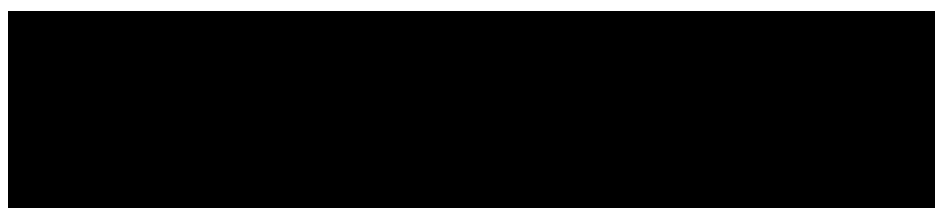


Golimumab w terapii zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Spis treści

Skróty i akronimy	7
Streszczenie	8
1 Analiza problemu decyzyjnego	10
1.1 Wprowadzenie.....	10
1.2 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.....	10
1.3 Cel analizy.....	11
2 Metodyka	13
2.1 Strategia analizy.....	13
2.2 Analizowane efekty zdrowotne.....	14
2.3 Horyzont czasowy analizy.....	18
2.4 Perspektywa analizy.....	18
2.5 Populacja badana.....	18
2.5.1 Szacowanie liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana.....	19
2.5.2 Szacowanie liczebności populacji docelowej, wskazanej we wniosku.....	24
2.5.3 Szacowanie liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana.....	24
2.7 Analizowane koszty.....	24
2.7.1 Koszty leków.....	25
2.7.2 Koszty podania leczenia.....	25
2.7.3 Koszty kwalifikacji do programu lekowego.....	26
2.7.4 Koszty monitorowania leczenia.....	26
2.8 Dyskontowanie.....	27
3 Wyniki	28
3.1 Scenariusz najbardziej prawdopodobny.....	28

3.2 Scenariusz minimalny	30
3.3 Scenariusz maksymalny	32
4 Aspekty społeczne i etyczne	34
5 Podsumowanie i wnioski	37
[REDACTED]	39
Aneks 2. Liczebność populacji w oparciu o protokoły z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych	40
Aneks 3. Hospitalizacje w ramach grupy JGP H87	42
[REDACTED]	
[REDACTED]	
Spis tabel.....	46
Spis rysunków.....	47
Piśmiennictwo	48

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 dotyczącą głównie stawy i więzadła międzykręgowe oraz stawy krzyżowo-biodrowe, powodującą ból oraz prowadzącą do stopniowego usztywniania kręgosłupa (kostnego zeszywnienia kręgosłupa). 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. 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- α), zapobiegając wiązaniu się TNF- α 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.

Cel pracy

Celem niniejszej analizy jest ocena wpływu na system opieki zdrowotnej związanego z zastosowaniem golimumabu [REDAKTOWANE] w terapii dorosłych chorych z rozpoznaniem ciężkiej, czynnej postaci zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa.

Metody

Analizę wykonano w oparciu o załączoną analizę efektywności klinicznej [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] 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.

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 opar-

ciu o tablice przeżycia GUS skorygowane o zwiększone prawdopodobieństwo zgonu w populacji pacjentów z ZZSK.

Wyniki

Analiza wpływu na budżet wykazała, że:

- Dla scenariusza najbardziej prawdopodobnego 2-letnie koszty całkowite związane z prowadzeniem leczenia trzema analizowanymi lekami wyniosą [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
- Dla scenariusza minimalnego 2-letnie koszty całkowite związane z prowadzeniem leczenia trzema analizowanymi lekami wyniosą [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
- Dla scenariusza maksymalnego 2-letnie koszty całkowite związane z prowadzeniem leczenia trzema analizowanymi lekami wyniosą [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Wnioski

[REDACTED]
[REDACTED]

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.¹ 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.² 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.³ Według protokołu nr 42 z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych obecnie w programie lekowym leczenia ZZSK leczonych jest 1307 pacjentów.⁴ Nie zidentyfikowano danych dt. rocznych kosztów realizacji programu terapeutycznego.

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- α), zapobiegając wiązaniu się TNF- α z jego receptorami. Golimumab jest wskazany w leczeniu ciężkiej, czynnej postaci zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa u dorosłych pacjentów, którzy niewystarczająco zareagowali na konwencjonalne leczenie.⁵

1.2 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 koszt-

tów leczenia zdefiniowanej subpopulacji ZZSK w Polsce. Analizę wydatków NFZ ponoszonych na leczenie zdefiniowanej subpopulacji ZZSK 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. Zakładając, że większość hospitalizacji pacjentów z ZZSK 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 9 751 988 PLN (patrz aneks 3). Analizując z kolei dane z 2012 roku, dotyczące programu lekowego (aneks 4), szacowane roczne koszty prowadzenia leczenia pacjentów z ZZSK w ramach programu lekowego wyniosły 55 486 643 PLN. W związku z brakiem refundacji golimumabu składowa wydatków stanowiących refundację ceny wnioskowanej technologii wynosi 0 PLN.

