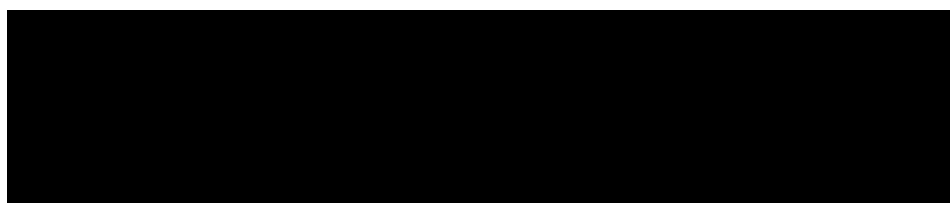


# **Golimumab w terapii reumatoidalnego zapalenia stawów**

**Analiza wpływu na budżet**





[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

**Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:**

MSD Polska Sp. z o.o.

Ul. Chłodna 51

00-867 Warszawa

**Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:**

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]



## Spis treści

<b>Skróty i akronimy</b> .....	<b>7</b>
<b>Streszczenie</b> .....	<b>8</b>
<b>1 Analiza problemu decyzyjnego</b> .....	<b>10</b>
1.1 Wprowadzenie.....	10
1.2 Analiza efektywności klinicznej.....	11
1.3 Szacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii.....	13
1.4 Cel analizy.....	13
<b>2 Metodyka</b> .....	<b>15</b>
2.1 Analizowane efekty zdrowotne.....	16
2.1.1 Prawdopodobieństwa przejść dla I linii leczenia.....	17
2.1.2 Prawdopodobieństwa przejść dla II linii leczenia.....	19
2.2 Horyzont czasowy analizy.....	22
2.3 Perspektywa analizy.....	22
2.4 Populacja badana.....	23
2.4.1 Szacowanie liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana.....	23
2.4.2 Szacowanie liczebności populacji docelowej, wskazanej we wniosku.....	28
2.4.3 Szacowanie liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana.....	28
2.5 Rynek leków biologicznych.....	28
2.6 Analizowane koszty.....	29
2.6.1 Koszty leków.....	29
2.6.2 Koszty podania leczenia.....	30
2.6.3 Koszty kwalifikacji do programu lekowego.....	31
2.6.4 Koszty monitorowania leczenia.....	31
2.7 Dyskontowanie.....	31

<b>3</b>	<b>Wyniki .....</b>	<b>32</b>
3.1	Scenariusz najbardziej prawdopodobny .....	32
3.2	Scenariusz minimalny .....	34
3.3	Scenariusz maksymalny .....	36
<b>4</b>	<b>Aspekty społeczne i etyczne .....</b>	<b>38</b>
<b>5</b>	<b>Podsumowanie i wnioski .....</b>	<b>41</b>
<hr style="border: 2px solid black;"/>		
<hr style="border: 2px solid black;"/>		
<hr style="border: 2px solid black;"/>		
	<b>Aneks 3. Hospitalizacje w ramach grupy JGP H87 .....</b>	<b>45</b>
	<b>Aneks 4. Koszty programu lekowego w 2012 roku .....</b>	<b>46</b>
	<b>Aneks 5. Liczebność populacji w oparciu o protokoły z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych .....</b>	<b>47</b>
	<b>Aneks 6. Minimalne wymagania wobec analiz wpływu na budżet .....</b>	<b>49</b>
	<b>Spis tabel.....</b>	<b>51</b>
	<b>Spis rysunków.....</b>	<b>52</b>
	<b>Piśmiennictwo .....</b>	<b>53</b>

## **Skróty i akronimy**

ACR – American College of Rheumatology

ASAS – Assessment in Ankylosing Spondylitis

AOTM – Agencja Oceny Technologii Medycznych

EMA – Europejska Agencja Leków (ang. *European Medicines Agency*)

EULAR – European League Against Rheumatism

GUS – Główny Urząd Statystyczny

LMPCh – leki modyfikujące przebieg choroby

NICE – National Institute for Clinical Excellence

NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia

OMERACT – Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials

OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*)

RZS – reumatoidalne zapalenie stawów

TNF – czynnik martwicy nowotworów (ang. *tumor necrosis factor*)

---

## Streszczenie

### Analiza problemu decyzyjnego

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) jest przewlekłą układową chorobą tkanki łącznej o podłożu immunologicznym. Charakteryzuje się niespecyficznym zapaleniem symetrycznych stawów, zmianami pozastawowymi oraz powikłaniami układowymi. Choroba prowadzi do niepełnosprawności, inwalidztwa i przedwczesnej śmierci. Reumatoidalne zapalenie stawów jest jedną z najczęściej występujących chorób układowych. W Polsce szacuje się, że choruje około 1% społeczeństwa, tj. około 300 000 dorosłych osób. Kobiety chorują średnio 3 razy częściej od mężczyzn. Najczęściej są to osoby w 4. i 5. dekadzie życia. Przebieg RZS ma charakter przewlekły i postępujący, chociaż bywają okresy remisji i zaostrzeń. Mimo że patogenezą RZS nie jest znana, to jedna z hipotez rozwoju choroby wiąże jej początek z TNF- $\alpha$ , który jest produkowany m.in. przez mastocyty, monocyty i aktywowane limfocyty T. W Polsce leczenie pacjentów z ciężką aktywną postacią reumatoidalnego zapalenia stawów za pomocą inhibitorów TNF-alfa jest realizowane w ramach programu lekowego, w ramach którego refundowane są trzy inhibitory TNF-alfa: adalimumab, etanercept i infliksymab (leki I lub II linii) oraz rytuksymab (lek II lub III linii).

Golimumab (Simponi®) jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym, tworzącym stabilne kompleksy o dużym powinowactwie zarówno do rozpuszczalnej, jak i przezbłonowej postaci ludzkiego czynnika martwicy nowotworu alfa (TNF- $\alpha$ ), zapobiegając wiązaniu się TNF- $\alpha$  z jego receptorami. Golimumab w skojarzeniu z metotreksatem jest wskazany w leczeniu czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów o umiarkowanym i ciężkim nasileniu u dorosłych pacjentów niedostatecznie reagujących na leczenie przeciwrheumatycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby, w tym metotreksatem.

### Cel pracy

Celem niniejszej analizy jest ocena wpływu na system opieki zdrowotnej związanego z zastosowaniem golimumabu, [REDAKTOWANE] w terapii dorosłych chorych z aktywną i postępującą postacią reumatoidalnego zapalenia stawów.

### Metody

Analizę wykonano w oparciu o załączoną analizę efektywności klinicznej oraz analizę [REDAKTOWANE]  
[REDAKTOWANE]  
[REDAKTOWANE] W analizie szacowano koszty leków, koszty podania i monitorowania leczenia, oraz koszty włączenia pacjen-



tów do programu. Analizę wykonano z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), przyjmując dwuletni horyzont analizy.

Modelowanie danych dotyczących efektów zdrowotnych terapii (prawdopodobieństwa przerwania leczenia) przeprowadzono na podstawie danych klinicznych pochodzących z randomizowanych badań klinicznych zidentyfikowanych w systematycznym przeglądzie piśmiennictwa. Szacowanie prawdopodobieństwa zgonu przeprowadzono w oparciu o tablice przeżycia GUS skorygowane o zwiększone prawdopodobieństwo zgonu w populacji pacjentów z RZS.

