZS spełniających kryteria ACR, bez chorób współistniejących		46	53,62% <sup>a</sup>
<b>Leeb 2004</b> "The DAS28 in rheumatoid arthritis and fibromyalgia patients" [66]	Austria	Odsetek pacjentów z RZS z wysoką aktywnością choroby	Populacja pacjentów z RZS spełniających kryteria ACR	-	62	28,97% <sup>a</sup>
<b>Leeb 2007</b> "The Disease Activity Score in 28 joints in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis patients" [67]	Austria	Odsetek pacjentów z RZS z wysoką aktywnością choroby	Populacja pacjentów z RZS spełniających kryteria ACR	-	85	19,31% <sup>a</sup>
<b>Lindsay 2009</b> "The composite DAS score is impractical to use in daily practice" [68]	UK	Odsetek pacjentów z RZS z wysoką aktywnością choroby	Populacja pacjentów z RZS	2005-2006	100	28,00%
<b>Ranzolin 2009</b> "Association of concomitant fibromyalgia with worse Disease Activity Score in 28 joints, Health Assessment Questionnaire, and Short Form 36 scores in patients with rheumatoid arthritis" [69]	Brazylia	Odsetek pacjentów z RZS z wysoką aktywnością choroby	Populacja pacjentów z RZS spełniających kryteria ACR	-	238	21,85%
<b>Standfield 2010</b> "Relationship Between Rheumatoid Arthritis Disease Severity, Health-Related Utility, and Resource Use in Australian Patients: A Cross-Sectional, Multicenter Study" [70]	Australia	Odsetek pacjentów z RZS z wysoką aktywnością choroby	Populacja pacjentów z RZS		166	12,85% <sup>a</sup>
<b>Targońska-Stępniań 2010</b> "Adiponectin and leptin serum concentrations in patients with rheumatoid arthritis" [71]	Polska	Odsetek pacjentów z RZS z wysoką aktywnością choroby	Populacja pacjentów z RZS, leczonych w klinice reumatologicznej, spełniających kryteria ACR		80	62,50%
<b>Targońska-Stępniań 2010</b> "Amino-terminal pro-brain natriuretic peptide as a prognostic marker in patients with rheumatoid arthritis" [72]	Polska	Odsetek pacjentów z RZS z wysoką aktywnością choroby	Populacja pacjentów z RZS, leczonych w klinice reumatologicznej, spełniających kryteria ACR, bez chorób współistniejących		90	28,89%
<b>Średnia</b>						<b>29,46%</b>

a) Wartość oszacowana na podstawie średniej i odchylenia standardowego przy założeniu normalności rozkładu wskaźnika DAS28.

Przyjęto, że odsetek pacjentów z RZS o wysokiej aktywności choroby (DAS28 > 5,1) jest średnią ważoną liczbą pacjentów danych z badań uwzględnionych w analizie. W ten sposób otrzymano

wartość tego parametru równą 29,46%. Jest to jednak odsetek pacjentów z ogólnej populacji chorych na RZS. Uwzględnienie tej danej wraz z oszacowanymi wcześniej odsetkami charakteryzującymi populację docelową byłoby błędem z uwagi na brak niezależności szacowanych parametrów. Odsetek pacjentów z wysoką aktywnością choroby prawdopodobnie jest znacznie wyższy u pacjentów po niepowodzeniu leczenia co najmniej dwoma tradycyjnymi DMARD, niż w ogólnej populacji chorych na RZS. Z uwagi na to wartości odsetka pacjentów z RZS o wysokiej aktywności choroby nie uwzględniono w analizie.

W publikacji Saraux 2006 [73] do badania włączono 821 pacjentów z RZS, spełniających kryteria ACR oraz leczonych wcześniej metotreksatem. Z uwagi na ograniczenie populacji włączonej do badania można się spodziewać wyższego, niż uzyskany wcześniej, odsetka pacjentów z wysoką aktywnością choroby. Wbrew oczekiwaniom jedynie 56 badanych wykazywało wysoką aktywność choroby (DAS28 > 5,1). W ten sposób uzyskano odsetek pacjentów z wysoką aktywnością choroby, wśród pacjentów stosujących metotreksat, równy 6,82%. Wartość ta jest niemal czterokrotnie niższa od wartości uzyskanego wcześniej odsetka. Z uwagi na rozbieżności w analizie zrezygnowano z wykorzystania tej danej.

#### **12.1.6. Odsetek pacjentów kwalifikujących się do leczenia biologicznego**

Odnaleziono 3 publikacje, w których sprawdzano ilu pacjentów, spośród włączonych do badania, kwalifikuje się do leczenia biologicznego. W każdej z publikacji w inny sposób zdefiniowano populację docelową.

Do badania Fautrel 2008 [74] włączono pacjentów z RZS, spełniających kryteria ACR oraz nigdy wcześniej nieleczonych lekami biologicznymi. Przyjęcie takich warunków wykluczenia w znacznym stopniu ogranicza populację. Można przypuszczać, że otrzymane odsetki pacjentów, spełniających poszczególne kryteria kwalifikacji do leczenia biologicznego, są znacznie niższe wśród chorych włączonych do badania od tych w populacji ogólnej pacjentów z RZS. Prawdopodobnie duży odsetek chorych leczonych wcześniej biologicznie spełnia kryteria do ponownego zastosowania leczenia tego typu. Z uwagi na to odsetek pacjentów kwalifikujących się do leczenia biologicznego uzyskany w badaniu Fautrel 2008 (0,93%), uznano za zaniżony i nie włączono go do analizy.

W publikacji Geens 2009 [75], do badania włączono pacjentów z aktywnym RZS, leczonych wcześniej metotreksatem. Aktywne RZS zdefiniowano za pomocą skali VAS (wizualna skala analogowa). Nie podano odsetków pacjentów spełniających poszczególne kryteria kwalifikacji do leczenia biologicznego. Ostatecznie spośród 492 pacjentów włączonych do badania 41 kwalifikowało się do leczenia biologicznego zgodnie z kryteriami odpowiadającymi przyjętym w programie terapeutycznym leczenia RZS w Polsce. W ten sposób ustalono, że 8,33% pacjentów z aktywnym RZS kwalifikuje się do leczenia biologicznego. Z uwagi na przyjętą definicję aktywnej choroby nie sposób odnieść się w zakresie zdefiniowanej w analizie populacji docelowej do danych z badania Geens 2009. Można przypuszczać, że w wyniku ograniczenia badania do pacjentów z aktywnym RZS, wartość uzyskanego parametru została przeszacowana w stosunku jego wartości w populacji ogólnej pacjentów z RZS.

Ponadto nie udało się odtworzyć ścieżki narzucania kolejnych ograniczeń na populację pacjentów włączonych do badania. Z uwagi na to niemożliwe jest połączenie danej z publikacji Geens 2009 z uzyskanymi wcześniej wynikami. Z tego powodu oraz ze względu na fakt, iż uzyskany w badaniu odsetek jest przeszacowany, nie uwzględniono w analizie tej danej.

