

# Golimumab w terapii zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:  
MSD Polska Sp. z o.o.  
Ul. Chłodna 51  
00-867 Warszawa

[Redacted text block]



## 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 Zestawienie oszacowań wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku.....	10
1.3 Przegląd systematyczny opublikowanych analiza ekonomicznych.....	11
1.4 Cel analizy.....	12
<b>2 Metodyka</b> .....	<b>13</b>
2.1 Strategia analizy.....	13
2.2 Analizowane efekty zdrowotne.....	13
2.3 Horyzont czasowy analizy.....	17
2.4 Perspektywa analizy.....	17
2.5 Populacja badana.....	18
2.6 Analizowane koszty.....	18
2.6.1 Koszty leków.....	18
2.6.2 Koszty podania leczenia.....	19
2.6.3 Koszty kwalifikacji do programu lekowego.....	19
2.6.4 Koszty monitorowania leczenia.....	20
2.7 Dyskontowanie.....	20
2.8 Założenia modelu analizy ilorazu kosztu i efektu.....	20
2.9 Analiza wrażliwości.....	22
<b>3 Wyniki</b> .....	<b>24</b>
3.1 Analiza podstawowa.....	24
3.2 Analiza wrażliwości.....	26
3.2.1 Jednoczynnikowa analiza wrażliwości.....	26
3.2.2 Wieloczynnikowa analiza wrażliwości.....	29

---

3.3 Analiza ilorazu kosztu i efektu.....	31
<b>4 Dyskusja.....</b>	<b>33</b>
<b>5 Podsumowanie i wnioski.....</b>	<b>34</b>
<b>.....</b>	<b>35</b>
<b>.....</b>	<b>.....</b>
<b>Aneks 3. Zestawienie oszacowań wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku .....</b>	<b>38</b>
<b>.....</b>	<b>.....</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*)

LMPCh – leki modyfikujące przebieg choroby

NICE – National Institute for Clinical Excellence

NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia

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

ZZSK – zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa

---

## Streszczenie

### Analiza problemu decyzyjnego

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK) jest przewlekłą chorobą zapalną dotykającą głównie stawy i więzadła międzykręgowce oraz stawy krzyżowo-biodrowe, powodującą ból oraz prowadzącą do stopniowego usztywniania kręgosłupa (kostnego zeszywnienia kręgosłupa). Jedną z hipotez wyjaśniającą początek procesu zapalnego w ZZSK jest interakcja pomiędzy limfocytami T i antygenem HLA-B27 oraz wtórne uwolnienie cytokin zapalnych (w tym TNF-alfa). Rozpowszechnienie ZZSK można szacować na około 0,1-0,2% w populacji ogólnej, tj. od około 30 tys. do około 60 tys. dorosłych osób w Polsce. Konwencjonalne leczenie obejmuje regularną fizykoterapię, fizjoterapię oraz niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ). W leczeniu II rzutu zastosowanie mają leki modyfikujące przebieg choroby (LMPCh), takie jak sulfasalazyna i metotreksat. LMPCh podaje się często w połączeniu z systemowymi lub podawanymi do stawów kortykosteroidami. Skuteczność LMPCh w leczeniu ZZSK jest ograniczona. Lekami kolejnego rzutu są inhibitory TNF-alfa. W Polsce terapia inhibitorami TNF-alfa realizowana jest w ramach programu lekowego. Program lekowy obejmuje trzy dostępne na rynku inhibitory TNF-alfa, tj.: infliksymab, adalimumab oraz etanercept. 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. Produkt Simponi® jest wskazany w leczeniu ciężkiej, czynnej postaci zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa u dorosłych pacjentów, którzy niewystarczająco zareagowali na konwencjonalne leczenie. [REDACTED]

[REDACTED]. Analiza danych wykazała również, że terapia golimumabem jest bezpieczna – częstość działań niepożądanych była porównywalna z częstością działań niepożądanych dla placebo.

### Cel pracy

Celem niniejszej analizy jest porównanie kosztów zastosowania golimumabu [REDACTED] w terapii chorych z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa.