## Wyniki

Analiza wpływu na budżet wykazała, że:

- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]

## Wnioski

[Redacted]

---

# 1 Analiza problemu decyzyjnego

## 1.1 Wprowadzenie

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) jest przewlekłą układową chorobą tkanki łącznej o podłożu immunologicznym. Charakteryzuje się niespecyficznym zapaleniem symetrycznych stawów, zmianami pozastawowymi oraz powikłaniami układowymi. Choroba prowadzi do niepełnosprawności, inwalidztwa i przedwczesnej śmierci.<sup>1,2</sup>

Reumatoidalne zapalenie stawów należy do grupy chorób autoimmunologicznych, niemniej jednak dokładna etiologia i patogenezą tej choroby nie są na dzień dzisiejszy znane. Uważa się, że podstawowym mechanizmem zapoczątkowującym i podtrzymującym proces zapalny w przebiegu RZS jest najprawdopodobniej odpowiedź komórek T na nieznaną antygen lub antygeny u osoby o odpowiednich uwarunkowaniach genetycznych. Odpowiedź ta prowadzi do reakcji autoimmunologicznej, której wynikiem jest powstawanie nacieków zapalnych w obrębie błony maziowej stawów.<sup>3,4</sup>

Reumatoidalne zapalenie stawów jest jedną z najczęściej występujących chorób układowych. Szacuje się, że w populacji mieszkańców Europy i Stanów Zjednoczonych powyżej 15. roku życia na RZS choruje od 0,5% do nawet 2% społeczeństwa. Zapadalność waha się od 31 do 50 osób na 100 000.<sup>5</sup> W Polsce szacuje się, że choruje około 1% społeczeństwa, tj. około 300 000 dorosłych osób. Kobiety chorują średnio 3 razy częściej od mężczyzn. Najczęściej są to osoby w 4. i 5. dekadzie życia.<sup>6</sup>

Przebieg RZS ma charakter przewlekły i postępujący, chociaż bywają okresy remisji i zaostrzeń. Początek choroby jest najczęściej łagodny i trudny do wykrycia, ale u części pacjentów (do 25% przypadków) choroba może się zaczynać w sposób ostry. RZS ma różny przebieg. Może mieć charakter łagodny, samoograniczający się, lecz może również charakteryzować się gwałtownie postępującą destrukcją stawów i zajęciem innych narządów. Taki ostry przebieg choroby prowadzi stopniowo do inwalidztwa, lub nawet do przedwczesnej śmierci.<sup>7</sup>

Mimo że patogenezą RZS nie jest znana, to jedna z hipotez rozwoju choroby wiąże jej początek z TNF- $\alpha$ , który jest produkowany m.in. przez mastocyty, monocyty i aktywowane limfocyty T.<sup>3</sup> W celu obniżenia poziomu aktywnego TNF- $\alpha$ , stosuje się terapię anti-TNF- $\alpha$ . W chwili obecnej rejestrację EMA w RZS posiada 5 inhibitorów TNF- $\alpha$ : infliksymab, adalimumab, golimumab, etanercept oraz certolizumab pegol. Wszystkie substancje uzyskały rejestrację EMA w leczeniu dorosłych z ciężkim czynnym RZS.<sup>8</sup>

Według zaleceń ACR, terapię inhibitorami TNF-alfa należy wdrożyć:<sup>9</sup>

- w populacji pacjentów z wczesnym RZS (<6 miesięcy) – zastosowanie inhibitorów TNF-alfa ogranicza się do terapii skojarzonej z metotreksatem u pacjentów,

którzy nie otrzymywali dotychczas LMPCh i u których aktywność choroby jest wysoka (poziom C dowodów);

- w populacji pacjentów, u których RZS trwa od co najmniej 6 miesięcy – terapia anty-TNF powinna być włączona, jeśli:
  - przy niekorzystnych rokowaniach i umiarkowanym nasileniu choroby lub przy ciężkim nasileniu choroby niezależnie od rokowania zawiodła wcześniejsza terapia metotreksatem (monoterapia) (poziom A dowodów);
  - niezależnie od rokowania, przy co najmniej umiarkowanym nasileniu choroby zawiodła wcześniejsza terapia sekwencyjna LMPCh lub terapia metotreksatem w skojarzeniu z innymi lekami (poziom A dowodów).

W Polsce leczenie pacjentów z ciężką aktywną postacią reumatoidalnego zapalenia stawów za pomocą inhibitorów TNF-alfa jest realizowane w ramach programu lekowego.<sup>10</sup> W ramach programu refundowane są trzy inhibitory TNF-alfa: adalimumab, etanercept i infliksymab stosowane jako leki I lub II linii oraz rytuksymab stosowany jako lek II lub III linii. Według danych z protokołów z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, na dzień 31.07.2012 w programie leczenia biologicznego znajduje się 3 213 pacjentów z RZS.<sup>11</sup> Nie zidentyfikowano danych dt. rocznych kosztów realizacji programu lekowego.

Golimumab (Simponi®) jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym, tworzącym stabilne kompleksy o dużym powinowactwie zarówno do rozpuszczalnej, jak i przez błonowej postaci ludzkiego czynnika martwicy nowotworu alfa (TNF- $\alpha$ ), zapobiegając wiązaniu się TNF- $\alpha$  z jego receptorami. Golimumab w skojarzeniu z metotreksatem jest wskazany w leczeniu czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów o umiarkowanym i ciężkim nasileniu u dorosłych pacjentów niedostatecznie reagujących na leczenie przeciwrheumatycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby, w tym metotreksatem, a także wśród pacjentów z ciężką i postępującą postacią RZS nieleczonych wcześniej metotreksatem.<sup>8</sup> Jako jedyny z inhibitorów TNF-alfa golimumab posiada badania kliniczne dla stosowania w leczeniu po nieskutecznej wcześniejszej terapii innymi inhibitorami TNF-alfa (badanie GO-AFTER).

## 1.2 Analiza efektywności klinicznej

Na podstawie przeprowadzonego przeglądu systematycznego piśmiennictwa (patrz załączona dokumentacja) oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo zastosowania ██████████ w RZS, można wnioskować, że:<sup>12</sup>

- w populacji pacjentów z RZS, u których zawiodła dotychczasowa terapia LMPCh, w tym metotreksatem, golimumab w porównaniu z placebo:
  - istotnie zwiększa szansę na uzyskanie odpowiedzi na leczenie wg kryteriów ACR – NNT dla odpowiedzi ACR20, ACR50 i ACR70 przy 14-

- 
- tygodniowej kuracji wynosi odpowiednio 3, 4 i 9, a przy 24-tygodniowej kuracji odpowiednio 3, 4 i 7;
- istotnie zwiększa szansę na uzyskanie co najmniej umiarkowanej odpowiedzi na leczenie wg kryteriów EULAR – NNT przy 14-tygodniowej i 24-tygodniowej kuracji wynosi odpowiednio 3 i 3;
  - istotnie zwiększa szansę na uzyskanie dobrej odpowiedzi na leczenie wg kryteriów EULAR – NNT przy 14-tygodniowej i 24-tygodniowej kuracji wynosi odpowiednio 4 i 3;
  - istotnie zwiększa szansę na uzyskanie remisji choroby wg kryteriów EULAR – NNT przy 14-tygodniowej i 24-tygodniowej kuracji wynosi odpowiednio 7 i 6;
- w populacji pacjentów z wczesnym RZS, u których nie stosowano wcześniej metotreksatu, golimumab w porównaniu z placebo:
    - istotnie zwiększa szansę na uzyskanie odpowiedzi na leczenie wg kryteriów ACR20 – NNT = 8 przy 24-tygodniowej kuracji, ale nie zwiększa szansy na uzyskanie ACR50 i ACR70;
    - istotnie zwiększa szansę na uzyskanie odpowiedzi na leczenie wg kryteriów EULAR – NNT przy 24-tygodniowej kuracji wynosi 7;
    - istotnie zwiększa szansę na uzyskanie remisji choroby wg kryteriów EULAR – NNT przy 24-tygodniowej kuracji wynosi 9;
  - w populacji pacjentów z RZS, u których stosowano wcześniej inne inhibitory TNF-alfa, golimumab w porównaniu do placebo:
    - istotnie zwiększa szansę na uzyskanie odpowiedzi na leczenie wg kryteriów ACR – NNT dla odpowiedzi ACR20, ACR50 i ACR70 przy 14-tygodniowej kuracji wynosi odpowiednio 5, 8 i 13, a przy 24-tygodniowej kuracji odpowiednio 5, 7 i 13;
    - istotnie zwiększa szansę na uzyskanie odpowiedzi na leczenie wg kryteriów EULAR – NNT przy 14-tygodniowej i 24-tygodniowej kuracji wynosi odpowiednio 4 i 3;
    - istotnie zwiększa szansę na uzyskanie remisji choroby wg kryteriów EULAR – NNT przy 24-tygodniowej kuracji wynosi 10.

Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych (z wyjątkiem działań niepożądanych w miejscu iniekcji i nadciśnienia tętniczego), w tym również poważnych działań niepożądanych i infekcji w trakcie leczenia golimumabem w dawce 50 lub 100 mg jest porównywalne z ryzykiem dla placebo.