W publikacji Yee 2003 [58] do badania włączono dorosłych pacjentów z RZS spełniających kryteria ACR. Sprawdzano ilu spośród 1441 pacjentów spełnia kolejne kryteria kwalifikacji do leczenia biologicznego. Podano liczbę pacjentów po niepowodzeniu leczenia metotreksatem, po niepowodzeniu leczenia drugim tradycyjnym DMARD, bez przeciwwskazań do leczenia biologicznego i ostatecznie z wysoką aktywnością choroby (DAS28 > 5,1). Uzyskane w ten sposób odsetki pacjentów zostały przedstawione w tabeli poniżej (Tabela 42). Zastosowana kolejność nakładania poszczególnych ograniczeń na badaną populację pozwala na połączenie danych z publikacji Yee 2003 z wcześniej uzyskanymi parametrami.

**Tabela 42.**  
**Odsetek pacjentów kwalifikujących się do leczenia biologicznego**

Źródło	Odsetek pacjentów					Uwagi
	Niepowodzenie leczenia MTX	Niepowodzenie leczenia drugim tradycyjnym DMARD	Brak przeciwwskazań do leczenia biologicznego	DAS28 > 5,1	Kwalifikujący się do leczenia biologicznego	
Yee 2003 [58]	16,17%	75,97%	89,27%	50,63%	5,55% <sup>a</sup>	Odsetek w populacji dorosłych pacjentów z RZS spełniających kryteria ACR

a) odsetek dla wszystkich pacjentów włączonych do badania

### 12.1.7. Podsumowanie

W celu oszacowania liczebności populacji pacjentów z RZS w Polsce kwalifikujących się do leczenia biologicznego skompilowano powyżej przedstawione dane. Dla każdego z rozpatrywanych lat po kolei szacowano:

- liczbę chorych na RZS w Polsce,
- liczbę pacjentów po niepowodzeniu leczenia metotreksatem,
- liczbę pacjentów po niepowodzeniu leczenia drugim tradycyjnym DMARD,
- liczbę pacjentów o wysokiej aktywności choroby (DAS28 > 5,1),
- liczbę pacjentów bez przeciwwskazań do leczenia biologicznego.

W poniższej tabeli (Tabela 43) przedstawiono sposób szacowania liczebności populacji pacjentów w Polsce kwalifikujących się do leczenia biologicznego wraz z wartościami przyjętych parametrów (określonych według metodyki opisanej w poprzednich rozdziałach).

**Tabela 43.**  
**Prognozowana liczebność populacji docelowej w latach 2013-2015**

Parametr	Wartość	Prognoza		
		2013	2014	2015
Populacja Polski w wieku 18 lat i powyżej	x	31 109 243	31 112 564	31 098 072
RZS	0,70%	216 888	216 911	216 810
Stosowanie metotreksatu	89%	193 030	193 050	192 961
Niepowodzenie leczenia metotreksatem	42,66%	82 347	82 355	82 317
Niepowodzenie leczenia drugim tradycyjnym DMARD	68,39%	56 317	56 323	56 297
Brak przeciwwskazań do leczenia biologicznego	89,27%	50 274	50 279	50 256
Wysoka aktywność choroby (DAS28 > 5,1)	50,63%	25 454	25 456	25 445

Powyższa wartość jest jedynie daną szacunkową. Ponadto każdy z parametrów, użytych do oszacowania liczby pacjentów w Polsce kwalifikujących się do leczenia biologicznego, charakteryzuje się dużą niepewnością. Uzyskane odsetki pochodzą z pojedynczych publikacji, bądź też są średnią z wyników badań, charakteryzujących się dużą rozbieżnością. Taki dobór parametrów powiększa możliwy do popełnienia błąd szacunkowy. Co więcej, do kalkulacji użyto niezależnie każdego z przyjętych odsetków. Następuje więc nakładanie się na siebie błędów każdego z przybliżeń. Ze względu na powyższe uwagi oraz fakt, że żadna z przyjętych wartości nie opiera się na danych z Polski uznano, że uzyskana w ten sposób liczba pacjentów kwalifikujących się do leczenia biologicznego nie odzwierciedla rzetelnie polskiej rzeczywistości. Z tego powodu nie uwzględniono w analizie tej danej. Oparto się natomiast na danych z „Ewidencji pacjentów w terapii biologicznej RZS” [22]. Dane z tego rejestru pozwalają na określenie realnej liczby pacjentów z RZS leczonych biologicznie w Polsce.

## 12.2. Rozpowszechnienie poszczególnych preparatów w rynku leków biologicznych

### 12.2.1. Dane otrzymane od Zamawiającego wykorzystane przy szacowaniu rozpowszechnienia leków biologicznych

#### Zagraniczne dane sprzedażowe

Na potrzeby niniejszej analizy uzyskano od Zamawiającego [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]. Udziały leków w rynku obejmującym wszystkie wskazania leków biologicznych mogą znacząco różnić się od ich udziałów przy uwzględnieniu wyłącznie sprzedaży w RZS. Z tego powodu do dalszej analizy nie wykorzystano danych [REDAKTOWANE], gdyż w przypadku tych [REDAKTOWANE] na podstawie uzyskanych danych nie zdołano wyodrębnić sprzedaży preparatów w RZS. W



przypadku danych z [REDAKTOWANE] możliwe było dla każdego leku anty-TNF $\alpha$  określenie odsetka, jaki w całkowitej sprzedaży leku stanowi jego sprzedaż we wskazaniu RZS. Przy uwzględnieniu wspomnianych odsetków uzyskano informacje o sprzedaży poszczególnych leków biologicznych we wskazaniu RZS w tych państwach, które posłużyły do dalszych obliczeń przeprowadzonych w ramach niniejszej analizy.

#### Dane z prezentacji otrzymanej od Zamawiającego

W prezentacji otrzymanej od Zamawiającego dotyczącej analizy rynku leków biologicznych zawarto dane zaprezentowane przez krajowego konsultanta do spraw reumatologii we wrześniu 2011 roku. Dane pochodzą z polskiego rejestru pacjentów z RZS i dotyczą sierpnia 2011 roku. W poniższej tabeli (Tabela 44) zaprezentowano dane dotyczące liczby pacjentów z RZS w sierpniu 2011 z podziałem na terapie poszczególnymi lekami biologicznymi przedstawione we wspomnianej prezentacji, które posłużyły do dalszych obliczeń przeprowadzonych w ramach niniejszej analizy. [REDAKTOWANE]

Tabela 44.  
Liczba pacjentów z RZS w Polsce z podziałem na poszczególne terapie – sierpień 2011

Parametr	ADA	ETA	INF	RTX
Liczba pacjentów	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Udziały w rynku leków biologicznych	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Udziały w rynku leków anty-TNF $\alpha$	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	1

Z danych z powyższej tabeli wynika, że zdecydowanie najczęściej stosowanym w leczeniu RZS w Polsce lekiem anty-TNF $\alpha$  jest ETA, natomiast najrzadziej INF. Należy zwrócić na fakt iż w sierpniu 2011 roku INF zajmował mniej niż 10% rynku leków anty-TNF $\alpha$ , mimo dostępności w Polsce jedynie trzech preparatów tego typu.