1.3 Cel analizy

Celem niniejszej analizy jest ocena wpływu na system opieki zdrowotnej związanego z zastosowaniem golimumabu [REDAKTOWANE] w terapii dorosłych chorych z rozpoznaniem ciężkiej, czynnej postaci zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa. W analizie nie uwzględniono infliksymabu, mimo że lek ten jest aktualnie refundowany w ramach programu lekowego. Infliksymab, jak wynika z danych zamieszczanych w przeszłości na stronach www.ewidencjarzs.pl, jest lekiem, którego udział w rynku stopniowo maleje (patrz aneks 1).⁶ Ponadto infliksymab jako jedyny z inhibitorów TNF-alfa jest dawkowany w iniekcji dożylniej wymagającej hospitalizacji, a jego dawka zależy od masy ciała pacjentów.

Tabela 1. Problem decyzyjny zdefiniowano w schemacie PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	<ul style="list-style-type: none">dorośli pacjenci (wiek \geq 18 lat) z rozpoznaniem ZZSK
Rodzaj interwencji (I)	<ul style="list-style-type: none">golimumab
	
	
Wyniki (O)	<ul style="list-style-type: none">bezpośrednie koszty medyczne oceniane z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w 2-letnim horyzoncie czasowym analizy

2 Metodyka

2.1 Strategia analizy

Analizę wykonano w oparciu o wyniki analizy porównawczej efektywności klinicznej golimumabu, ██████████ terapii ZZSK oraz analizy ekonomicznej (patrz załączona dokumentacja).^{7,8} Analiza efektywności klinicznej wykazała, że różnice w sile interwencji między poszczególnymi inhibitorami TNF-alfa nie są istotne klinicznie, a analiza ekonomiczna wykazała, że terapia golimumabem jest najtańszą terapią spośród analizowanych. Analiza ekonomiczna zidentyfikowała parametry, które w istotny sposób wpływają na koszty całkowite leczenia – parametry te wykorzystano w niniejszej analizie.

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 2.2);
- liczebność docelowej populacji (patrz rozdział 2.5);
- docelowy udział w rynku poszczególnych inhibitorów TNF-alfa.

Ze względu na specyfikę zdefiniowanych scenariuszy, których parametry opierają się z jednej strony na liczebności populacji i docelowym udziale w rynku poszczególnych inhibitorów TNF-alfa, 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.

W analizie uwzględniono jedynie koszty związane z leczeniem pacjentów, którzy będą włączani do leczenia w horyzoncie objętym analizą, tj. nie analizowano kosztów leczenia pacjentów, którzy już obecnie są leczeni w ramach programu lekowego (wcześniej terapeutycznego). Uzasadnieniem takiego podejścia analitycznego jest fakt, że w przypadku ZZSK, inaczej niż w RZS, nie ma praktyki klinicznej zmiany leczenia inhibitorami TNF-alfa w przypadku braku skuteczności (nie ma tzw. II linii leczenia z wykorzystaniem inhibitorów TNF-alfa). W związku z powyższym analiza kosztów leczenia pacjentów inhibitorami TNF-alfa w okresie poprzedzającym horyzont niniejszej analizy nie ma analitycznego sensu, ponieważ koszty terapii w obecnym scenariuszu i w nowych scenariuszach będą identyczne w tej grupie pacjentów.

2.2 Analizowane efekty zdrowotne

W analizie uwzględniono takie parametry, jak:

- prawdopodobieństwo przerywania leczenia z powodu jego nieskuteczności (brak odpowiedzi BASDAI50) w 12-14 tygodniu od rozpoczęcia terapii,
- prawdopodobieństwo przerywania leczenia z powodu uzyskania niskiej aktywności choroby,
- prawdopodobieństwo przerywania leczenia z innych przyczyn (działania niepożądane, nietolerancja),
- prawdopodobieństwo zgonu.