### Metody

W oparciu o wyniki analizy porównawczej efektywności klinicznej golimumabu, [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] Analizę przeprowadzo-





---

# 1 Analiza problemu decyzyjnego

## 1.1 Wprowadzenie

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK) jest przewlekłą chorobą zapalną dotyczącą głównie stawy i więzadła międzykręgowe oraz stawy krzyżowo-biodrowe, powodującą ból oraz prowadzącą do stopniowego usztywniania kręgosłupa (kostnego zeszywnienia kręgosłupa). Jedną z hipotez wyjaśniającą początek procesu zapalnego w ZZSK jest interakcja pomiędzy limfocytami T i antygenem HLA-B27 oraz wtórne uwolnienie cytokin zapalnych (w tym TNF-alfa). Rozpowszechnienie ZZSK można szacować na około 0,1-0,2% w populacji ogólnej, tj. od około 30 tys. do około 60 tys. dorosłych osób w Polsce.<sup>1</sup> Konwencjonalne leczenie obejmuje regularną fizykoterapię, gimnastykę kręgosłupa oraz niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ). W leczeniu II rzutu zastosowanie mają leki modyfikujące przebieg choroby (LMPCh), takie jak sulfasalazyna i metotreksat. LMPCh podaje się często w połączeniu z systemowymi lub podawanymi do stawów kortykosteroidami. Skuteczność LMPCh w leczeniu ZZSK jest ograniczona. Lekami kolejnego rzutu są inhibitory TNF-alfa.<sup>2</sup> W Polsce terapia inhibitorami TNF-alfa realizowana jest w ramach programu lekowego. Program obejmuje trzy dostępne na rynku inhibitory TNF-alfa, tj.: infliksymab, adalimumab oraz etanercept.<sup>3</sup> 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 jest wskazany w leczeniu ciężkiej, czynnej postaci zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa u dorosłych pacjentów, którzy niewystarczająco zareagowali na konwencjonalne leczenie.<sup>4</sup>

## 1.2 Zestawienie oszacowań wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku

Na podstawie przeprowadzonego przeglądu systematycznego piśmiennictwa oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo zastosowania golimumabu [REDACTED] [REDACTED] w ZZSK można wnioskować, że:

- golimumab w porównaniu do placebo istotnie zwiększa szansę na uzyskanie odpowiedzi na leczenie i częściowej remisji ZZSK – NNT dla odpowiedzi ASAS20 i częściowej remisji wg ASAS przy 14-tygodniowej kuracji wynosi odpowiednio 3 i 6, przy 24-tygodniowej kuracji – odpowiednio 3 i 5;

- ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, w tym również poważnych działań niepożądanych i infekcji w trakcie leczenia golimumabem w dawce 50 mg jest porównywalne z placebo;
- terapia golimumabem w istotny sposób poprawia jakość życia w porównaniu z placebo – zarówno w komponencie fizycznej (SF-36 PCS), jak i mentalnej (SF-36 MCS);

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

### 1.3 Przegląd systematyczny opublikowanych analiza ekonomicznych

Przeprowadzono systematyczny przegląd opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania golimumabu w zeszywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa. Strategię przeglądu dla baz Medline, Embase oraz Cochrane Library przedstawiono w aneksie 2. W aneksie 3 przedstawiono wyniki selekcji prac (diagram QUORUM). Zidentyfikowano dwa abstrakty konferencyjne, w których oceniono efektywność kosztów, przy czym w obu przedstawiono wyniki analizy efektywności kosztów względem standardowej terapii. Wyniki oszacowań przedstawionych w tych pracach opisano w tabeli poniżej. W publikacji Farrell 2011 wartość ICER/QALY dla terapii golimumabem w porównaniu do terapii standardowej wyniosła 30 043 GBP. W publikacji Muszbek 2010, wartość ICER/QALY dla golimumabu w porównaniu do terapii standardowej wyniosła 15 353 GBP.

Tabela 1. Przegląd opublikowanych analiza ekonomicznych.