---

---

### **1.3 Szacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii**

Szacowanie aktualnych rocznych wydatków NFZ ponoszonych na leczenie całej populacji objętej wnioskiem jest trudne ze względu na brak raportów NFZ dotyczących kosztów leczenia zdefiniowanej subpopulacji RZS w Polsce. Analizę wydatków NFZ ponoszonych na leczenie zdefiniowanej subpopulacji RZS utrudnia dodatkowo różnorodność procedur terapeutycznych stosowanych i refundowanych w ramach budżetu NFZ (świadczenia szpitalne, ambulatoryjne, programy lekowe, rehabilitacja, POZ, leczenie uzrowiskowe etc.). Nawet w obrębie leczenia szpitalnego, dla którego statystyki zużycia są stosunkowo najlepiej dostępne, trudno jest oszacować wydatki ograniczone do zdefiniowanej we wniosku docelowej grupy. Leczeniu pacjentów z RZS przypisanych jest wiele procedur, które realizowane są w ramach kilku JGP. Dodatkowo, rozpoznania ICD-10 nie pozwalają na wyselekcjonowanie statystyk dla zdefiniowanej we wniosku populacji. Zakładając, że większość hospitalizacji pacjentów z RZS w stanie zdrowia zdefiniowanym we wniosku odbywa się w ramach JGP H87 (choroby zapalne stawów i tkanki łącznej), koszty hospitalizacji oszacowane w oparciu o statystyki JGP z 2011 wynosiły około 65 817 000 PLN (patrz aneks 1). Analizując z kolei dane z 2012 roku, dotyczące programu lekowego (aneks 2), szacowane roczne koszty prowadzenia leczenia pacjentów z RZS w ramach programu lekowego wyniosły 115 059 611 PLN. W związku z brakiem refundacji golimumabu składowa wydatków stanowiących refundację ceny wnioskowanej technologii wynosi 0 PLN.

### **1.4 Cel analizy**

Celem niniejszej analizy jest ocena wpływu na system opieki zdrowotnej związanego z zastosowaniem golimumabu, [REDACTED]

---

---

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

Tabela 1. Problem decyzyjny zdefiniowano w schemacie PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	<ul style="list-style-type: none"> <li>dorośli pacjenci (wiek <math>\geq 18</math> lat) z aktywną i postępującą postacią reumatoidalnego zapalenia stawów</li> </ul>
Rodzaj interwencji (I)	<ul style="list-style-type: none"> <li>golimumab</li> </ul>
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
Wyniki (O)	<ul style="list-style-type: none"> <li>bezpośrednie koszty medyczne oceniane z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w 2-letnim horyzoncie czasowym analizy</li> </ul>

## 2 Metodyka

Analizę wpływu na budżet płatnika wykonano w oparciu o wyniki analizy porównawczej efektywności klinicznej oraz analizie ekonomicznej dotyczącej zastosowania golimumabu, [REDACTED]

[REDACTED]

W analizie zdefiniowano scenariusz obecny oraz scenariusze nowe: minimalny, maksymalny oraz najbardziej prawdopodobny. W scenariuszu obecnym przedstawiono koszty prowadzenia programów lekowych nieuwzględniające golimumabu, a w scenariuszach nowych pokazano również koszty wynikające z refundacji golimumabu.

Definicje poszczególnych nowych scenariuszy odzwierciedlają zmienność parametrów o największej niepewności dla wyników. W analizie uwzględniono niepewność takich parametrów, jak:

- parametry kliniczne (efekty zdrowotne – patrz rozdział 2.1);
- liczebność docelowej populacji (patrz rozdział 2.4);

- [REDACTED]

Ze względu na specyfikę zdefiniowanych scenariuszy, których parametry opierają się z jednej strony na liczebności populacji i docelowym [REDACTED] a z drugiej na zmiennych klinicznych, każdemu z nowych scenariuszy odpowiada scenariusz obecny, w którym parametry kliniczne oraz liczebność docelowej populacji są analogiczne do scenariusza nowego.

[REDACTED]

---

## 2.1 Analizowane efekty zdrowotne

W analizie uwzględniono takie parametry, jak:

- prawdopodobieństwo przerwania leczenia z powodu braku jego skuteczności po [REDACTED], zdefiniowane jako brak odpowiedzi EULAR (patrz rozdział 2.1.1 i 2.1.2);
- prawdopodobieństwo przerwania leczenia z powodu uzyskania remisji choroby wg kryteriów EULAR w 6. miesiącu leczenia (patrz rozdział 2.1.1 i 2.1.2);
- odsetek pacjentów, którzy rezygnują z leczenia z innych przyczyn (działania niepożądane, nietolerancja i inne);
- prawdopodobieństwo zgonu.

Odsetek pacjentów, którzy rezygnują z leczenia z innych przyczyn (działania niepożądane, nietolerancja i inne), przyjęto na poziomie równym 14,9%. Przyjęta wartość została oszacowana na podstawie średniego ważonego odsetka pacjentów przerywających leczenie w badaniach klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego (patrz aneks 2).

Prawdopodobieństwo zgonu oszacowano na podstawie tablic prawdopodobieństwa zgonu dla populacji ogólnej (dane GUS), korygując dane GUS o rozkład płci w populacji pacjentów z RZS, tj. 3:1 odpowiednio kobiety vs mężczyźni oraz współczynnik 1,27, który wynika ze zwiększonego prawdopodobieństwa zgonu w populacji chorych z RZS w porównaniu do populacji ogólnej (w oparciu o dane z 40-letniej obserwacji populacji pacjentów RZS z Rochester w stanie Minnesota (USA)).<sup>13</sup> Ponieważ część badań wskazuje na brak zwiększonego ryzyka zgonu w adekwatnie leczonej populacji z RZS, w związku z tym w analizie wrażliwości przyjęto, że prawdopodobieństwo zgonu w badanej populacji jest takie samo jak w populacji ogólnej.<sup>14</sup>

Prawdopodobieństwo przerwania leczenia po 3 miesiącach z powodu nieskuteczności terapii (brak odpowiedzi wg kryteriów EULAR) oraz prawdopodobieństwo przerwania leczenia po 6 miesiącach z powodu uzyskania remisji choroby wg kryteriów EULAR oszacowano w oparciu o dane pochodzące z systematycznego przeglądu piśmiennictwa.

[REDACTED]



### 2.1.1 Prawdopodobieństwa przejść dla I linii leczenia

W celu oszacowania prawdopodobieństwa przerwania leczenia z powodu braku skuteczności dla I linii leczenia, obliczono prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi wg EULAR w 14. tygodniu leczenia dla placebo w oparciu o dane z badań GO-FORWARD i GO-FORTH. Oba badania dotyczyły golimumabu, [REDACTED]. W oparciu o wartość ilorazu szans (*odds ratio*) uzyskania odpowiedzi wg kryteriów EULAR dla [REDACTED] (rycina 1 i tabela 2) oszacowano szansę uzyskania odpowiedzi, którą następnie przeliczono na prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi w trakcie cyklu leczenia – tabela 3. W sumie w badaniach, na podstawie których szacowano prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie wg EULAR w 14. tygodniu, w grupie placebo było leczonych 218 pacjentów, z których 91 uzyskało odpowiedź na leczenie wg EULAR.<sup>12</sup> Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi dla placebo wyniosło zatem 0,417 (91/218), a szansa odpowiedzi – 0,717 (91/(218-91)). Dla ilorazu szans uzyskania odpowiedzi w grupie leczonych lekami anty-TNF w porównaniu do grupy otrzymujących placebo równego 4,31 (rycina 1), prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi EULAR [REDACTED] 0,755 (wg wzoru:  $p=s/(1+s)$ , gdzie:  $p$ =prawdopodobieństwo,  $s$ =szansa), a co za tym idzie, prawdopodobieństwo braku odpowiedzi będzie równe 0,245.

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

---

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

W celu oszacowania prawdopodobieństwa przerwania leczenia z powodu uzyskania remisji, obliczono prawdopodobieństwo uzyskania remisji wg EULAR dla placebo w oparciu o dane z wszystkich badań włączonych do analizy (dane dostępne dla trzech badań: GO-FORWARD, GO-FORTH i TEMPO). Następnie w oparciu o wartość ilorazu szans (*odds ratio*) uzyskania remisji wg kryteriów EULAR [REDACTED] [REDACTED] (rycina 2, tabela 4) oszacowano szansę uzyskania remisji, którą następnie przeliczono na prawdopodobieństwo uzyskania remisji w trakcie cyklu leczenia – tabela 5. W sumie w badaniach, na podstawie których szacowano prawdopodobieństwo uzyskania remisji wg EULAR w 24. tygodniu, w grupie placebo było leczonych 449 pacjentów, z których 45 uzyskało remisję wg EULAR. Prawdopodobieństwo uzyskania remisji dla placebo wyniosło zatem 0,100 (45/449), a szansa remisji – 0,111 (45/(449-45)). Dla ilorazu szans uzyskania remisji w grupie leczonych lekami anty-TNF w porównaniu do grupy otrzymujących placebo, równego 3,84 (rycina 2), prawdopodobieństwo uzyskania remisji EULAR dla leczenia anty-TNF wyniesie 0,300 (wg wzoru:  $p=s/(1+s)$ , gdzie: p = prawdopodobieństwo, s = szansa).