Dodatkowo powyższe dane dotyczą pojedynczego punktu czasowego, w związku z tym za nieuzasadnione uznano przeprowadzanie na ich podstawie prognozy rozpowszechnienia poszczególnych leków anty-TNF $\alpha$  w niniejszej analizie. W listopadzie 2007 roku w Polsce rozpoczęto finansowanie ze środków publicznych ADA, w związku z tym polski rynek leków biologicznych stosowanych przez pacjentów z RZS podlegał w ostatnich latach dynamicznym zmianom. [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Informacje z pojedynczego punktu czasowego nie pozwalają na określenie

charakteru i dynamiki zaistniałych zmian na rynku leków biologicznych oraz na ewentualne wnioskowanie o jego stabilizacji. Zgodnie z danymi z polskiego rejestru pacjentów z RZS (rozdz. 3.2) rozpoczęcie finansowania ADA ze środków publicznych nie miało wpływu na rozpowszechnienie RTX wśród pacjentów z RZS.

Z uwagi na powyżej opisane aspekty dane z prezentacji otrzymanej od Zamawiającego posłużyły w niniejszej analizie do obliczeń przeprowadzonych w ramach analizy wrażliwości.

### Polskie dane sprzedażowe

Polskie dane sprzedażowe dotyczą całkowitej miesięcznej liczby sprzedanych opakowań dostępnych leków biologicznych [REDACTED]. Poszczególne leki biologiczne stosowane są w wielu wskazaniach poza RZS. Ponadto w zależności od wskazania, w którym dany lek jest podawany, stosuje się go zgodnie z różnymi schematami dawkowania. W związku z tym udziały leków w rynku obejmującym wszystkie wskazania leków biologicznych mogą znacząco różnić się od ich udziałów przy uwzględnieniu wyłącznie sprzedaży w RZS. Ze względu na to zdecydowano się na odpowiednie przeskalowanie całkowitej sprzedaży leków anti-TNF $\alpha$  w Polsce w celu uzyskania przybliżonej sprzedaży odpowiednich preparatów z uwzględnieniem wyłącznie wskazania RZS. W tym celu posłużono się otrzymanymi [REDACTED] [REDACTED], dotyczącymi sprzedaży leków anti-TNF $\alpha$  w tych państwach. Na podstawie danych z wymienionych [REDACTED] wyznaczono dla każdego z analizowanych leków średni udział, jaki w całkowitej sprzedaży danego leku stanowi jego sprzedaż we wskazaniu RZS. W poniższej tabeli (Tabela 45) zaprezentowano otrzymane odsetki wraz wartością średnią zastosowaną w dalszej analizie.

**Tabela 45.**  
Udziały sprzedaży leków anti-TNF $\alpha$  we wskazaniu RZS w ich całkowitej sprzedaży

Państwo	Substancja		
	Adalimumab	Etanercept	Infliksymab
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tak uzyskane odsetki zastosowano do całkowitej sprzedaży leków anti-TNF $\alpha$  w Polsce, uzyskując ich sprzedaż wyłącznie we wskazaniu RZS.

Na podstawie otrzymanej w opisany powyżej sposób sprzedaży leków biologicznych w RZS na rynku polskim wyznaczono udziały poszczególnych preparatów w rynku leków anti-TNF $\alpha$  wśród pacjentów z RZS w Polsce aktywnie leczonych lekami z grupy anti-TNF $\alpha$ , które wykorzystano w dalszych obliczeniach niniejszej analizy.

### 12.2.2. Rozpowszechnienie RTX

Na podstawie danych z „Ewidencji pacjentów w terapii biologicznej RZS”, które w sposób szczegółowy zostały opisane w rozdziale 3.2, można stwierdzić względną stabilność odsetka pacjentów w terapii RTX w stosunku do wszystkich pacjentów przebywających na aktywnej terapii lekami biologicznymi w kolejnych miesiącach. W związku z tym w analizie przyjęto założenie o stałym rozpowszechnieniu RTX równym najbardziej aktualnej posiadanej wartości tego parametru. Zgodnie z danymi z prezentacji otrzymanej od Zamawiającego [REDAKTOWANE] pacjentów spośród wszystkich otrzymujących w ramach TPZ leki biologiczne, w sierpniu 2011 roku było leczonych RTX. Najprawdopodobniej rozpowszechnienie RTX w kolejnych latach analizy ulegać będzie pewnym zmianom, których charakter jest trudny do przewidzenia. RTX został uwzględniony w niniejszej analizie wyłącznie w celu pokazania pełnego spektrum wydatków związanych z terapią biologiczną pacjentów z RZS i nie stanowi on w niniejszej analizie interwencji opcjonalnej dla CZP. Finansowanie CZP ze środków publicznych, zgodnie z założeniem przyjętym w niniejszej analizie, nie będzie mieć wpływu na rozpowszechnienie RTX wśród pacjentów z RZS. W związku z powyższym przyjęcie założenia o stałym w czasie rozpowszechnieniu RTX nie ma wpływu na uzyskane w niniejszej analizie wyniki inkrementalne.

Tabela 46.  
Rozpowszechnienie RTX w rynku leków biologicznych

Substancja	Rok		
	2013	2014	2015
Rytuksymab	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

### 12.2.3. Aktualne rozpowszechnienie poszczególnych leków anty-TNF $\alpha$ wśród pacjentów stosujących te leki

Przy szacowaniu rozpowszechnienia leków w scenariuszu aktualnym analizy finansowej nie uwzględniono danych pochodzących z raportów z „Ewidencji pacjentów z RZS w terapii biologicznej”. Jedyne zawarte we wspomnianych raportach dane pozwalające na określenie udziałów poszczególnych leków biologicznych w Polsce odnoszą się do skumulowanej liczby wniosków złożonych przez pacjentów leczonych poszczególnymi preparatami w ramach TPZ od początku istnienia polskiego rejestru do chwili publikacji danego raportu. Na podstawie tego typu danych nie jest możliwe wiarygodne uzyskanie realnego rozpowszechnienia poszczególnych leków anty-TNF $\alpha$  wśród pacjentów z RZS aktywnie leczonych lekami z grupy anty-TNF $\alpha$  w określonym momencie czasowym, z uwagi na zachodzące dynamiczne zmiany w udziałach poszczególnych leków w pierwszych latach po rozpoczęciu ich finansowania ze środków publicznych we wskazaniu RZS. Dane z ewidencji są odpowiednie do określenia aktualnego rozpowszechnienia leku wyłącznie w przypadku względnej stabilności jego udziałów w rynku, jak ma to miejsce w przypadku RTX.

Do określenia rozpowszechnienia poszczególnych leków anti-TNF $\alpha$  w scenariuszu aktualnym analizy, posłużono się danymi uzyskanymi od Zamawiającego. Przedstawione w uzyskanej od Zamawiającego prezentacji dane dotyczące liczby pacjentów leczonych poszczególnymi anti-TNF $\alpha$  w sierpniu 2011 roku, w przeciwieństwie do danych sprzedażowych, nie pozwoliły na rozróżnienie udziałów ETA ze względu na schemat dawkowania tego leku. [REDACTED]

[REDACTED] Z uwagi na to do określenia rozpowszechnienia leków anti-TNF $\alpha$  w scenariuszu aktualnym analizy posłużono się przede wszystkim polskimi danymi sprzedażowymi, dostosowanymi do wskazania RZS.