Publikacja	Populacja	Interwencja	Komparator	Wyniki
Farrell 20115	Pacjenci z ciężką postacią ZZSK, którzy nie odpowiedzieli wystarczająco na standardowe leczenie	Golimumab Adalimumab Etanercept	LMPCh, NLPZ, fizjoterapia	ICER/QALY vs standardowe leczenie: Golimumab: 30 043 GBP
Muszbek 20106	Pacjenci z ciężką postacią ZZSK	Golimumab	Standardowa terapia Inne inhibitory TNF- $\alpha$	ICER/QALY vs standardowe leczenie: Golimumab: 15 353 GBP

## 1.4 Cel analizy

Celem niniejszej analizy jest porównanie kosztów związanych z zastosowaniem golimumabu, [REDACTED] w terapii dorosłych chorych z rozpoznaniem ciężkiej, czynnej postaci zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa. [REDACTED]

Tabela 2. Problem decyzyjny zdefiniowano w schemacie PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	<ul style="list-style-type: none"> <li>dorośli pacjenci (wiek <math>\geq</math> 18. roku życia) z rozpoznaniem ZZSK</li> </ul>
Rodzaj interwencji (I)	<ul style="list-style-type: none"> <li>golimumab</li> </ul>
[REDACTED]	[REDACTED]
Wyniki (O)	<ul style="list-style-type: none"> <li>bezpośrednie koszty medyczne oceniane z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w przeliczeniu na jednego standardowego pacjenta z ZZSK [REDACTED]</li> </ul>















[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] podawane są w warunkach ambulatoryjnych. Procedurze ambulatoryjnej przypisane jest świadczenie 5.08.06.0000004 (przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane 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>25</sup> Koszt procedury oszacowano w oparciu o aktualną wycenę punktową procedur NFZ oraz wycenę punktu rozliczeniowego na poziomie 52,00 PLN – patrz tabela 9.

[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 ZZSK – 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>25</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 10. Wycena procedur 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 kwalifikacji pacjentów do programu lekowego oparto na wycenie procedury NFZ dla aktualnego programu lekowego leczenia pacjentów z ZZSK – procedura nr 5.08.08.0000045 (diagnostyka w programie leczenia inhibitorami TNF alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa [ZZSK]). Koszty monitorowania leczenia są rozliczane jednorazowo w ciągu roku. Zgodnie z załącznikiem 1l (Katalog ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych) do zarządzenia nr 27/2012/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 maja 2012 roku, procedurę diagnostyczną nr 5.08.06.0000045 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 11. Wycena procedury związanej z monitorowaniem leczenia.

Opis procedury	Numer procedury	Wycena punktowa procedury	Wycena punktu rozliczeniowego (PLN)	Koszt procedury (PLN)
Diagnostyka w programie leczenia inhibitorami TNF alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK)	5.08.08.0000045	14,4	52,00	748,80

## 2.7 Dyskontowanie

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 12. Zmiana wyniku BASFI i BASDAI.

Parametr	Wartość wyjściowa	Średnia zmiana	Źródło danych
BASFI	5,0	1,6	GO-RAISE <sup>27</sup>
BASDAI	6,6	2,5	

## 2.9 Analiza wrażliwości

W analizie wrażliwości został poddany ocenie wpływ zmiany założeń klinicznych, oraz redukcji ceny golimumabu.

Testowano następujące zmienne:

- Średni wiek pacjentów włączanych do programu (zakres zmienności zbliżony do rozkładu wieku w populacji zidentyfikowanych w systematycznym przeglądzie RCT):
  - Scenariusz A1 – 30 lat,
  - Scenariusz A2 – 50 lat.
- Odsetek pacjentów, którzy przerywają leczenie po 3 miesiącach terapii z powodu braku skuteczności:
  - Scenariusz B1 – 44,1% pacjentów przerywa leczenie z powodu braku odpowiedzi na leczenie (patrz tabela 3),
  - Scenariusz B2 – 61,4% pacjentów przerywa leczenie z powodu braku odpowiedzi na leczenie (patrz tabela 3).
- Odsetek pacjentów, którzy przerywają leczenie po 6 miesiącach terapii z powodu uzyskania remisji:
  - Scenariusz C1 – 31,3% pacjentów przerywa leczenie z powodu uzyskania remisji (patrz tabela 5),
  - Scenariusz C2 – 13,1% pacjentów przerywa leczenie z powodu uzyskania remisji (patrz tabela 5),
  - Scenariusz C3 – 0,0% pacjentów przerywa leczenie z powodu uzyskania remisji (lub żaden pacjent nie uzyskuje remisji).
- Prawdopodobieństwo zgonu w populacji z ZZSK:
  - Scenariusz D – ryzyko zgonu w populacji z ZZSK takie samo jak w populacji ogólnej.
- Roczne prawdopodobieństwo przerwania leczenia z powodu innych przyczyn niż brak odpowiedzi lub remisja choroby:
  - Scenariusz E1 – 7% pacjentów przerywa rocznie leczenie (patrz tabela 7),
  - Scenariusz E2 – 24% pacjentów przerywa rocznie leczenie (patrz tabela 7).