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

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

### 2.1.2 Prawdopodobieństwa przejść dla II linii leczenia

W celu oszacowania prawdopodobieństwa przerwania leczenia z powodu braku skuteczności dla II linii leczenia, obliczono prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi wg EULAR w 14. tygodniu dla placebo w oparciu o dane z badania GO-AFTER [REDACTED]. W oparciu o wartość ilorazu szans (*odds ratio*) uzyskania odpowiedzi wg kryteriów EULAR (tabela 6) oszacowano szansę uzyskania odpowiedzi, którą następnie przeliczono na prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi w trakcie cyklu leczenia – tabela 7. Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi dla placebo wyniosło 0,271 (42/155), a szansa odpowiedzi – 0,372 (42/(155-42)). Dla ilorazu szans uzyskania odpowiedzi w grupie leczonych lekami biologicznymi w porównaniu do grupy otrzymujących placebo równego 2,59, prawdopodobieństwo uzyskania

odpowiedzi EULAR dla leczenia anty-TNF wyniesie 0,490 (wg wzoru:  $p=s/(1+s)$ , gdzie: p=prawdopodobieństwo, s=szansa), a co za tym idzie, prawdopodobieństwo braku odpowiedzi będzie równe 0,510.

Tabela 6. Odsetek pacjentów z odpowiedzią EULAR w 14. tygodniu – leki biologiczne vs placebo – II linia leczenia.

Badanie	Leki biologiczne		Placebo		OR (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)	
GO-AFTER	153	75 (49,0)	155	42 (27,1)	2,59 (1,61; 4,16)

Tabela 7. Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi wg EULAR w 14. tygodniu – II linia leczenia.

	OR (95%CI)	Placebo n/N	Szansa odpowiedzi (95%CI)	Prawdopodobieństwo odpowiedzi (95%CI)
Anty-TNF	2,59 (1,61; 4,16)	-	2,59 (1,61; 4,16)*	0,490 (0,374; 0,607)
Placebo	-	42/155	0,372	0,271

\* OR x 0,372

W celu oszacowania prawdopodobieństwa przerwania leczenia z powodu uzyskania remisji, obliczono prawdopodobieństwo uzyskania remisji wg EULAR dla placebo w oparciu o dane z badań włączonych do analizy (dane dostępne dla dwóch badań: GO-AFTER i REFLEX). Następnie w oparciu o wartość ilorazu szans (*odds ratio*) uzyskania remisji wg kryteriów EULAR dla wszystkich analizowanych leków biologicznych (rycina 3) oszacowano szansę uzyskania remisji, którą następnie przeliczono na prawdopodobieństwo uzyskania remisji w trakcie cyklu leczenia – tabela 9. W sumie w badaniach, na podstawie których szacowano prawdopodobieństwo uzyskania remisji wg EULAR w 24. tygodniu, w grupie placebo było leczonych 356 pacjentów, z których 4 uzyskało remisję wg EULAR. Prawdopodobieństwo uzyskania remisji dla placebo wyniosło zatem 0,011 (4/356), a szansa remisji – 0,011 (4/(356-4)). Dla ilorazu szans uzyskania remisji w grupie leczonych lekami biologicznymi w porównaniu do grupy otrzymujących placebo, równego 10,01 (rycina 3), prawdopodobieństwo uzyskania remisji EULAR dla leczenia anty-TNF wyniesie 0,102 (wg wzoru:  $p=s/(1+s)$ , gdzie: p = prawdopodobieństwo, s = szansa).

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED] cykl analizy, co odpowiada cyklowi [REDACTED]

Przyjęto założenie, że rok kalendarzowy ma 52 tygodnie.

W tabeli poniżej zebrano wartości prawdopodobieństw zdarzeń użyte w analizie.

---

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

## 2.2 Horyzont czasowy analizy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont obserwacji (104 tygodnie).

## 2.3 Perspektywa analizy

Analizę przeprowadzono z punktu widzenia płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ).

## 2.4 Populacja badana

W modelu analizy przyjęto założenie, że standardowy pacjent kwalifikowany do programu lekowego jest w wieku 50 lat (co odpowiada w przybliżeniu wiekowi populacji badań klinicznych zidentyfikowanych w przeglądzie systematycznym). Przyjęto ponadto założenie, że 75% pacjentów stanowią kobiety, co odpowiada częstości występowania RZS w populacji ogólnej.<sup>13</sup>

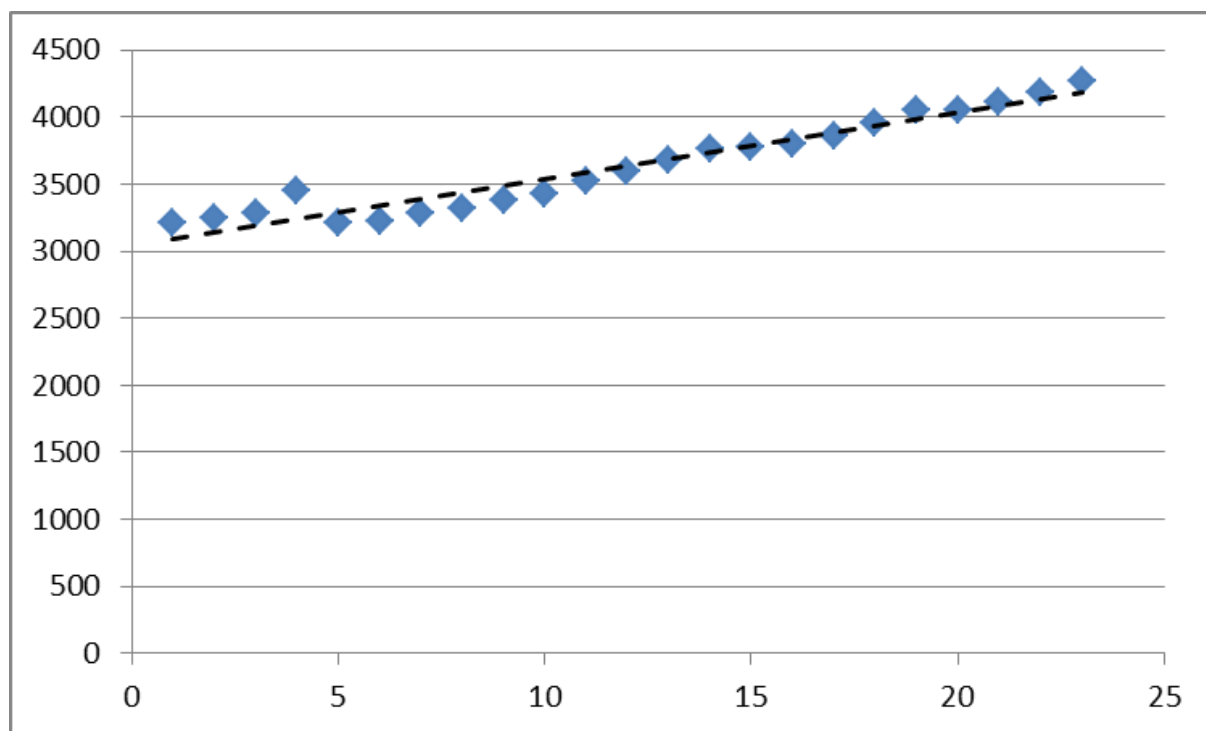
Szacowanie liczebności populacji oparto na danych NFZ (protokoły z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych).<sup>11</sup>

### 2.4.1 Szacowanie liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana

Przyjęto założenie, że liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana jest tożsama z liczebnością pacjentów kwalifikowanych do programu lekowego. Przyjęte założenie wynika z faktu, że kryteria włączenia do programu są zbliżone do zarejestrowanych wskazań.

Szacunki liczebności populacji oparto na założeniu, że liczba pacjentów w programie zwiększa się liniowo w czasie. Uzasadnieniem dla przyjęcia takiego założenia jest analiza danych rejestru – patrz rycina poniżej.