Prawdopodobieństwo przerywania leczenia w 12-14 tygodniu z powodu nieskuteczności terapii (brak odpowiedzi BASDAI50) oszacowano w oparciu o dane pochodzące z systematycznego przeglądu piśmiennictwa. [REDACTED]

[REDACTED]

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



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

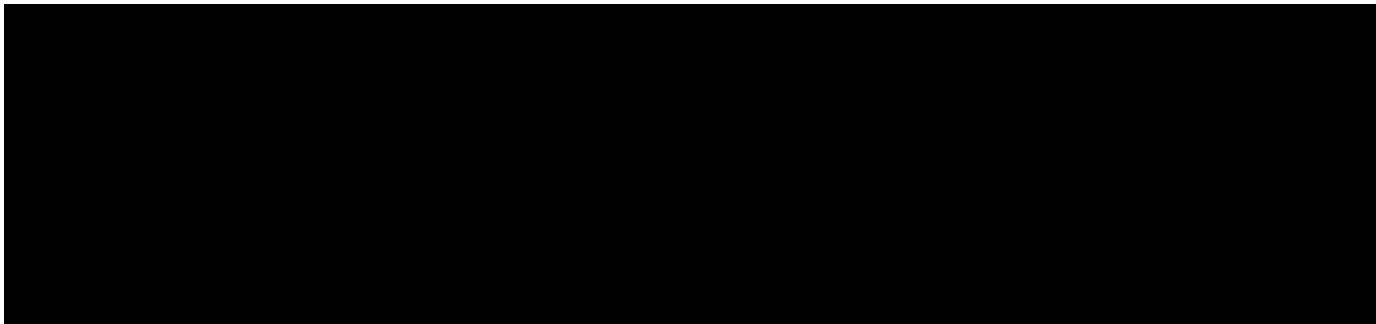
* OR x 0,201

Z powodu braku danych klinicznych pozwalających na oszacowanie prawdopodobieństwa uzyskania niskiej aktywności choroby (BASDAI<3), w analizie wykorzystano dane dotyczące częściowej remisji ASAS, tj. przyjęto założenie, że częściowa remisja ASAS może odpowiadać kryterium BASDAI<3. Założenie to uzasadnia definicja częściowej remisji ASAS.⁹ Prawdopodobieństwo przerwania leczenia w 24. tygodniu z powodu częściowej remisji ASAS oszacowano w oparciu o dane pochodzące z systematycznego

przeglądu piśmiennictwa. Ze względu na brak istotnych różnic w skuteczności klinicznej porównywanych inhibitorów TNF-alfa (golimumabu, ██████████ w zakresie odsetka pacjentów, którzy uzyskują częściową remisję w 24. tygodniu leczenia, prawdopodobieństwo przerwania leczenia oszacowano wspólne dla wszystkich trzech inhibitorów (patrz niżej). W celu oszacowania prawdopodobieństwa przerwania leczenia, obliczono prawdopodobieństwo uzyskania częściowej remisji ASAS dla placebo w oparciu o dane z wszystkich badań włączonych do analizy. Następnie w oparciu o wartość ilorazu szans (*odds ratio*) uzyskania częściowej remisji ASAS dla wszystkich analizowanych inhibitorów TNF- α (rycina 2) oszacowano szansę uzyskania częściowej remisji ASAS, którą następnie przeliczono na prawdopodobieństwo uzyskania remisji w trakcie cyklu leczenia – tabela 5. W sumie w 3 badaniach, na podstawie których szacowano prawdopodobieństwo uzyskania częściowej remisji ASAS w 24 tygodniu (ATLAS, GO-RAISE, Davis 2003), w grupie placebo było leczonych 324 pacjentów, z których 16 uzyskało częściową remisję ASAS. Prawdopodobieństwo uzyskania remisji dla placebo wyniosło zatem 0,049 (16/324), a szansa odpowiedzi – 0,52 (16/(324-16)). Dla ilorazu szans uzyskania odpowiedzi w grupie leczonej lekami anti-TNF w porównaniu do grupy otrzymującej placebo równego 5,05 (rycina 2), prawdopodobieństwo uzyskania częściowej remisji ASAS dla leczenia anti-TNF wyniesie 0,208 (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]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

Prawdopodobieństwo zgonu oszacowano na podstawie tablic prawdopodobieństwa zgonu dla populacji ogólnej (dane GUS), korygując dane GUS o rozkład płci w populacji pacjentów z ZZSK (M:K jak 3:1) oraz współczynnik 1,5, który wynika ze zwiększonego o 50% prawdopodobieństwa zgonu w populacji chorych z ZZSK w porównaniu do populacji ogólnej.^{21,22,23,24}

W analizie przyjęto założenie, że średni wiek populacji pacjentów leczonych inhibitrami TNF-alfa wynosi 40 lat.

Tabela 7. Prawdopodobieństwa wystąpienia efektów zdrowotnych.