Z uwagi na dwa różne możliwe schematy dawkowania ETA w leczeniu pacjentów z RZS, w szacowaniu rozpowszechnienia tego leku uwzględniono osobno udziały ETA podawanego w dawce 25 mg dwa razy w tygodniu oraz ETA podawanego w dawce 50 mg raz w tygodniu.

Na podstawie otrzymanej sprzedaży leków biologicznych w RZS na rynku polskim (rozdz. 12.2.1) wyznaczono udziały poszczególnych preparatów w rynku leków anti-TNF $\alpha$ . Po analizie dynamiki sprzedaży poszczególnych leków anti-TNF $\alpha$  stwierdzono uzyskanie względnej stabilizacji sprzedaży tych preparatów w ostatnim roku. W związku z tym za zasadne uznano przyjęcie w scenariuszu aktualnym niniejszej analizy założenia o stałych udziałach ADA, ETA i INF wśród pacjentów z RZS. Wyjściowe udziały poszczególnych leków anti-TNF $\alpha$  przyjęto jako średnią wartość tego parametru z ostatniego roku, dla którego posiadano polskie dane sprzedażowe dostosowane do wskazania RZS. Zastosowanie powyższego podejścia uzasadnione jest dodatkowo faktem możliwych do zaistnienia zmian w rozpowszechnieniu leków biologicznych wśród pacjentów z RZS, w związku z wejściem w życie zapisów ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, których charakter jest trudny do przewidzenia. Przez zastosowanie stałych udziałów leków anti-TNF $\alpha$  wśród pacjentów z RZS aktywnie leczonych lekami z grupy anti-TNF $\alpha$  i w scenariuszu aktualnym analizy finansowej, zmiany w ich rozpowszechnieniu wynikające z założeń przyjętych w scenariuszu prognozowanym analizy wynikają wyłącznie z objęcia finansowaniem ze środków publicznych CZP.

W ramach analizy wrażliwości (wariant C1) przedstawiono obliczenia przy założeniu stałego rozpowszechnienia leków anti-TNF $\alpha$  w kolejnych latach analizy, uzyskanego na podstawie otrzymanych od Zamawiającego danych na temat udziałów tych leków wśród pacjentów z RZS w terapii biologicznej w Polsce z sierpnia 2011 roku. W powyższych danych w przypadku ETA nie rozróżniono udziałów tego leku ze względu na schemat dawkowania. W związku z tym w wariantcie C1 analizy wrażliwości przyjęto, że rozkład udziałów tego preparatu pomiędzy ETA stosowanym w dawce 25 mg dwa razy w tygodniu i ETA stosowanym w dawce 50 mg raz w tygodniu jest taki sam, jak w przypadku parametrów zastosowanych w analizie podstawowej. Dodatkowo w wariantcie C2 analizy wrażliwości do obliczeń zastosowano udziały leków w latach 2013-2015 oszacowane na podstawie regresji liniowej zastosowanej do danych sprzedażowych z ostatnich 12 miesięcy, dla których dane te

były dostępne (od grudnia 2010 do listopada 2011). W poniższej tabeli zaprezentowano rozpowszechnienie leków anti-TNF $\alpha$  zastosowane w scenariuszu aktualnym niniejszej analizy.

**Tabela 47.**  
**Rozpowszechnienie pozostałych TNF**

Lek	Rok		
	2013 <sup>a</sup>	2014 <sup>a</sup>	2015 <sup>a</sup>
<b>Udziały stabilne na podstawie danych sprzedażowych</b>			
Adalimumab	██████	██████	██████
Etanercept 25mg	██████	██████	██████
Etanercept 50mg	██████	██████	██████
Infliksymab	██████	██████	██████
<b>Regresja na podstawie danych sprzedażowych</b>			
Adalimumab	██████	██████	██████
Etanercept 25mg	██████	██████	██████
Etanercept 50mg	██████	██████	██████
Infliksymab	██████	██████	██████
<b>Udziały stabilne na podstawie danych z rejestru RZS</b>			
Adalimumab	██████	██████	██████
Etanercept 25mg	██████	██████	██████
Etanercept 50mg	██████	██████	██████
Infliksymab	██████	██████	██████

a – w obliczeniach wyznaczono rozpowszechnienie poszczególnych preparatów w każdym kwartale analizy, w powyższej tabeli zaprezentowano średnie udziały leków w kolejnych latach

#### 12.2.4. Rozpowszechnienie CZP w scenariuszu prognozowanym

Z uwagi na brak finansowania ze środków publicznych CZP w leczeniu RZS w Polsce nie udało się uzyskać polskich danych pozwalających na bezpośrednie oszacowanie rozpowszechnienia CZP w rynku leków anti-TNF $\alpha$ . W związku z tym w celu wyznaczenia rozpowszechnienia CZP na potrzeby niniejszej analizy przeprowadzono wielokierunkową analizę dostępnych źródeł danych.

W pierwszym podejściu, do określenia udziałów CZP w rynku leków anti-TNF $\alpha$  w Polsce w kolejnych latach analizy, posłużono się danymi sprzedażowymi uzyskanymi od Zamawiającego, ██████████ ██████████ gdzie CZP jest dostępny i jego stosowanie przez pacjentów z RZS jest od co najmniej roku w całości finansowane ze środków publicznych.

W drugim kierunku analitycznym ocenie poddano polskie dane dotyczące sprzedaży leków biologicznych, pod kątem dynamiki wzrostu sprzedaży ADA. Od listopada 2007 roku ADA jest w Polsce objęty finansowaniem w ramach TPZ leczenia RZS. W związku z powyższym rozważono możliwość przyjęcia w scenariuszu prognozowanym niniejszej analizy analogicznego wzrostu

udziałów CZP w rynku leków anti-TNF $\alpha$  po rozpoczęciu finansowania tego leku ze środków publicznych, jaki miał miejsce w przypadku ADA.

#### 12.2.4.1. Rozpowszechnienie na podstawie danych zagranicznych

Dane sprzedażowe z państw zagranicznych dotyczą miesięcznej liczby sprzedanych opakowań poszczególnych leków biologicznych dostępnych we wszystkich wskazaniach od momentu wprowadzenia w danym państwie do sprzedaży CZP. Udziały leków w rynku obejmującym wszystkie wskazania leków biologicznych mogą znacząco różnić się od udziałów w rynku przy uwzględnieniu wyłącznie RZS. Z tego powodu do dalszej analizy nie wykorzystano danych sprzedażowych [REDACTED] [REDACTED] gdyż w przypadku tych państw na podstawie uzyskanych danych nie zdołano wyodrębnić sprzedaży preparatów dla pacjentów z RZS.