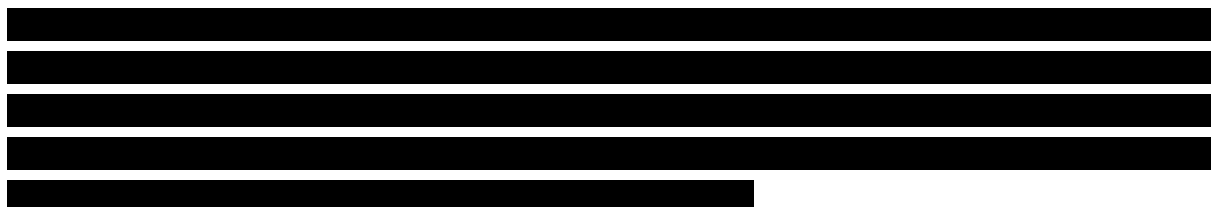
Rycina 4. Liczba pacjentów leczonych w programach lekowych chorób reumatycznych – analiza danych z rejestru.



Ze względu na brak danych dotyczących liczby pacjentów leczonych z RZS, liczebność tej populacji szacowano w oparciu o dane dotyczące liczby pacjentów w programach lekowych (aneks 5). Średni udział pacjentów z RZS w programach lekowych chorób reumatycznych wynosi 56,5%. Liczebność populacji leczonych z RZS oszacowaną w oparciu o powyższe założenia przedstawiono w tabeli poniżej. Analiza liczebności populacji wykazała, że liczba leczonych pacjentów rośnie miesięcznie średnio o 39 w przypadku RZS.

Tabela 11. Liczebność populacji leczonych z RZS – szacunki oparte na danych z rejestru.

Protokół	Data	RZS	Przyrost liczby pacjentów
39	04.12	1999	
40	05.12	2034	35
41	06.12	2083	49
42	07.12	2135	52
43	08.12	2137	3
44	09.12	2156	18
45	10.12	2187	31
46	11.12	2243	57
47	12.12	2293	49
48	01.13	2294	2
49	02.13	2328	33
50	03.13	2369	41
51	04.13	2420	52
52	05.13	2501	80
Kwartyl 1			31
Kwartyl 3			52
Średnia			39







---

do programu lekowego. W przypadku RZS szacowanie liczebności populacji oparto na danych NFZ (protokoły z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych) – patrz aneks 5.<sup>16</sup> Według danych raportowanych w protokołach (informacja o liczbie pozytywnych kwalifikacji w przeliczeniu na miesiąc), mediana liczby pozytywnych wniosków i pozytywnych decyzji o zmianie leku na kolejny rzut wyniosła 38,5 (dane na podstawie protokołów od 30 do 52). [REDACTED]

[REDACTED].

W przypadku pacjentów, którzy zaczęli leczenie przed wprowadzeniem refundacji golimumabu, przyjęto założenie, że odsetek przerywających leczenie jest stały w czasie i odpowiada średniej wartości oszacowanej na podstawie różnicy pacjentów włączonych i przyrostu leczonych w dostępnych danych rejestrowych (tabela 11 i aneks 5). Średnio odsetek pacjentów przerywających miesięcznie leczenie wynosił w RZS 0,85%. Oszacowanie liczebności populacji leczonych, którzy rozpoczęli leczenie przed horyzontem analizy przedstawiono w tabeli poniżej.

W szacunkach liczby pacjentów leczonych model wykorzystuje w analizie tylko liczbę pacjentów leczonych, którzy rozpoczęli leczenie przed horyzontem analizy, która stanowi tło dla liczby pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie w horyzoncie analizy. Tę ostatnią liczbę model szacuje w oparciu o liczbę pacjentów włączonych do programu lekowego w kolejnych miesiącach (patrz wyżej) oraz liczebność populacji, która przerywa leczenie z powodu: nieskuteczności w 12-14 tygodniu od rozpoczęcia terapii, uzyskania niskiej aktywności choroby, zgonu i innych przyczyn (działania niepożądane, nietolerancja leczenia) – patrz rozdział 2.1. Szacunki liczby pacjentów leczonych, którzy rozpoczęli leczenie w horyzoncie analizy przedstawiono na rycinach w rozdziałach 3.1-3.3. Całkowita liczba leczonych jest sumą liczby pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie przed horyzontem analizy (tabela 12) oraz liczby pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie w horyzoncie analizy (patrz rozdziały 3.1-3.3).



---

#### **2.4.2 Szacowanie liczebności populacji docelowej, wskazanej we wniosku**

Zarówno we wskazaniu RZS liczebność populacji docelowej jest tożsama z liczebnością populacji wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana.

#### **2.4.3 Szacowanie liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana**

Według informacji podmiotu odpowiedzialnego, zarówno we wskazaniu RZS, w chwili obecnej technologia nie jest stosowana (liczba pacjentów = 0).

### **2.5 Rynek leków biologicznych**

Ze względu na brak danych oraz równy dostęp do [REDACTED] (brak terapii preferowanej przez Zespół Koordynacyjny ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych), w scenariuszu najbardziej prawdopodobnym analizy

[REDACTED]

Tabela 14.



## 2.6 Analizowane koszty

W analizie uwzględniono koszty, które są rozliczane w programie lekowym dla RZS, tj. bezpośrednie koszty medyczne związane z:

- zakupem leków (w przypadku tej analizy to koszty: golimumabu, [REDACTED])
- podaniem leków,
- kwalifikacją do programu lekowego,
- monitorowaniem leczenia w programie lekowym.

### 2.6.1 Koszty leków

Zużycie golimumabu szacowano w oparciu o zapisy charakterystyki produktu leczniczego, który stanowi, że golimumab należy podawać podskórnie w dawce 50 mg co miesiąc.

Koszty pojedynczych dawek dla poszczególnych leków przedstawiono w tabeli 15. Ze względu na przewidywana czas wprowadzenia programu lekowego dla golimumabu, ceny hurtowe obliczono dla marży obowiązującej od 2014 roku tj. 5%.

Tabela 15. Koszt pojedynczych dawek [redacted] golimumabu.

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

## 2.6.2 Koszty podania leczenia

Koszt podania leczenia szacowano w oparciu o założenie, że [redacted]

[redacted] Procedurze ambulatoryjnej przypisane jest świadczenie 5.08.06.0000004 (przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu), a procedurze szpitalnej świadczenie 5.08.06.0000003 (hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu) – patrz Załącznik nr 1k do zarządzenia nr 27/2012/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 maja 2012 roku; Katalog świadczeń i zakresów – leczenie szpitalne – programy zdrowotne [lekowe]].<sup>17</sup> Koszty procedur oszacowano w oparciu o aktualną wycenę punktową procedur NFZ oraz wycenę punktu rozliczeniowego na poziomie 52,00 PLN – patrz tabela 16.

Tabela 16. Koszty jednostkowe związane z podaniem leków.

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

### 2.6.3 Koszty kwalifikacji do programu lekowego

Koszt kwalifikacji pacjentów do programu lekowego oparto na wycenie procedury NFZ dla programu lekowego leczenia pacjentów z RZS – procedura nr 5.08.06.0000006 (kwalifikacja i weryfikacja leczenia biologicznego w chorobach reumatycznych) – patrz Załącznik nr 1k do zarządzenia nr 27/2012/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 maja 2012 roku; Katalog świadczeń i zakresów – leczenie szpitalne – programy zdrowotne [lekowe]].<sup>17</sup> Koszt tej procedury wynosi 6,25 punktu rozliczeniowego, co przy wycenie punktu na poziomie 52,00 PLN związane jest z kosztem procedury w wysokości 325,00 PLN.

Tabela 17. Wycena procedury związanej z kwalifikacją do leczenia.

Opis procedury	Numer procedury	Wycena punktowa procedury	Wycena punktu rozliczeniowego (PLN)	Koszt procedury (PLN)
kwalifikacja i weryfikacja leczenia biologicznego w chorobach reumatycznych	5.08.06.0000006	6,25	52,00	325,00

### 2.6.4 Koszty monitorowania leczenia

Koszt monitorowania leczenia oparto na wycenie procedury NFZ dla aktualnego programu lekowego leczenia pacjentów z RZS – procedura nr 5.08.06.0000063 (diagnostyka w programie leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym). Koszty monitorowania leczenia są rozliczane jednorazowo w ciągu roku. Zgodnie z załącznikiem 1l (Katalog ryczałów za diagnostykę w programach lekowych) do zarządzenia nr 27/2012/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 maja 2012 roku, procedurę diagnostyczną nr 5.08.06.0000063 wyceniono na 14,4 punktu, co przy wycenie punktu rozliczeniowego na poziomie 52,00 PLN związane jest z kosztem procedury w wysokości 748,80 PLN.

Tabela 18. Wycena procedury związanej z monitorowaniem leczenia.