Testowana zmienna	Scenariusz najbardziej prawdopodobny	Scenariusz minimalny	Scenariusz maksymalny
prawdopodobieństwo przerwania leczenia z powodu jego nieskuteczności	52,8%	61,4%	44,1%
prawdopodobieństwo przerwania leczenia z powodu uzyskania niskiej aktywności choroby	20,8%	31,3%	0%
prawdopodobieństwo przerwania leczenia z innych przyczyn	15%	24%	7%
prawdopodobieństwo zgonu (wielokrotność prawdopodobieństwa w ogólnej populacji)	1,5	1,5	1,0

2.3 Horyzont czasowy analizy

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

2.4 Perspektywa analizy

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

2.5 Populacja badana

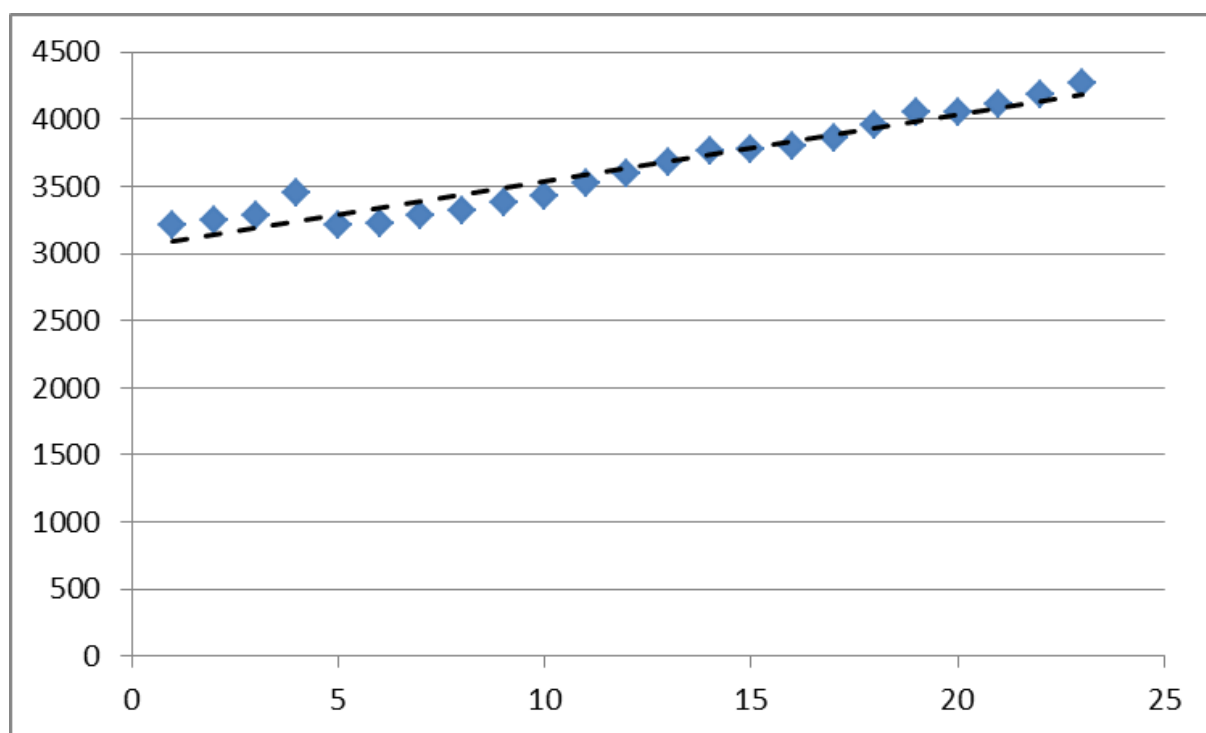
W modelu analizy przyjęto założenie, że standardowy pacjent kwalifikowany do programu lekowego jest w wieku 40 lat (co odpowiada średnim wartościom w zidentyfikowanych w przeglądzie systematycznym RCT). Przyjęto ponadto założenie, że 25% pacjentów stanowią kobiety, co odpowiada częstości występowania ZZSK w populacji ogólnej, tj. 1:3 odpowiednio dla kobiet i mężczyzn.

2.5.1 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 3. Liczba pacjentów leczonych w programach lekowych chorób reumatycznych – analiza danych z rejestru.



Ze względu na brak danych dotyczących liczby pacjentów leczonych z ZZSK, liczebność tej populacji szacowano w oparciu o dane dotyczące liczby pacjentów w programach lekowych (aneks 2). Średni udział pacjentów z ZZSK w programach lekowych chorób reumatycznych wynosi 23,3%. Liczebność populacji leczonych ZZSK oszacowaną w oparciu o powyższe założenia przedstawiono w tabeli poniżej. Analiza liczebności populacji wykazała, że liczba leczonych pacjentów rośnie miesięcznie (mediana) o 14 osób.