Na podstawie miesięcznej sprzedaży opakowań obliczono kwartalną sprzedaż w miligramach poszczególnych substancji, po czym oszacowano liczbę pacjentolat terapii poszczególnymi lekami w kolejnych kwartałach od momentu wprowadzenia CZP do leczenia RZS [REDACTED] [REDACTED] przy uwzględnieniu średnich dawek poszczególnych leków biologicznych). Następnie dla każdego państwa obliczono udziały CZP w kolejnych kwartałach dzieląc liczbę pacjentolat w terapii CZP przez sumę pacjentolat w terapii lekami anti-TNF $\alpha$ . W tym samym czasie co CZP [REDACTED] [REDACTED] na rynek leków anti-TNF $\alpha$  wszedł [REDACTED]. Należy się spodziewać, że jednocześnie wprowadzenie do sprzedaży poza CZP innego preparatu z tej samej grupy leków mogło mieć decydujący wpływ na uzyskane rozpowszechnienie CZP. W związku z powyższym dla każdego z państw w kolejnych latach od wprowadzenia CZP do sprzedaży obliczono dodatkowo łączne rozpowszechnienie CZP i GOL. Dostępność CZP, a tym samym [REDACTED] [REDACTED] jest krótsza niż założony horyzont czasowy analizy. Z uwagi na to, w celu uzyskania odpowiednich wartości udziałów w rynku leków anti-TNF $\alpha$ , do odsetków otrzymanych na podstawie danych sprzedażowych dla każdego z uwzględnionych państw zastosowano metody regresji liniowej. Finalnie wyniki powyżej opisanych obliczeń dla poszczególnych państw zostały uśrednione, czego rezultatem jest średnie rozpowszechnienie CZP i średnie łączne rozpowszechnienie CZP i [REDACTED] wśród leków anti-TNF $\alpha$  stosowanych w leczeniu RZS w kolejnych latach od wprowadzenia tych leków do stosowania w RZS. (Tabela 48)

**Tabela 48.**  
Rozpowszechnienie CZP w rynku leków anti-TNF $\alpha$  na podstawie danych zagranicznych

Substancja	Rok od wprowadzenia substancji do leczenia RZS		
	I <sup>a</sup>	II <sup>a</sup>	III <sup>a</sup>
CZP	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
CZP + GOL	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

a – w ramach obliczeń wyznaczono odpowiednie udziały dla każdego kwartału kolejnych lat od wprowadzenia odpowiednich substancji, w tabeli przedstawiono średnią wartość rozpowszechnienia dla wszystkich kwartałów danego roku

## Zagraniczne rejestry pacjentów z RZS

W wyniku niesystematycznego przeszukania odnaleziono raporty dotyczące rejestrów pacjentów z RZS prowadzone w Danii oraz w Niemczech. [76, 77] DANBIO – duński rejestr pacjentów z RZS [76] - został uruchomiony w 2000 roku. Od października 2006 roku rejestracja pacjentów reumatologicznych w terapii biologicznej jest obowiązkowa dla wszystkich chorych niezależnie od diagnozy. Raporty koncentrują się głównie na pacjentach z RZS. W raporcie z 2010 znajduje się wykres przedstawiający liczbę pacjentów leczonych odpowiednimi lekami biologicznymi w poszczególnych latach. Z wykresu można odczytać dokładną liczbę pacjentów leczonych w Danii w 2010. Dane z wykresu wskazują również na to, że w tym czasie nie było pacjentów leczonych CZP oraz GOL. W raporcie natomiast zawarto informację, że w marcu 2010 roku zarówno CZP jak i GOL były dostępne w leczeniu RZS w Danii. RABBIT – niemiecki rejestr RZS [77] został uruchomiony w maju 2001 roku i do chwili obecnej uczestniczyło w nim ponad 350 reumatologów i ponad 10 000 pacjentów z RZS. Rejestracja nie jest obowiązkowa, a sam rejestr ma na celu długotrwałą obserwację skuteczności i tolerancji leczenia lekami biologicznymi u chorych z RZS w porównaniu z leczeniem konwencjonalnym. W raportach ze stycznia 2011 oraz grudnia 2011 zawarto skumulowane dane dotyczące pacjentów zarejestrowanych z podziałem na poszczególne leki. CZP wszedł na rynek niemiecki w listopadzie 2009 roku razem z GOL.

Z odnalezionych rejestrów wyznaczono odsetek pacjentów leczonych CZP w rynku TNF oraz łączny odsetek pacjentów leczonych CZP lub GOL w rynku leków anti-TNF $\alpha$ , w przypadku Danii w 2010 roku, a w przypadku Niemiec w 2010 oraz 2011 roku. Otrzymane odsetki mogą nie odzwierciedlać udziałów CZP w rynku leków anti-TNF $\alpha$  w pierwszych latach po wprowadzeniu tego preparatu do leczenia pacjentów z RZS, ponieważ dane z rejestrów dotyczą tylko konkretnych lat kalendarzowych a nie rocznych okresów od momentu wejścia CZP na rynek. Dodatkowo udziały z rejestru RABBIT różnią się od udziałów uzyskanych na podstawie danych sprzedażowych z Niemiec. Najpewniej jest to spowodowane tym, że rejestr RABBIT nie obejmuje wszystkich pacjentów z RZS w Niemczech. Dodatkowo wartości otrzymane z odnalezionych raportów z tego rejestru są wartościami skumulowanymi od początku jego prowadzenia, przez co zawyżone zostają udziały leków będących na rynku dłuższy okres czasu. Z drugiej strony udziały leków, które dopiero co na rynek wchodzi są zaniżane. Z tego powodu wartości uzyskane z rejestru RABBIT nie można uznać za wiarygodne.

Wyniki uzyskane na podstawie rejestru DANBIO wskazują na zgodność co do rozpowszechnienia CZP w pierwszym roku po wprowadzeniu tego preparatu na rynek leków anti-TNF $\alpha$  z rezultatami uzyskanymi na podstawie danych sprzedażowych. W poniższej tabeli (Tabela 49) zaprezentowano rozpowszechnienie CZP oraz łączne udziały CZP i GOL oszacowane na podstawie rejestrów.

**Tabela 49.**  
**Rozpowszechnienie CZP w rynku leków antyTNF $\alpha$  na podstawie rejestrów RZS z innych państw**

Substancja	Rejestr	2010	2011
CZP	DANBIO	█	I
	RABBIT	█	█
CZP + GOL	DANBIO	█	I
	RABBIT	█	█

#### 12.2.4.2. Rozpowszechnienie na podstawie ADA

W oparciu o dane o sprzedaży leków biologicznych w Polsce, po ich dostosowaniu do wskazania RZS wyznaczono udziały ADA w rynku leków anty-TNF $\alpha$  w kolejnych 3 latach od momentu wprowadzenia tego leku do TPZ leczenia pacjentów z RZS.