Opis procedury	Numer procedury	Wycena punktowa procedury	Wycena punktu rozliczeniowego (PLN)	Koszt procedury (PLN)
Diagnostyka w programie leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym	5.08.08.0000042	14,4	52,00	748,80

## 2.7 Dyskontowanie

Zgodnie z wytycznymi AOTM, nie dyskontowano ani efektów, ani kosztów.

---

## 3 Wyniki

### 3.1 Scenariusz najbardziej prawdopodobny

Oszacowane 2-letnie koszty całkowite związane z prowadzeniem leczenia analizowanymi lekami wyniosą [REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]



Tabela 19. Koszty terapii – scenariusz najbardziej prawdopodobny.

Rok	Obecny scenariusz					Nowy scenariusz					Zmiana				
	Golimumab														
2020															
I	I														
I	I														
III	I														
2021															
I	I														
I	I														
III	I														
2022															
I	I														
I	I														
III	I														
2023															
I	I														
I	I														
III	I														

---

### 3.2 Scenariusz minimalny

Oszacowane 2-letnie koszty całkowite związane z prowadzeniem leczenia czterema analizowanymi lekami wyniosą [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

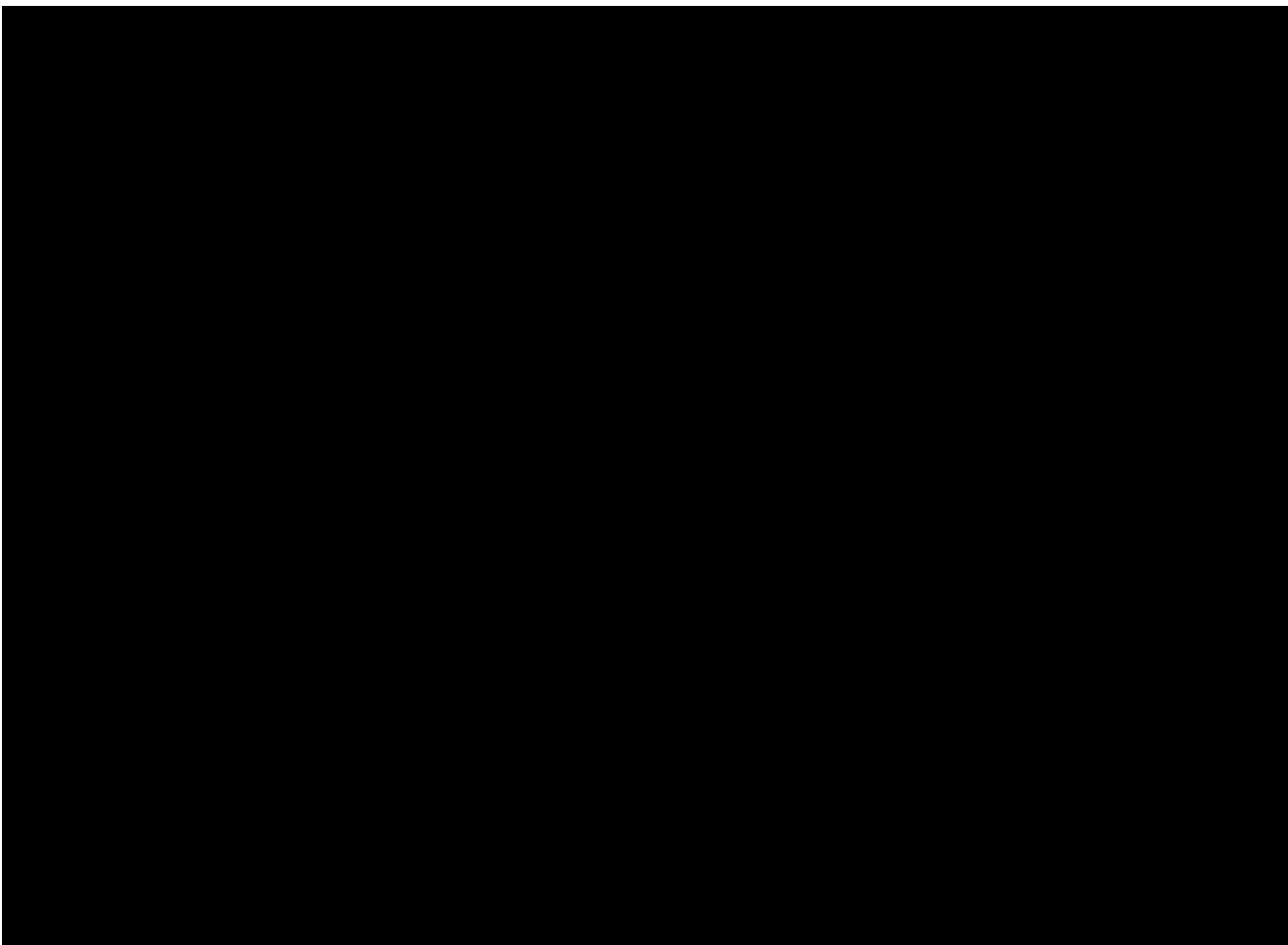


Tabela 20. Koszty terapii – scenariusz minimalny.

Rok	Obecny scenariusz					Nowy scenariusz					Zmiana				
	Golimumab														
2020															
I	I														
I	I														
III	I														
2021															
I	I														
I	I														
III	I														
2022															
I	I														
I	I														
III	I														
2023															
I	I														
I	I														
III	I														

---

### 3.3 Scenariusz maksymalny

Oszacowane 2-letnie koszty całkowite związane z prowadzeniem leczenia czterema analizowanymi lekami wyniosą [REDACTED]

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

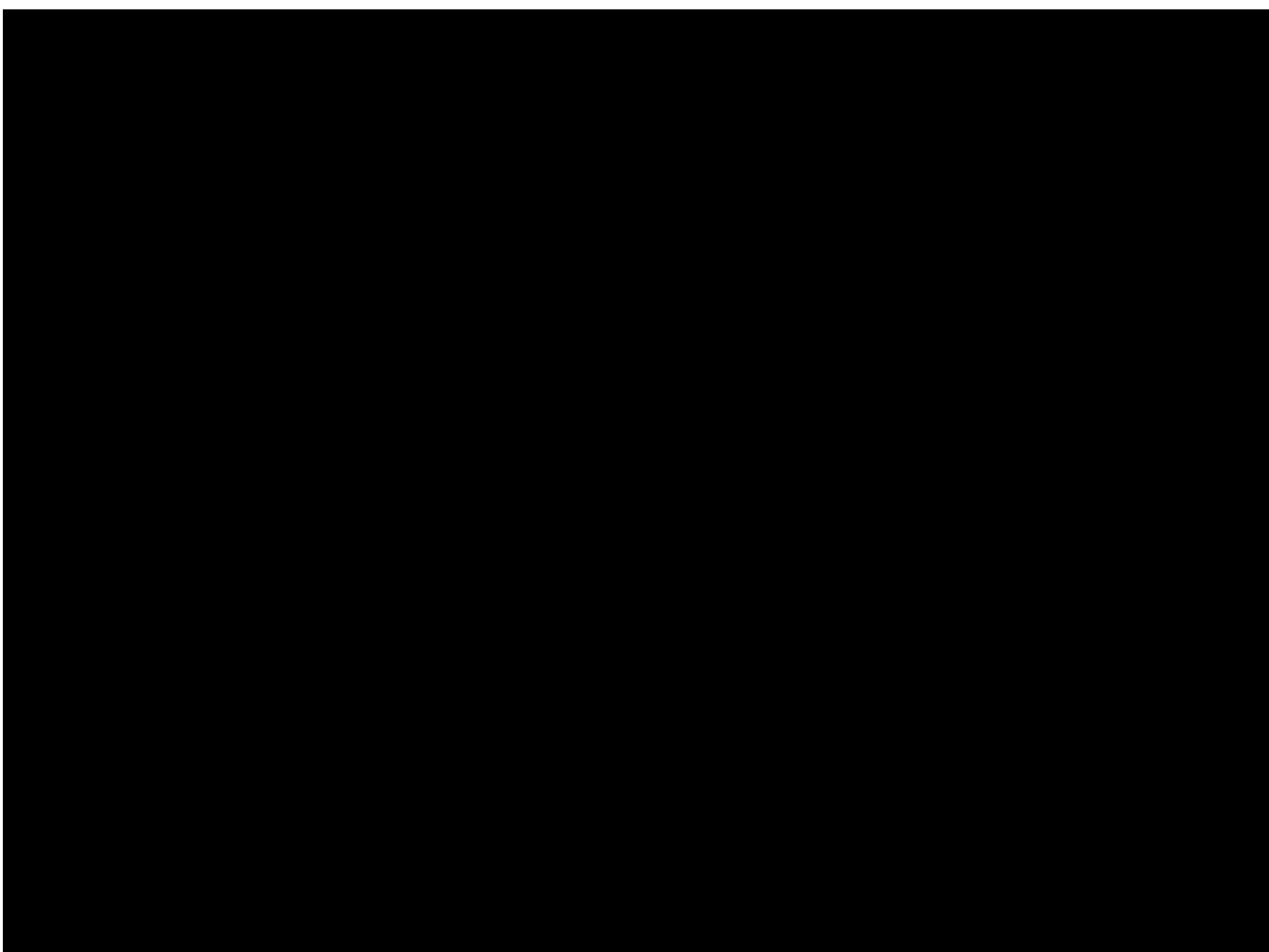


Tabela 21. Koszty terapii – scenariusz maksymalny, bez uwzględnienia RSS.