[REDACTED]

W oparciu o wyniki jednoczynnikowej analizy wrażliwości zdefiniowano scenariusze minimalny i maksymalny analizy, które odpowiadają minimalne i maksymalne wartości zmiennych testowanych w analizie jednoczynnikowej.

---

## 3 Wyniki

### 3.1 Analiza podstawowa

Oszacowane roczne koszty całkowite prowadzenia leczenia golimumabem wyniosły





Tabela [REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	1
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	

---

## 3.2 Analiza wrażliwości

### 3.2.1 Jednoczynnikowa analiza wrażliwości

A table with redacted content, indicated by black bars. The table has a header row and several data rows. The first data row has three columns. The second data row has two columns. The third data row has two columns. The fourth data row has two columns. The fifth data row has two columns. The sixth data row has two columns. The seventh data row has two columns. The eighth data row has two columns. The ninth data row has two columns. The tenth data row has two columns. The eleventh data row has two columns. The twelfth data row has two columns. The thirteenth data row has two columns. The fourteenth data row has two columns. The fifteenth data row has two columns. The sixteenth data row has two columns. The seventeenth data row has two columns. The eighteenth data row has two columns. The nineteenth data row has two columns. The twentieth data row has two columns. The twenty-first data row has two columns. The twenty-second data row has two columns. The twenty-third data row has two columns. The twenty-fourth data row has two columns. The twenty-fifth data row has two columns. The twenty-sixth data row has two columns. The twenty-seventh data row has two columns. The twenty-eighth data row has two columns. The twenty-ninth data row has two columns. The thirtieth data row has two columns. The thirty-first data row has two columns. The thirty-second data row has two columns. The thirty-third data row has two columns. The thirty-fourth data row has two columns. The thirty-fifth data row has two columns. The thirty-sixth data row has two columns. The thirty-seventh data row has two columns. The thirty-eighth data row has two columns. The thirty-ninth data row has two columns. The fortieth data row has two columns. The forty-first data row has two columns. The forty-second data row has two columns. The forty-third data row has two columns. The forty-fourth data row has two columns. The forty-fifth data row has two columns. The forty-sixth data row has two columns. The forty-seventh data row has two columns. The forty-eighth data row has two columns. The forty-ninth data row has two columns. The fiftieth data row has two columns. The fifty-first data row has two columns. The fifty-second data row has two columns. The fifty-third data row has two columns. The fifty-fourth data row has two columns. The fifty-fifth data row has two columns. The fifty-sixth data row has two columns. The fifty-seventh data row has two columns. The fifty-eighth data row has two columns. The fifty-ninth data row has two columns. The sixtieth data row has two columns. The sixty-first data row has two columns. The sixty-second data row has two columns. The sixty-third data row has two columns. The sixty-fourth data row has two columns. The sixty-fifth data row has two columns. The sixty-sixth data row has two columns. The sixty-seventh data row has two columns. The sixty-eighth data row has two columns. The sixty-ninth data row has two columns. The seventieth data row has two columns. The seventy-first data row has two columns. The seventy-second data row has two columns. The seventy-third data row has two columns. The seventy-fourth data row has two columns. The seventy-fifth data row has two columns. The seventy-sixth data row has two columns. The seventy-seventh data row has two columns. The seventy-eighth data row has two columns. The seventy-ninth data row has two columns. The eightieth data row has two columns. The eighty-first data row has two columns. The eighty-second data row has two columns. The eighty-third data row has two columns. The eighty-fourth data row has two columns. The eighty-fifth data row has two columns. The eighty-sixth data row has two columns. The eighty-seventh data row has two columns. The eighty-eighth data row has two columns. The eighty-ninth data row has two columns. The ninetieth data row has two columns. The hundredth data row has two columns.