Tabela 8. Liczebność populacji leczonych z ZZSK – szacunki oparte na danych z rejestru.

Protokół	Data	ZZSK	Przyrost liczby pacjentów
39	04.12	822	14
40	05.12	837	20
41	06.12	857	21
42	07.12	878	1
43	08.12	879	7
44	09.12	886	13
45	10.12	899	23
46	11.12	923	20
47	12.12	943	1
48	01.13	944	14
49	02.13	957	17
50	03.13	974	21
51	04.13	995	33
52	05.13	1028	14
Mediana			14
1. kwartyl			10
3. kwartyl			20

[Redacted text block]

kolejny rzut wyniosła 18 (dane na podstawie protokołów od 30 do 52). [REDACTED]

[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 9 i aneks 2). Średnio odsetek pacjentów przerywających miesięcznie leczenie wynosił w ZZSK 0,54%. 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 10) oraz liczby pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie w horyzoncie analizy (patrz rozdziały 3.1-3.3).

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

2.5.2 Szacowanie liczebności populacji docelowej, wskazanej we wniosku

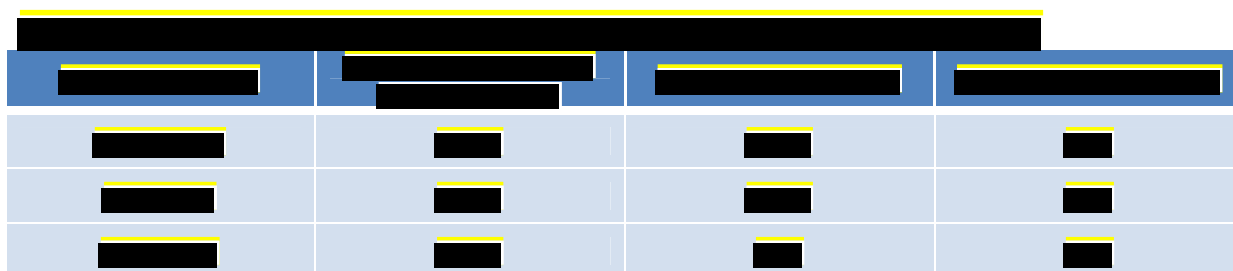
We wskazaniu ZZSK liczebność populacji docelowej jest tożsama z liczebnością populacji wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana.

2.5.3 Szacowanie liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Według informacji podmiotu odpowiedzialnego w ZZSK, w chwili obecnej technologia nie jest stosowana (liczba pacjentów = 0).



A table with multiple rows and columns, completely redacted with black bars. The table is framed by yellow borders.



A table with a blue header row and three data rows. The content is redacted with black bars. The table is framed by yellow borders.

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

2.7 Analizowane koszty

Analizowano bezpośrednie koszty medyczne związane z:

- zakupem leków (golimumab, [Redacted])
- podaniem leków,
- kwalifikacją do programu lekowego,

- monitorowaniem leczenia w programie lekowym.

[REDACTED]

[REDACTED]

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 12. Ze względu na przewidywana czas wprowadzenia programu lekowego dla golimumabu, ceny hurtowe obliczono dla marży obowiązującej od 2014 roku tj. 5%.

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

2.7.2 Koszty podania leczenia

Koszt podania leczenia szacowano w oparciu o założenie, że golimumab, [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]].²⁶ Koszt procedury oszacowano

w oparciu o aktualną wycenę punktową procedur NFZ oraz wycenę punktu rozliczeniowego na poziomie 52,00 PLN – patrz tabela 13.

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

2.7.3 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]].²⁶ 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 14. 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

2.7.4 Koszty monitorowania leczenia

Koszt monitorowania leczenia 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 zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa [ZZSK]). 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 5.08.06.0000045 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 15. 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

2.8 Dyskontowanie

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

3 Wyniki

3.1 Scenariusz najbardziej prawdopodobny

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

3.2 Scenariusz minimalny

[Redacted text block]

[Redacted text block]