█. Zgodnie z powyższymi rozważaniami, potencjalne do osiągnięcia rozpowszechnienie CZP wśród pacjentów z RZS aktywnie leczonych lekami z grupy anty-TNF $\alpha$ , po ustaleniu się stanu równowagi na rynku tych leków stanowi █ analogicznego rozpowszechnienia ADA w momencie wprowadzania tego leku do aktualnie obowiązującego TPZ. W związku z tym udziały ADA wśród leków anty-TNF $\alpha$  stosowanych w leczeniu RZS zostały odpowiednio przeskalowane. W ten sposób przy uwzględnieniu dynamiki wzrostu rozpowszechnienia ADA w rynku leków anty-TNF $\alpha$  oraz aktualnej dostępności leków biologicznych na rynku polskim uzyskano prognozowane rozpowszechnienie CZP w rynku leków anty-TNF $\alpha$ . (Tabela 50)

Na wartości rozpowszechnienia adalimumabu w kolejnych latach istotnie wpływał fakt, która terapia w danym okresie posiadała status terapii inicjującej. Adalimumab był terapią inicjującą od lipca do grudnia 2010 roku, co znacznie zwiększyło jego rozpowszechnienie w tym okresie. Ma to wpływ na wartość rozpowszechnienia certolizumabu przyjmowanego w ostatnim roku analizy (w obliczeniach dotyczy ostatniego kwartału uwzględnianego w analizie). Z tego względu w ramach analizy wrażliwości przeprowadzono obliczenia przy alternatywnym sposobie naliczenia rozpowszechnienia CZP w ostatnim roku analizy – to jest, przy uwzględnieniu w ostatnim kwartale wartości rozpowszechnienia wyznaczonej z trendu z okresu poprzedzającego. Szczegółowe dane uwzględnione w analizie z podziałem na poszczególne kwartały przedstawiono w pliku obliczeniowym analizy w zakładce „Prevalence”.



**Tabela 50.**  
Rozpowszechnienie CZP w rynku leków anti-TNF $\alpha$  na podstawie rozpowszechnienia ADA

Substancja	Rok od wprowadzenia substancji do leczenia RZS		
	I	II	III
CZP (na podstawie ADA)	■	■	■
CZP (na podstawie ADA – wariant alternatywny)	■	■	■

a – w ramach obliczeń wyznaczono odpowiednie udziały dla każdego kwartału kolejnych lat od wprowadzenia odpowiednich substancji, w tabeli przedstawiono średnią wartość rozpowszechnienia dla wszystkich kwartałów danego roku

### 12.2.4.3. Podsumowanie

Zgodnie z metodyką opisaną w powyższych rozdziałach uzyskano trzy różne prognozy dla rozpowszechnienia CZP: dwie na podstawie zagranicznych danych dotyczących sprzedaży CZP w krajach, w których stosowanie tego leku w RZS jest w całości finansowane ze środków publicznych oraz jedną na podstawie dynamiki wzrostu udziałów ADA wśród pacjentów z RZS w Polsce po wprowadzeniu tego leku do TPZ przy uwzględnieniu aktualnej dostępności leków biologicznych w Polsce.

W obliczeniach dotyczących prognozy rozpowszechnienia CZP wykorzystano dane sprzedażowe ■. W państwach tych w tym samym momencie co CZP na rynku leków anti-TNF $\alpha$  pojawił się ■ co miało najpewniej decydujący wpływ na uzyskane tam rozpowszechnienie CZP. Zasadne wydaje się zatem stwierdzenie, że udziały CZP w rynku leków anti-TNF $\alpha$  w Polsce, po uzyskaniu przez ten lek finansowania ze środków publicznych w ramach TPZ leczenia RZS (bez jednoczesnego wprowadzenia na rynek ■ będą ■ od rozpowszechnienia CZP w innych państwach wynikającego z analizy danych sprzedażowych. Jednocześnie można się spodziewać, że udziały te nie będą tak ■ jak rozpowszechnienie prognozowane na podstawie łącznej sprzedaży wprowadzanych jednocześnie na rynki zagraniczne CZP i ■. Z uwagi na powyższe stwierdzenia w analizie finansowej przyjęto, że prognozy rozpowszechnienia CZP uzyskane na podstawie zagranicznych danych sprzedażowych stanowią odpowiednio minimalne i maksymalne możliwe do osiągnięcia udziały CZP w polskim rynku leków anti-TNF $\alpha$ .

Należy zwrócić uwagę, że prognoza rozpowszechnienia CZP otrzymana na podstawie danych dotyczących sprzedaży ADA na rynku polskim plasuje się pośrodku udziałów przewidywanych na podstawie zagranicznych danych sprzedażowych. Z uwagi na to oraz ze względu na fakt, iż prognoza ta została przeprowadzona w oparciu o polskie dane sprzedażowe, uznano ją za odpowiednią do zastosowania w podstawowych obliczeniach analizy finansowej. W poniższej tabeli zestawiono finalne dane dotyczące rozpowszechnienia CZP w rynku leków anti-TNF $\alpha$  wykorzystane w analizie.

**Tabela 51.**  
Rozpowszechnienie CZP w rynku leków anti-TNF $\alpha$

Wariant analizy	Rok		
	2013	2014	2015
Wariant podstawowy	■	■	■

Wariant analizy	Rok		
Wariant minimalny	■	■	■
Wariant maksymalny	■	■	■
Wariant alternatywny	■	■	■

## 12.3. Szczegółowe wyniki analizy

### 12.3.1. Scenariusz aktualny

Tabela 52.  
Wydatki płatnika w latach 2013 – 2015 (scenariusz aktualny)

Kategoria	2013	2014	2015
<b>Koszty związane z adalimumabem</b>			
Koszty leków	■	■	■
Koszty podawania leków	■	■	■
Koszty monitorowania terapii	■	■	■
Koszty kwalifikacji	■	■	■
Koszt metotreksatu	■	■	■
Koszty medyczne niezwiązane z terapią lekami biologicznymi	■	■	■
Koszty łączne	■	■	■
<b>Koszty związane z etanerceptem</b>			
Koszty leków	■	■	■
Koszty podawania leków	■	■	■
Koszty monitorowania terapii	■	■	■
Koszty kwalifikacji	■	■	■
Koszt metotreksatu	■	■	■
Koszty medyczne niezwiązane z terapią lekami biologicznymi	■	■	■
Koszty łączne	■	■	■
<b>Koszty związane z infliksymabem</b>			
Koszty leków	■	■	■
Koszty podawania leków	■	■	■
Koszty monitorowania terapii	■	■	■
Koszty kwalifikacji	■	■	■
Koszt metotreksatu	■	■	■
Koszty medyczne niezwiązane z terapią lekami biologicznymi	■	■	■
Koszty łączne	■	■	■

Kategoria	2013	2014	2015
<b>Koszty związane z rytuksymabem</b>			
Koszty leków	████████	████████	████████
Koszty podawania leków	████████	████████	████████
Koszty monitorowania terapii	████████	████████	████████
Koszt metotreksatu	████████	████████	████████
Koszty kwalifikacji	████████	████████	████████
Koszty medyczne niezwiązane z terapią lekami biologicznymi	████████	████████	████████
Koszty łączne	████████	████████	████████
<b>Koszty całkowite</b>			
Koszty leków	████████	████████	████████
Koszty podawania leków	████████	████████	████████
Koszty monitorowania terapii	████████	████████	████████
Koszty kwalifikacji	████████	████████	████████
Koszt metotreksatu	████████	████████	████████
Koszty medyczne niezwiązane z terapią lekami biologicznymi	████████	████████	████████
Koszty łączne	████████	████████	████████

### 12.3.2. Scenariusz prognozowany

████████████████████

Tabela 53.  
Wydatki płatnika w latach 2013 – 2015 (scenariusz prognozowany, ██████████)