Spośród testowanych zmiennych klinicznych, w najmniejszym stopniu na wyniki analizy wpływa założenie dotyczące ryzyka zgonu w populacji ZZSK na tym samym poziomie co w populacji ogólnej (scenariusz D) oraz założenie dotyczące wieku pacjentów objętych leczeniem (scenariusz A1 i A2). Wiąże się to ze stosunkowo niewielkim wpływem ZZSK na ogólną śmiertelność pacjentów z tą chorobą oraz faktem, że choroba ta dotyczy w znacznym stopniu chorych w wieku 30-50 lat, tj. o umiarkowanym i niskim podstawowym ryzyku zgonu. Stosunkowo największy wpływ na końcowe wyniki miały oparte na danych klinicznych (95% przedziały ufności dla oszacowanych wartości podstawowych) założenia dotyczące odsetka pacjentów przerywających leczenie z powodu braku skuteczności (scenariusze B1 i B2) oraz scenariusz C3, w którym założono, że pacjenci z remisją nie przerywają leczenia. Przyjęcie takiego założenia powoduje wzrost kosztów terapii o około 8%. Nieco mniej istotne były oparte na danych klinicznych (95% przedziały ufności dla oszacowanych wartości podstawowych) założenia dotyczące odsetka uzyskujących remisję (scenariusze C1 i C2) oraz założenia dotyczące odsetka pacjentów przerywających rocznie terapię – scenariusze E1 i E2.



---

[Redacted header text]

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

### 3.2.2 Wieloczynnikowa analiza wrażliwości

W oparciu o wyniki jednoczynnikowej analizy wrażliwości zdefiniowano scenariusze minimalny i maksymalny analizy, które odpowiadają minimalne i maksymalne wartości zmiennych testowanych w analizie jednoczynnikowej. W tabeli 15 zestawiono zmienne testowane w analizie wieloczynnikowej. W tabeli 16 przedstawiono wyniki wieloczynnikowej analizy wrażliwości. [REDACTED]

Tabela 16. Założenia analizy wieloczynnikowej.

Testowana zmienna	Scenariusz najbardziej prawdopodobny	Scenariusz minimalny	Scenariusz maksymalny
Średni wiek pacjentów włączanych do programu	40	50	30
Odsetek pacjentów, którzy przerywają leczenie po 3 miesiącach terapii z powodu braku skuteczności	52,8%	61,4%	44,1%
Odsetek pacjentów, którzy przerywają leczenie po 6 miesiącach terapii z powodu uzyskania remisji	20,8%	31,3%	0%
Prawdopodobieństwo zgonu w populacji z ZZSK	1,5 x prawdopodobieństwo w populacji ogólnej	1,5 x prawdopodobieństwo w populacji ogólnej	równy prawdopodobieństwu w populacji ogólnej
Roczne prawdopodobieństwo przerwania leczenia z powodu innych przyczyn niż brak odpowiedzi lub remisja choroby	15%	24%	7%
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 17. Koszty całkowite i inkrementalne (PLN) terapii inhibitorami TNF-alfa – wieloczynnikowa analiza wrażliwości.

Scenariusz	[Redacted]			[Redacted]		[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]							
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]							
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]			

### **3.3 Analiza ilorazu kosztu i efektu**

Szacowanie ilorazu kosztu i efektu obliczono dla 24 tygodniowego horyzontu obserwacji, zakładając, że przez cały okres obserwacji pacjenci otrzymują leczenie tj. nie uwzględniono wszystkich parametrów opisanych w rozdziale 2.2 (prawdopodobieństw: zgonu, przerywania leczenia po 3 miesiącach terapii z powodu braku skuteczności, przerywania leczenia z powodu innych przyczyn niż brak odpowiedzi lub remisja choroby).

[REDACTED]

Tabela 18. Oszacowanie ilorazu kosztu i efektu.



## 4 Dyskusja

Celem niniejszej analizy jest porównanie kosztów zastosowania [REDACTED] golimumabu w terapii chorych z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

---

## 5 Podsumowanie i wnioski

Oszacowane roczne koszty całkowite prowadzenia leczenia golimumabem wyniosły

[Redacted content]



---

[Redacted]

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

[redacted]

[redacted]

### Aneks 3. Zestawienie oszacowań wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku

Golimumab w dawce 50 mg w leczeniu ZZSK.