Rok	Obecny scenariusz					Nowy scenariusz					Zmiana				
	Golimumab														
2020															
I	I														
I	I														
III	I														
2021															
I	I														
I	I														
III	I														
2022															
I	I														
I	I														
III	I														
2023															
I	I														
I	I														
III	I														037

---

## 4 Aspekty społeczne i etyczne

### **CZY POZYTYWNE ROZPATRZENIE WNIOSKU WPŁYNIE NA OSOBY INNE NIŻ STOSUJĄCE TĘ TECHNOLOGIĘ (WPŁYWY ZEWNĘTRZNE)?**

Czy i które grupy pacjentów mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie?

*Nie zidentyfikowano grup chorych, które mogą być faworyzowane.*

Czy niekwestionowany jest równy dostęp do technologii medycznej przy jednakowych potrzebach?

*Tak.*

Czy spodziewana jest duża korzyść dla wąskiej grupy osób, czy korzyść mała, ale powszechna?

*Spodziewane jest utrzymanie korzyści w obrębie grupy chorych odnoszących dotychczasową korzyść z leczenia.*

Czy technologia jest odpowiedzią na niezaspokojone dotychczas potrzeby grup społecznie upośledzonych?

[REDAKTOWANE]

Czy technologia stanowi odpowiedź dla osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia?

[REDAKTOWANE]

### **CZY POZYTYWNA DECYZJA MOŻE POWODOWAĆ PROBLEMY SPOŁECZNE?**

Czy może wpływać na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej?

[REDAKTOWANE]

Czy może grozić niezaakceptowaniem postępowania przez poszczególnych chorych?

*Nie dotyczy.*

Czy może powodować lub zmieniać stygmatyzację?

*Mało prawdopodobne.*

Czy może wywoływać lęk?

*Mało prawdopodobne.*

Czy może powodować dylematy moralne?

*Mało prawdopodobne.*

Czy może stwarzać problemy dotyczące płci lub rodzinne?

*Mało prawdopodobne.*

#### **CZY DECYZJA DOTYCZĄCA TECHNOLOGII NIE KOLIDUJE Z PRAWEM?**

Czy nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi?

*Nie zidentyfikowano sprzeczności z regulacjami prawnymi.*

Czy stwarza konieczność dokonania zmian w prawie/przepisach?

*Nie zidentyfikowano regulacji prawnych wymagających zmian.*

Czy oddziałuje na prawa człowieka lub pacjenta?

*Technologia nie oddziałuje negatywnie na prawa człowieka i pacjenta.*

#### **CZY STOSOWANIE TECHNOLOGII NAKŁADA SZCZEGÓLNE WYMOGI?**

Czy jest konieczność szczególnego informowania pacjenta lub uzyskiwania jego zgody?

*Tak, podobnie jak w przypadku wszystkich innych technologii medycznych.*

Czy istnieje potrzeba zapewnienia pacjentowi poufności postępowania?

*Tak, podobnie jak w przypadku wszystkich innych technologii medycznych.*

---

Czy istnieje potrzeba uwzględniania indywidualnych preferencji, potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze metody postępowania?

*Tak, podobnie jak w przypadku wszystkich innych technologii medycznych.*



## 5 Podsumowanie i wnioski

W niniejszym dokumencie przedstawiono analizę wpływu na budżet NFZ zastosowania golimumabu w terapii dorosłych chorych z aktywną i postępującą postacią reumatoidalnego zapalenia stawów. Analizę wykonano w oparciu o załączoną analizę efektywności klinicznej oraz analizę [REDACTED]

[REDACTED] W analizie szacowano koszty leków, koszty podania i monitorowania leczenia, oraz koszty włączenia pacjentów do programu. Analizę wykonano z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), przyjmując dwuletni horyzont analizy.

Przedstawiona analiza została wykonana w oparciu o dane kosztowe i zużycie zasobów powiązane z procedurami NFZ realizowanymi w ramach obecnie prowadzonego programu lekowego leczenia pacjentów z RZS. Koszt terapii golimumabem szacowano w oparciu o dane kosztowe producenta.

Modelowanie danych dotyczących efektów zdrowotnych terapii (prawdopodobieństwa przerwania leczenia) przeprowadzono na podstawie danych klinicznych pochodzących z randomizowanych badań klinicznych zidentyfikowanych w systematycznym przeglądzie piśmiennictwa. Szacowanie prawdopodobieństwa zgonu przeprowadzono w oparciu o tablice przeżycia GUS skorygowane o zwiększone prawdopodobieństwo zgonu w populacji pacjentów z RZS. W modelu analizy przyjęto założenie, że standardowy pacjent kwalifikowany do programu lekowego jest w wieku 50 lat. Przyjęto ponadto założenie, że 75% pacjentów stanowią kobiety, co odpowiada częstości występowania RZS w populacji ogólnej, tj. 3:1 odpowiednio dla kobiet i mężczyzn.

[REDACTED]

Analiza wpływu na budżet wykazała, że:

- [REDACTED]

---

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted table area]

[Redacted text block]

[Large redacted text area]

[REDACTED]

Badanie	Odsetek pacjentów przerywających leczenie w ciągu roku badania	
	Liczebność próby	%
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

## Aneks 3. Hospitalizacje w ramach grupy JGP H87

Tabela 22. Udział hospitalizacji z powodu RZS w ramach JGP H87.

ICD 10	Nazwa	Udział (%)	Mediana czasu pobytu (dni)
M05.8	Inne sero-dodatnie reumatoidalne zapalenie stawów	25,17%	11
M05.9	Sero-dodatnie reumatoidalne zapalenie stawów, nie określone	8,71%	8
M06.0	Surowiczoujemne reumatoidalne zapalenie stawów	5,68%	11
M06.9	Reumatoidalne zapalenie stawów, nie określone	2,86%	7
M06.8	Inne określone reumatoidalne zapalenie stawów	1,20%	7

Tabela 23. Udział hospitalizacji z powodu MIZS w ramach JGP H87.

ICD 10	Nazwa	Udział (%)	Mediana czasu pobytu (dni)
M08.4	Młodzieńcze zapalenie stawów o początku skąpostawowym	2,06%	3
M08.0	Młodzieńcze reumatoidalne zapalenie stawów	1,63%	2
M08.9	Młodzieńcze zapalenie stawów, nie określone	1,45%	2
M08.3	Młodzieńcze zapalenie wielu stawów (sero-ujemne)	1,19%	4

Tabela 24. Struktura wiekowa hospitalizacji JGP H87.

Wiek pacjenta (r.ż.)	Lb. hospitalizacji	Mediana czasu pobytu (dni)	Udział (%)
poniżej 1	52	9	0,09%
1-6	2727	4	4,98%
7-18	5718	4	10,45%
19 - 40	8345	5	15,24%
41 - 60	20944	9	38,26%
61 - 80	15626	11	28,55%
80 i więcej	1329	11	2,43%
brak danych	0	0	0,00%
Razem dorosłych			84,48%
Razem dzieci			15,52%

Tabela 25. Dane ogólne dla JGP H87.

Dane ogólne	
Kod produktu jednostkowego	5.51.01.0008087
Liczba wystąpień	54741
Udział wystąpień (%)	0.5600
Długość hospitalizacji – mediana (dni)	8
Długość hospitalizacji – dominanta (dni)	2
Średnia wartość hospitalizacji (zł)	3 262,78 zł



## Aneks 5. Liczebność populacji w oparciu o protokoły z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych

Tabela 27. Pacjenci kwalifikowani do leczenia RZS.