Kategoria	2013	2014	2015
<b>Koszty związane z certolizumabem pegol</b>			
Koszty leków	████████	████████	████████
Koszty podawania leków	████████	████████	████████
Koszty monitorowania terapii	████████	████████	████████
Koszty kwalifikacji	████████	████████	████████
Koszt metotreksatu	████████	████████	████████
Koszty medyczne niezwiązane z terapią lekami biologicznymi	████████	████████	████████
Koszty łączne	████████	████████	████████
<b>Koszty związane z adalimumabem</b>			
Koszty leków	████████	████████	████████
Koszty podawania leków	████████	████████	████████
Koszty monitorowania terapii	████████	████████	████████

Kategoria	2013	2014	2015
Koszty kwalifikacji	████████	████████	████████
Koszt metotreksatu	████████	████████	████████
Koszty medyczne niezwiązane z terapią lekami biologicznymi	████████	████████	████████
Koszty łączne	████████	████████	████████
<b>Koszty związane z etanerceptem</b>			
Koszty leków	████████	████████	████████
Koszty podawania leków	████████	████████	████████
Koszty monitorowania terapii	████████	████████	████████
Koszty kwalifikacji	████████	████████	████████
Koszt metotreksatu	████████	████████	████████
Koszty medyczne niezwiązane z terapią lekami biologicznymi	████████	████████	████████
Koszty łączne	████████	████████	████████
<b>Koszty związane z infliksymabem</b>			
Koszty leków	████████	████████	████████
Koszty podawania leków	████████	████████	████████
Koszty monitorowania terapii	████████	████████	████████
Koszty kwalifikacji	████████	████████	████████
Koszt metotreksatu	████████	████████	████████
Koszty medyczne niezwiązane z terapią lekami biologicznymi	████████	████████	████████
Koszty łączne	████████	████████	████████
<b>Koszty związane z rytuksymabem</b>			
Koszty leków	████████	████████	████████
Koszty podawania leków	████████	████████	████████
Koszty monitorowania terapii	████████	████████	████████
Koszty kwalifikacji	████████	████████	████████
Koszt metotreksatu	████████	████████	████████
Koszty medyczne niezwiązane z terapią lekami biologicznymi	████████	████████	████████
Koszty łączne	████████	████████	████████
<b>Koszty związane z abataceptem</b>			
Koszty leków	████████	████████	████████
Koszty podawania leków	████████	████████	████████
Koszty monitorowania terapii	████████	████████	████████
Koszty kwalifikacji	████████	████████	████████
Koszt metotreksatu	████████	████████	████████
Koszty medyczne niezwiązane z terapią lekami biologicznymi	████████	████████	████████

Kategoria	2013	2014	2015

Tabela 54.  
Wydatki płatnika w latach 2013 – 2015 (scenariusz prognozowany, [redacted])

Kategoria	2013	2014	2015
<b>Koszty związane z certolizumabem pegol</b>			
Koszty leków			
Koszty podawania leków			
Koszty monitorowania terapii			
Koszty kwalifikacji			
Koszt metotreksatu			
Koszty medyczne niezwiązane z terapią lekami biologicznymi			
Koszty łączne			
<b>Koszty związane z adalimumabem</b>			
Koszty leków			
Koszty podawania leków			
Koszty monitorowania terapii			
Koszty kwalifikacji			
Koszt metotreksatu			
Koszty medyczne niezwiązane z terapią lekami biologicznymi			
Koszty łączne			
<b>Koszty związane z etanerceptem</b>			
Koszty leków			
Koszty podawania leków			
Koszty monitorowania terapii			
Koszty kwalifikacji			
Koszt metotreksatu			
Koszty medyczne niezwiązane z terapią lekami biologicznymi			
Koszty łączne			
<b>Koszty związane z infliksymabem</b>			
Koszty leków			
Koszty podawania leków			
Koszty monitorowania terapii			
Koszty kwalifikacji			

Kategoria	2013	2014	2015
Koszt metotreksatu			
Koszty medyczne niezwiązane z terapią lekami biologicznymi			
Koszty łączne			
<b>Koszty związane z rytuksymabem</b>			
Koszty leków			
Koszty podawania leków			
Koszty monitorowania terapii			
Koszty kwalifikacji			
Koszt metotreksatu			
Koszty medyczne niezwiązane z terapią lekami biologicznymi			
Koszty łączne			
<b>Koszty całkowite</b>			
Koszty leków			
Koszty podawania leków			
Koszty monitorowania terapii			
Koszty kwalifikacji			
Koszt metotreksatu			
Koszty medyczne niezwiązane z terapią lekami biologicznymi			
Koszty łączne			

### 12.3.3. Wydatki inkrementalne

Tabela 55.  
Wydatki inkrementalne płatnika pomiędzy przyjętym scenariuszem prognozowanym a aktualnym w latach 2013 – 2015

Kategoria	2013	2014	2015
<b>Wydatki związane z certolizumabem pegol</b>			
Wydatki na leki			
Wydatki związane z podawaniem leków			
Wydatki związane z monitorowaniem terapii			
Wydatki związane z kwalifikacją			
Wydatki na metotreksat			
Wydatki medyczne niezwiązane z terapią lekami biologicznymi			

Kategoria	2013	2014	2015
<b>Wydatki łączne</b>	████████	████████	████████
<b>Wydatki związane z adalimumabem</b>			
<b>Wydatki na leki</b>	████████	████████	████████
Wydatki związane z podawaniem leków	████████	████████	████████
Wydatki związane z monitorowaniem terapii	████████	████████	████████
Wydatki związane z kwalifikacją	████████	████████	████████
Wydatki na metotreksat	████████	████████	████████
Wydatki medyczne niezwiązane z terapią lekami biologicznymi	████████	████████	████████
<b>Wydatki łączne</b>	████████	████████	████████
<b>Wydatki związane z etanerceptem</b>			
<b>Wydatki na leki</b>	████████	████████	████████
Wydatki związane z podawaniem leków	████████	████████	████████
Wydatki związane z monitorowaniem terapii	████████	████████	████████
Wydatki związane z kwalifikacją	████████	████████	████████
Wydatki na metotreksat	████████	████████	████████
Wydatki medyczne niezwiązane z terapią lekami biologicznymi	████████	████████	████████
<b>Wydatki łączne</b>	████████	████████	████████
<b>Wydatki związane z infliksymabem</b>			
<b>Wydatki na leki</b>	████████	████████	████████
Wydatki związane z podawaniem leków	████████	████████	████████
Wydatki związane z monitorowaniem terapii	████████	████████	████████
Wydatki związane z kwalifikacją	████████	████████	████████
Wydatki na metotreksat	████████	████████	████████
Wydatki medyczne niezwiązane z terapią lekami biologicznymi	████████	████████	████████
<b>Wydatki łączne</b>	████████	████████	████████
<b>Wydatki związane z rytuksymabem</b>			
<b>Wydatki na leki</b>	████████	████████	████████
Wydatki związane z podawaniem leków	████████	████████	████████
Wydatki związane z monitorowaniem terapii	████████	████████	████████
Wydatki związane z kwalifikacją	████████	████████	████████
Wydatki na metotreksat	████████	████████	████████
Wydatki medyczne niezwiązane z terapią lekami biologicznymi	████████	████████	████████