Ocena jakości											
											⊕⊕⊕⊕
											⊕⊕⊕⊕
											⊕⊕⊕⊕

1 [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	⊕⊕⊕⊕
[REDACTED]												
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	⊕⊕⊕⊕
[REDACTED]												
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	⊕⊕⊕⊕
[REDACTED]												
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	⊕⊕⊕⊕
[REDACTED]												
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	⊕⊕⊕⊕
[REDACTED]												
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	⊕⊕⊕⊕
[REDACTED]												





[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	⊕⊕⊕⊕
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	⊕⊕⊕⊕
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	⊕⊕⊕⊕
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	⊕⊕⊕⊕
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------

[REDACTED]


1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	⊕⊕⊕⊕
[REDACTED]												
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	⊕⊕⊕⊕
[REDACTED]												
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	⊕⊕⊕⊕
[REDACTED]												
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	⊕⊕⊕⊕
[REDACTED]												
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	⊕⊕⊕⊕
[REDACTED]												
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	⊕⊕⊕⊕
[REDACTED]												
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	⊕⊕⊕⊕
[REDACTED]												

---

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	⊕⊕⊕⊕
[REDACTED]											
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	⊕⊕⊕⊕
[REDACTED]											

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	⊕⊕⊕⊕
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	⊕⊕⊕⊕
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	⊕⊕⊕⊕
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	⊕⊕⊕⊕
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	⊕⊕⊕⊕
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------



[REDACTED]												
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	⊕⊕⊕⊕
[REDACTED]												
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	⊕⊕⊕⊕
[REDACTED]												
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	⊕⊕⊕⊕
[REDACTED]												
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	⊕⊕⊕⊕



	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
█	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
█	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]



	[REDACTED]		
█	[REDACTED]	[REDACTED]	
█	[REDACTED]	[REDACTED]	
█	[REDACTED]		[REDACTED]
█	[REDACTED]		
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
█	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
█	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
█	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	
█	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	

	[REDACTED]		
■	[REDACTED]		
	[REDACTED]	■	
	[REDACTED]	■	
	[REDACTED]	■	
	[REDACTED]		
■	[REDACTED]		
	[REDACTED]	■	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[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 rysunków**

Rycina 1. Odpowiedź na leczenie BASDAI50 – metaanaliza .....	14
Rycina 2. Częściowa remisja ASAS – metaanaliza .....	16

## Piśmiennictwo

1 Narodowy Plan Zdrowotny dla Chorób Reumatycznych na lata 2004-2013, dostępny: <http://www.mz.gov.pl/>

2 Keat A, Barkham N, Bhalla A, Gaffney K, Marzo-Ortega H, Paul S, Rogers F, Somerville M, Sturrock R, Wordsworth P; BSR Standards, Guidelines and Audit Working group. BSR guidelines for prescribing TNF-alpha blockers in adults with ankylosing spondylitis. Report of a working party of the British Society for Rheumatology. *Rheumatology (Oxford)*. 2005 Jul;44(7):939-47.

3 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.

4 <http://www.emea.europa.eu/>

5 Farrell J, Muszbek N, Sheppard O, Chaudhary M, Naci H, Kachroo S. The long term cost-effectiveness of golimumab for the treatment of severe, active ankylosing spondylitis in adults who have responded inadequately to conventional therapy. *Value in Health* (2011) 14:7 (A311).

6 Muszbek N, Punekar Y, Buchanan J, Prasad M, Vioix H, Brown R. Cost-effectiveness of golimumab in ankylosing spondylitis from the UK payer perspective. *Value in Health* (2010) 13:7 (A467). Date of Publication: November 2010.

<sup>9</sup> Anderson JJ, Baron G, van der Heijde D, Felson DT, Dougados M. Ankylosing spondylitis assessment group preliminary definition of short-term improvement in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2001 Aug;44(8):1876-86.

<sup>10</sup> McLeod C, Bagust A, Boland A, Dagenais P, Dickson R, Dundar Y, Hill RA, Jones A, Mujica Mota R, Walley T. Adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of ankylosing spondylitis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2007 Aug;11(28):1-158, iii-iv.