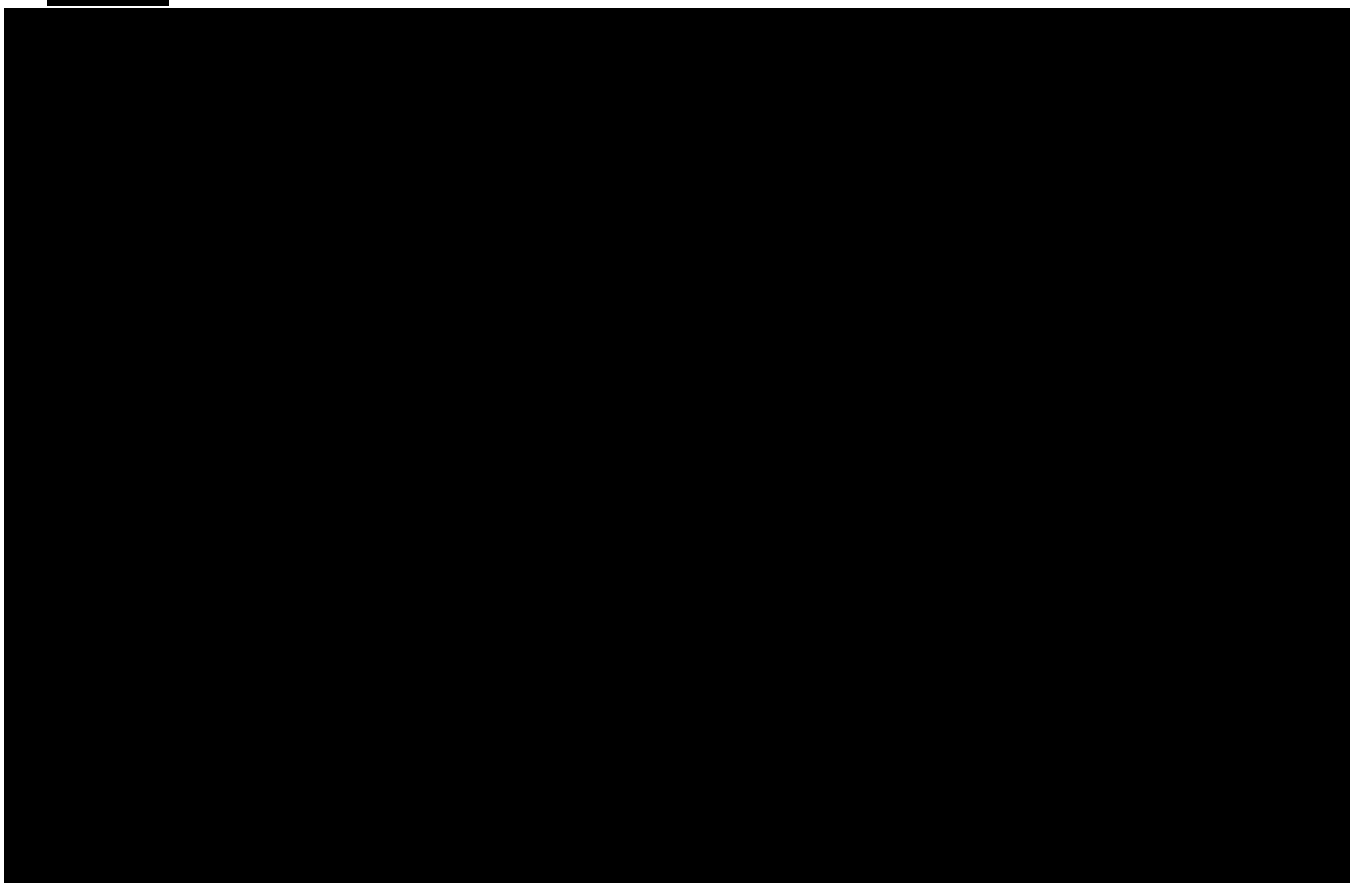
[Large redacted text block]

3.3 Scenariusz maksymalny

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

[REDACTED]

[REDACTED]



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 obrębie grupy chorych odnoszących dotychczasową korzyść z leczenia.

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

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] 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 pacjentów z zaawansowaną postacią ZZSK. Analizę wykonano w oparciu o załączoną analizę efektywności klinicznej [REDACTED]

[REDACTED]

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 ZZSK. W modelu analizy przyjęto założenie, że standardowy pacjent kwalifikowany do programu lekowego jest w wieku 40 lat. Przyjęto ponadto założenie, że 25% pacjentów stanowią kobiety, co odpowiada częstości występowania ZZSK w populacji ogólnej, tj. 1:3 odpowiednio dla kobiet i mężczyzn.

[REDACTED]

Analiza wpływu na budżet wykazała, że:

- [REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Aneks 2. Liczebność populacji w oparciu o protokoły z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych

Tabela 19. Pacjenci kwalifikowani do leczenia ZZSK.