Kategoria	2013	2014	2015
Wydatki łączne			
<b>Wydatki całkowite</b>			
Wydatki na leki			
Wydatki związane z podawaniem leków			
Wydatki związane z monitorowaniem terapii			
Wydatki związane z kwalifikacją			
Wydatki na metotreksat			
Wydatki medyczne niezwiązane z terapią lekami biologicznymi			
Wydatki łączne			

[REDAKTOWANE]

Tabela 56.  
Wydatki inkrementalne płatnika pomiędzy przyjętym scenariuszem prognozowanym a aktualnym w latach 2013 – 2015

Kategoria	2013	2014	2015
<b>Wydatki związane z certolizumabem pegol</b>			
Wydatki na leki			
Wydatki związane z podawaniem leków			
Wydatki związane z monitorowaniem terapii			
Wydatki związane z kwalifikacją			
Wydatki na metotreksat			
Wydatki medyczne niezwiązane z terapią lekami biologicznymi			
Wydatki łączne			
<b>Wydatki związane z adalimumabem</b>			
Wydatki na leki			
Wydatki związane z podawaniem leków			
Wydatki związane z monitorowaniem terapii			
Wydatki związane z kwalifikacją			
Wydatki na metotreksat			
Wydatki medyczne niezwiązane z terapią lekami biologicznymi			
Wydatki łączne			
<b>Wydatki związane z etanerceptem</b>			
Wydatki na leki			



Kategoria	2013	2014	2015
Wydatki związane z podawaniem leków	████████	████████	████████
Wydatki związane z monitorowaniem terapii	████████	████████	████████
Wydatki związane z kwalifikacją	████████	████████	████████
Wydatki na metotreksat	████████	████████	████████
Wydatki medyczne niezwiązane z terapią lekami biologicznymi	████████	████████	████████
Wydatki łączne	████████	████████	████████
<b>Wydatki związane z infliksymabem</b>			
Wydatki na leki	████████	████████	████████
Wydatki związane z podawaniem leków	████████	████████	████████
Wydatki związane z monitorowaniem terapii	████████	████████	████████
Wydatki związane z kwalifikacją	████████	████████	████████
Wydatki na metotreksat	████████	████████	████████
Wydatki medyczne niezwiązane z terapią lekami biologicznymi	████████	████████	████████
Wydatki łączne	████████	████████	████████
<b>Wydatki związane z rytuksymabem</b>			
Wydatki na leki	████████	████████	████████
Wydatki związane z podawaniem leków	████████	████████	████████
Wydatki związane z monitorowaniem terapii	████████	████████	████████
Wydatki związane z kwalifikacją	████████	████████	████████
Wydatki na metotreksat	████████	████████	████████
Wydatki medyczne niezwiązane z terapią lekami biologicznymi	████████	████████	████████
Wydatki łączne	████████	████████	████████
<b>Wydatki całkowite</b>			
Wydatki na leki	████████	████████	████████
Wydatki związane z podawaniem leków	████████	████████	████████
Wydatki związane z monitorowaniem terapii	████████	████████	████████
Wydatki związane z kwalifikacją	████████	████████	████████
Wydatki na metotreksat	████████	████████	████████
Wydatki medyczne niezwiązane z terapią lekami biologicznymi	████████	████████	████████
Wydatki łączne	████████	████████	████████

## 12.4. Wyniki analizy wrażliwości

W jednokierunkowej analizie wrażliwości przedstawiono, w jakim zakresie mogą się zmieniać inkrementalne wydatki płatnika, jeśli zmianie podlegać będą parametry, których nie udało się oszacować z wystarczającą pewnością.

Poniżej w formie tabelarycznej przedstawiono parametry podlegające zmianie oraz wartość wydatków inkrementalnych (szczegółowe dane z rozbiciem na poszczególne kategorie kosztowe dostępne są w arkuszu kalkulacyjnym).

Tabela 57.  
Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości

Parametr	Wariant / lek		Wartość / opis		
Parametr	Wariant		2013	2014	2015
Liczba pacjentów z RZS objętych programem	Wariant A0		■	■	■
	Wariant A1		■	■	■
	Wariant A2		■	■	■
Udziały CZP w rynku anti-TNF $\alpha$	Wariant B0		■	■	■
	Wariant B1		■	■	■
	Wariant B2		■	■	■
	Wariant B3		■	■	■
Parametr	Wariant	Lek	2013	2014	2015
Udziały ADA, ETA, INF	Wariant C0	ADA	■	■	■
		ETA	■	■	■
		INF	■	■	■
	Wariant C1	ADA	■	■	■
		ETA	■	■	■
		INF	■	■	■
	Wariant C2	ADA	■	■	■
		ETA	■	■	■
		INF	■	■	■
Parametr	Wariant	Opis			
Przerywanie terapii	Wariant D0	Średnie odsetki kontynuacji leczenia wynikające z krzywych czasu trwania terapii			
	Wariant D1	Dokładne odsetki kontynuacji leczenia wynikające z krzywych czasu trwania terapii			
	Wariant D2	100% pacjentów leczonych ADA, ETA, INF oraz RTX kontynuuje terapie w kolejnym kwartale			
Sposób podania leków	Wariant E0	Koszty związane z podaniem ambulatoryjnym dla ADA, ETA i CZP			
	Wariant E1	Brak kosztów związanych z podaniem ambulatoryjnym dla ADA, ETA i CZP			

Parametr	Wariant / lek	Wartość / opis
Dawkowanie infliksymabu	Wariant F0	Zgodnie z programem terapeutycznym: 3 mg/kg masy ciała pacjenta, uwzględniając wastage dla infl ksymabu
	Wariant F1	Zgodnie z programem terapeutycznym: 3 mg/kg masy ciała pacjenta
	Wariant F2	Realna dawka stosowana w Polsce: 3,08 mg/ kg masy ciała pacjenta

Oznaczenia wariantów: 0 – wartość podstawowa, 1/2 – wartości w analizie wrażliwości.

Tabela 58.  
Inkrementalne wydatki płatnika – analiza wrażliwości

Wariant analizy	2013	2014	2015
████████████████████			
Analiza główna	████████	████████	████████
A1	████████	████████	████████
A2	████████	████████	████████
B1	████████	████████	████████
B2	████████	████████	████████
B3	████████	████████	████████
C1	████████	████████	████████
C2	████████	████████	████████
D1	████████	████████	████████
D2	████████	████████	████████
E1	████████	████████	████████
F1	████████	████████	████████
F2	████████	████████	████████
████████████████████			
Analiza główna	████████	████████	████████
A1	████████	████████	████████
A2	████████	████████	████████
B1	████████	████████	████████
B2	████████	████████	████████
B3	████████	████████	████████
C1	████████	████████	████████
C2	████████	████████	████████
D1	████████	████████	████████
D2	████████	████████	████████
E1	████████	████████	████████
F1	████████	████████	████████
F2	████████	████████	████████

Oznaczenia wariantów: 0 – wartość podstawowa, 1/2 – wartości w analizie wrażliwości.