- 
- <sup>11</sup> Carmona L, Gómez-Reino JJ; BIOBADASER Group. Survival of TNF antagonists in spondylarthritis is better than in rheumatoid arthritis. Data from the Spanish registry BIOBADASER. *Arthritis Res Ther*. 2006;8(3):R72.
- <sup>12</sup> Braun J, Baraliakos X, Listing J, Fritz C, Alten R, Burmester G, Krause A, Schewe S, Schneider M, Sörensen H, Zeidler H, Sieper J. Persistent clinical efficacy and safety of anti-tumour necrosis factor alpha therapy with infliximab in patients with ankylosing spondylitis over 5 years: evidence for different types of response. *Ann Rheum Dis*. 2008 Mar;67(3):340-5.
- <sup>13</sup> B.A.C. Dijkmans, J. Sieper, S. van der Linden, E. Martin-Mola, M. Leirisalo-Repo, A. Singh, B. Freundlich, A. Koenig. Long term efficacy and safety results and patient-reported outcomes in patients with ankylosing spondylitis treated with etanercept for 4 years. *Ann Rheum Dis* 2007;66(Suppl II):395. abstract EULAR 2007
- <sup>14</sup> J. Sieper, B.A.C. Dijkmans, S. Van der Linden, E. Martin Mola, J. Sibilia, M. Leirisalo-Repo, H.W. Nab, D. Chang, B. Freundlich, D. MacPeck. Long term efficacy and safety of etanercept in patients with ankylosing spondylitis: 148 to 160 week analysis from an ongoing trial. *Ann Rheum Dis* 2006;65(Suppl II):437. abstract EULAR 2006
- <sup>15</sup> Brandt J, Listing J, Haibel H, Sörensen H, Schwebig A, Rudwaleit M, Sieper J, Braun J. Long-term efficacy and safety of etanercept after readministration in patients with active ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2005 Mar;44(3):342-8.
- <sup>16</sup> Duclos M, Gossec L, Ruysen-Witrand A, Salliot C, Luc M, Guignard S, Dougados M. Retention rates of tumor necrosis factor blockers in daily practice in 770 rheumatic patients. *J Rheumatol*. 2006 Dec;33(12):2433-8.
- <sup>17</sup> Hildrun Haibel, Martin Rudwaleit, Anna Amttenbrink, Frank Heldmann, Joachim Listing, Robert Wong, Hartmut Kupper, Jürgen Braun, Joachim Sieper. Efficacy of Adalimumab in the Treatment of Preradiographic Axial Spondyloarthritis: 52-Week Results of a Randomized Controlled Trial and Open-Label Extension. ACR 2007 Annual Meeting, abstract nr 753.
- <sup>18</sup> Davis JC Jr, van der Heijde DM, Braun J, Dougados M, Clegg DO, Kivitz AJ, Fleischmann RM, Inman RD, Ni L, Lin SL, Tsuji WH. Efficacy and safety of up to 192 weeks of etanercept therapy in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2008 Mar;67(3):346-52.
- <sup>19</sup> Linde L, Hetland ML, Krogh NS, Asmussen K, Hansen A, Peen E, *et al*. Efficacy, Safety and Drug Survival of TNF- $\alpha$  Inhibitors in Ankylosing Spondylitis and Psoriatic Arthritis: Data from the Nationwide Danish "DANBIO" Database. 12-17 November 2005, San Diego, California.

- <sup>20</sup> Abbott IPD – dane firmy Abbott dotyczące przebiegu leczenia u poszczególnych pacjentów przedstawione w opracowaniu McLeod2007.
- <sup>21</sup> Kaprove RE, Little AH, Graham DC, Rosen PS. Ankylosing spondylitis: survival in men with and without radiotherapy. *Arthritis Rheum.* 1980 Jan;23(1):57-61.
- <sup>22</sup> Radford EP, Doll R, Smith PG. Mortality among patients with ankylosing spondylitis not given X-ray therapy. *N Engl J Med.* 1977 Sep 15;297(11):572-6.
- <sup>23</sup> Smith PG, Doll R. Mortality among patients with ankylosing spondylitis after a single treatment course with x rays. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1982 Feb 13;284(6314):449-60.
- <sup>24</sup> Lehtinen K. Mortality and causes of death in 398 patients admitted to hospital with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 1993 Mar;52(3):174-6.
- <sup>25</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).
- <sup>26</sup> Wailoo A, Bansback N, Chilcott J. Infliximab, etanercept and adalimumab for the treatment of ankylosing spondylitis: cost-effectiveness evidence and NICE guidance. *Rheumatology* 2008;47:119–20.
- <sup>27</sup> Inman RD, Davis JC Jr, Heijde D, Diekman L, Sieper J, Kim SI, Mack M, Han J, Visvanathan S, Xu Z, Hsu B, Beutler A, Braun J. Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Arthritis Rheum.* 2008 Nov;58 (11):3402-12.