Protokół	Data	ZZSK I	ZZSK kolejna (II+) linia	ZZSK I i kolejne linie
30	07.11	13	1	14
31	08.11	20	1	21
32	09.11	21	0	21
33	10.11	11	0	11
34	11.11	15	1	16
35	12.11	18	1	19
36	01.12	16	0	16
37	02.12	15	3	18
38	03.12	17	2	19
39	04.12	18	0	18
40	05.12	15	1	16
41	06.12	27	0	27
42	07.12	27	2	29
43	08.12	8	2	10
44	09.12	3	2	5
45	10.12	13	1	14
46	11.12	32	0	32
47	12.12	29	0	29
48	01.13	10	1	11
49	02.13	10	1	11
50	03.13	36	0	36
51	04.13	25	0	25
52	05.13	22	2	24
Kwartyl 1		13	0	14
Kwartyl 3		23,5	1,5	24,5
Mediana		17	1	18

Tabela 20. Liczba pacjentów w programach dla chorób reumatycznych oraz w programach dla ZZSK.

Protokół	Data	Wszystkie programy	ZZSK	Względny udział
39	04.12	5163	1192	23,1%
40	05.12	5285	1220	23,1%
41	06.12	5452	1271	23,3%
42	07.12	5637	1307	23,2%
43	08.12	5688	1317	23,2%
44	09.12	5764	1330	23,1%
45	10.12	5889	1357	23,0%
46	11.12	6077	1407	23,2%
47	12.12	6179	1442	23,3%
48	01.13	6263	1466	23,4%
49	02.13	6354	1501	23,6%
50	03.13	6509	1543	23,7%
51	04.13	6659	1571	23,6%
52	05.13	6811	1599	23,5%
Średnia				23,3%

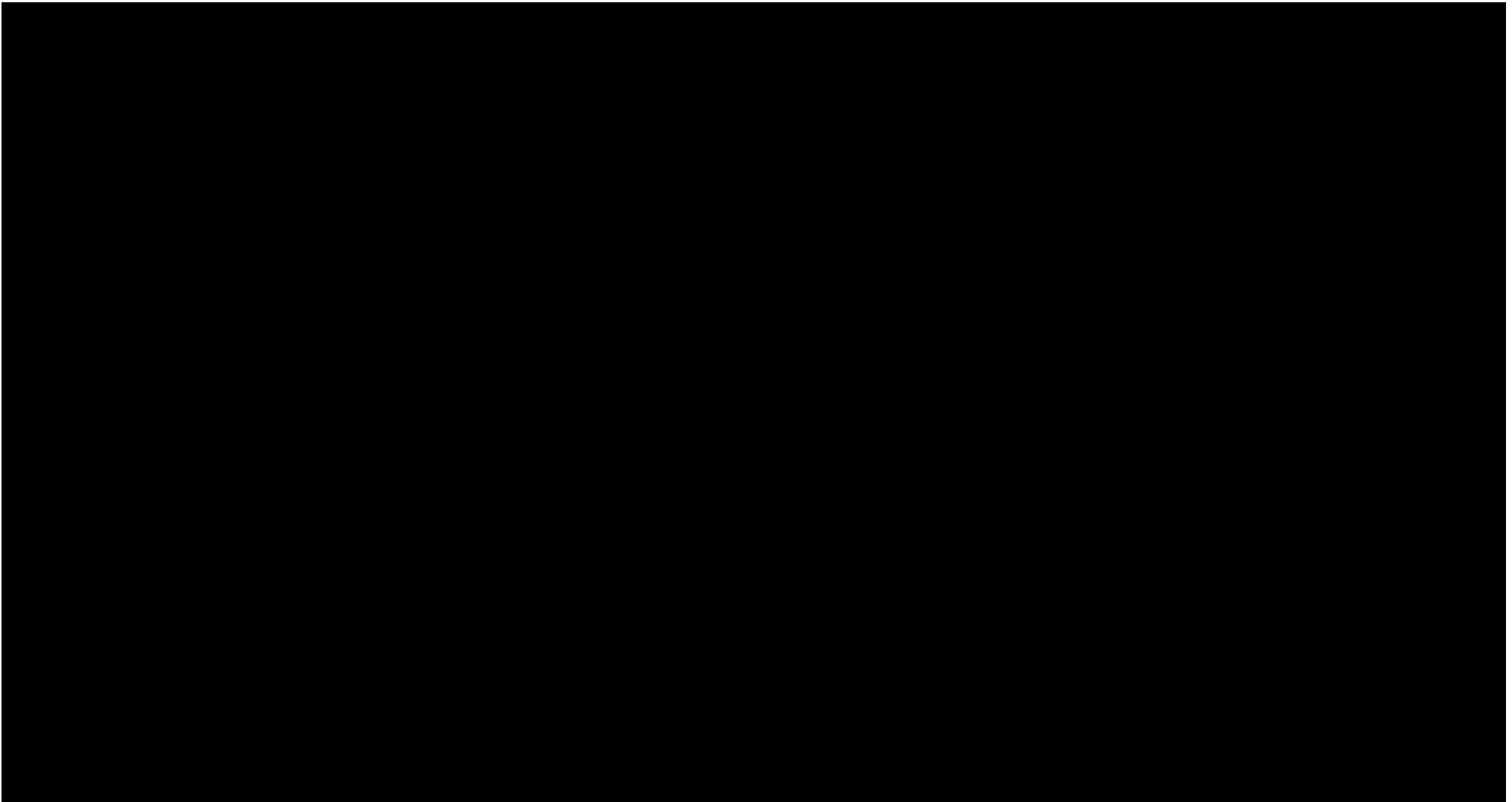
Aneks 3. Hospitalizacje w ramach grupy JGP H87

Tabela 21. Udział hospitalizacji z powodu ZZSK w ramach JGP H87.