Protokół	Data	RZS I	RZS kolejna (II+) linia	RZS I i kolejne linie
30	07.11	32	16	48
31	08.11	50	26	76
32	09.11	37	33	70
33	10.11	26	9	35
34	11.11	40	23	63
35	12.11	40	15	55
36	01.12	13	16	29
37	02.12	31	26	57
38	03.12	21	7	28
39	04.12	24	25	49
40	05.12	22	8	30
41	06.12	19	13	32
42	07.12	53	25	78
43	08.12	23	19	42
44	09.12	17	7	24
45	10.12	35	24	59
46	11.12	54	19	73
47	12.12	41	13	54
48	01.13	25	27	52
49	02.13	25	27	52
50	03.13	53	19	72
51	04.13	62	28	90
52	05.13	78	17	95
Kwartyl 1		23,5	14	38,5
Kwartyl 3		45,5	25,5	71
Mediana		32	19	54

Tabela 28. Liczba pacjentów w programach dla chorób reumatycznych oraz w programach dla RZS.

Protokół	Data	Wszystkie programy	RZS	Względny udział
39	04.12	5163	3041	58,9%
40	05.12	5285	3085	58,4%
41	06.12	5452	3130	57,4%
42	07.12	5637	3213	57,0%
43	08.12	5688	3236	56,9%
44	09.12	5764	3268	56,7%
45	10.12	5889	3324	56,4%
46	11.12	6077	3408	56,1%
47	12.12	6179	3452	55,9%
48	01.13	6263	3485	55,6%
49	02.13	6354	3519	55,4%
50	03.13	6509	3599	55,3%
51	04.13	6659	3701	55,6%
52	05.13	6811	3800	55,8%
Średnia				56,5%





---

■	[REDACTED]	[REDACTED]	
■	[REDACTED]	[REDACTED]	
■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

## Spis tabel

Tabela 1. Problem decyzyjny zdefiniowano w schemacie PICO.....	14
<b>[REDAKTOWANE]</b>	
Tabela 3. Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi wg EULAR w 14. tygodniu – I linia leczenia.....	18
Tabela 4. Odsetek pacjentów z remisją według EULAR (DAS28-ESR) w 24. tygodniu – I linia leczenia.....	19
Tabela 5. Prawdopodobieństwo uzyskania remisji wg EULAR – I linia leczenia.....	19
Tabela 6. Odsetek pacjentów z odpowiedzią EULAR w 14. tygodniu – leki biologiczne vs placebo – II linia leczenia.....	20
Tabela 7. Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi wg EULAR w 14. tygodniu – II linia leczenia.....	20
Tabela 8. Odsetek pacjentów z remisją według EULAR (DAS28-ESR) w 24. tygodniu – II linia leczenia.....	21
Tabela 9. Prawdopodobieństwo uzyskania remisji wg EULAR – II linia leczenia.....	21
Tabela 10. Prawdopodobieństwa wystąpienia efektów zdrowotnych.....	22
Tabela 11. Liczebność populacji leczonych z RZS – szacunki oparte na danych z rejestru.....	24
Tabela 12. Liczebność populacji leczonych z RZS – prognozy oparte na danych z rejestru.....	25
Tabela 13. Liczebności populacji leczonych, którzy rozpoczęli leczenie przed horyzontem analizy.....	27
<b>[REDAKTOWANE]</b>	
Tabela 16. Koszty jednostkowe związane z podaniem leków.....	30
Tabela 17. Wycena procedury związanej z kwalifikacją do leczenia.....	31
Tabela 18. Wycena procedury związanej z monitorowaniem leczenia.....	31
Tabela 19. Koszty terapii – scenariusz najbardziej prawdopodobny.....	33
Tabela 20. Koszty terapii – scenariusz minimalny.....	35
Tabela 21. Koszty terapii – scenariusz maksymalny, bez uwzględnienia RSS.....	37
Tabela 22. Udział hospitalizacji z powodu RZS w ramach JGP H87.....	45
Tabela 23. Udział hospitalizacji z powodu MIZS w ramach JGP H87.....	45
Tabela 24. Struktura wiekowa hospitalizacji JGP H87.....	45
Tabela 25. Dane ogólne dla JGP H87.....	45
Tabela 26. Koszty programu lekowego – populacja RZS.....	46
Tabela 27. Pacjenci kwalifikowani do leczenia RZS.....	47
Tabela 28. Liczba pacjentów w programach dla chorób reumatycznych oraz w programach dla RZS.....	48

---

## Spis rysunków

Rycina 1. Odpowiedź na leczenie wg EULAR w 14. tygodniu – metaanaliza – I linia leczenia.....	18
Rycina 2. Remisja wg EULAR – metaanaliza – I linia leczenia.....	19
Rycina 3. Remisja wg EULAR – metaanaliza – II linia leczenia.....	21
Rycina 4. Liczba pacjentów leczonych w programach lekowych chorób reumatycznych – analiza danych z rejestru.....	23
Rycina 5. Liczba nowych pacjentów leczonych w programie lekowym – scenariusz najbardziej prawdopodobny.....	32
Rycina 6. Liczba nowych pacjentów leczonych w programie lekowym – scenariusz minimalny.....	34
Rycina 7. Liczba nowych pacjentów leczonych w programie lekowym – scenariusz maksymalny.....	36

---

## Piśmiennictwo

---

- <sup>1</sup> Szczeklik A, Gajewski P, Choroby wewnętrzne. Kompendium medycyny praktycznej 2012.
- <sup>2</sup> Tłustochowicz W, Brzosko M, Filipowicz-Sosnowska A i wsp. Stanowisko Zespołu Ekspertów Konsultanta Krajowego ds. Reumatologii w sprawie diagnostyki i terapii reumatoidalnego zapalenia stawów. *Reumatologia* 2008; 46: 111-114.
- <sup>3</sup> Panayi GS. The immunopatogenesis of rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1993; 32, Suppl 1: 4.
- <sup>4</sup> Filipowicz-Sosnowska A, Przygodzka M. Diagnostyka wczesnego reumatoidalnego zapalenia stawów (rzs) w świetle współczesnych danych. *Przew Lek* 2001, 4, 4, 12-18
- <sup>5</sup> Silman A. Oxford textbook of rheumatology. Oxford University Press. 1998:811-28.
- <sup>6</sup> Wiland P. Reumatoidalne zapalenie stawów – epidemiologia, schematy terapeutyczne. *Przew Lek* 2000, 3, 68-71.
- <sup>7</sup> Filipowicz-Sosnowska A, Stanisławska-Biernat E, Zubrzycka-Sienkiewicz A. Reumatoidalne zapalenie stawów. *Medycyna po Dyplomie* 2002;11:63-76.
- <sup>8</sup> <http://www.emea.europa.eu/>
- <sup>9</sup> Saag KG, Teng GG, Patkar NM, Anuntiyo J, Finney C, Curtis JR, Paulus HE, Mudano A, Pisu M, Elkins-Melton M, Outman R, Allison JJ, Suarez Almazor M, Bridges SL Jr, Chatham WW, Hochberg M, MacLean C, Mikuls T, Moreland LW, O'Dell J, Turkiewicz AM, Furst DE; American College of Rheumatology. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008 Jun 15;59(6):762-84.
- <sup>10</sup> Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 28 czerwca 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2012 r.
- <sup>11</sup> <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=18&artnr=4477>
- <sup>12</sup> [Redacted]
- <sup>13</sup> Gabriel SE, Crowson CS, Kremers HM, Doran MF, Turesson C, O'Fallon WM, Matteson EL. Survival in rheumatoid arthritis: a population-based analysis of trends over 40 years. *Arthritis Rheum.* 2003 Jan;48(1):54-8.
- <sup>14</sup> Peltomaa R, Paimela L, Kautiainen H, Leirisalo-Repo M. Mortality in patients with rheumatoid arthritis treated actively from the time of diagnosis. *Ann Rheum Dis.* 2002 Oct;61(10):889-94.

---

---

<sup>15</sup> van Gestel AM, Anderson JJ, van Riel PL, Boers M, Haagsma CJ, Rich B, Wells G, Lange ML, Felson DT. ACR and EULAR improvement criteria have comparable validity in rheumatoid arthritis trials. American College of Rheumatology European League of Associations for Rheumatology. J Rheumatol. 1999 Mar;26(3):705-11.

<sup>16</sup> <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=18&artnr=4477>

<sup>17</sup> Załącznik nr 1k do zarządzenia Nr 27/2012/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 maja 2012 roku. Katalog świadczeń i zakresów – leczenie szpitalne – programy zdrowotne (lekowe).