ICD 10	Nazwa	Udział (%)	Mediana czasu pobytu (dni)
M45	Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa	5,46	3

Tabela 22. 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



[Redacted]

	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
■	[Redacted]		
	[Redacted]	[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	
■	[Redacted]	[Redacted]	
	[Redacted]		
	[Redacted]		
■	[Redacted]	[Redacted]	
	[Redacted]		
	[Redacted]		
	[Redacted]		
■	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]		[Redacted]
	[Redacted]		[Redacted]
	[Redacted]		
	[Redacted]		
	[Redacted]		
■	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]		[Redacted]
	[Redacted]		[Redacted]
	[Redacted]		[Redacted]
	[Redacted]		[Redacted]
	[Redacted]		[Redacted]
■	[Redacted]	[Redacted]	
	[Redacted]		

■	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
■	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
■	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
■	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
■	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
■	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
■	[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..... 12

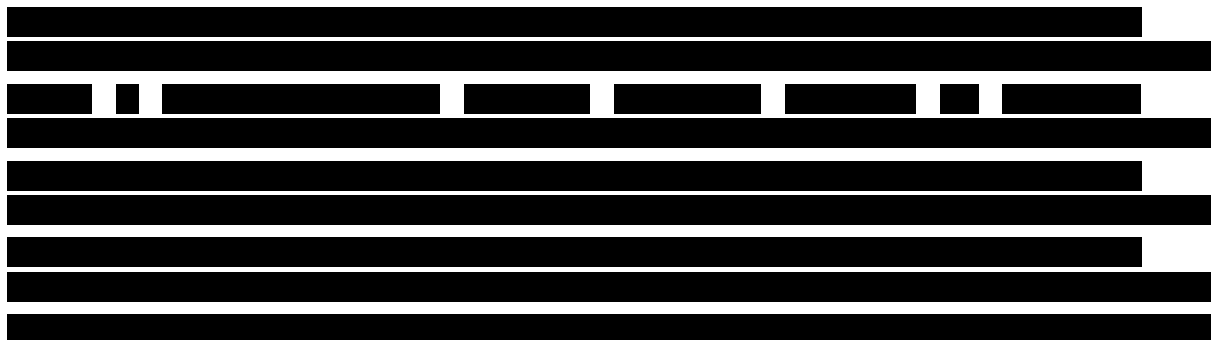


Tabela 7. Prawdopodobieństwa wystąpienia efektów zdrowotnych. 18

Tabela 8. Liczebność populacji leczonych z ZZSK – szacunki oparte na danych z rejestru..... 20

Tabela 9. Liczebność populacji leczonych z ZZSK – prognozy oparte na danych z rejestru. 21

Tabela 10. Liczebności populacji leczonych, którzy rozpoczęli leczenie przed horyzontem analizy..... 23



Tabela 13. Koszty jednostkowe związane z podaniem leków..... 26

Tabela 14. Wycena procedur związanej z kwalifikacją do leczenia..... 26

Tabela 15. Wycena procedury związanej z monitorowaniem leczenia..... 27

Tabela 16. Koszty terapii – scenariusz najbardziej prawdopodobny. 29

Tabela 17. Koszty terapii – scenariusz minimalny..... 31

Tabela 18. Koszty terapii – scenariusz maksymalny..... 33

Tabela 19. Pacjenci kwalifikowani do leczenia ZZSK..... 40

Tabela 20. Liczba pacjentów w programach dla chorób reumatycznych oraz w programach dla ZZSK. 41


Tabela 21. Udział hospitalizacji z powodu ZZSK w ramach JGP H87. 42

Tabela 22. Dane ogólne dla JGP H87. 42



Spis rysunków

Rycina 1. Odpowiedź na leczenie BASDAI50 – metaanaliza.	15
Rycina 2. Częściowa remisja ASAS – metaanaliza.	16
Rycina 3. Liczba pacjentów leczonych w programach lekowych chorób reumatycznych – analiza danych z rejestru.	19
Rycina 4. Liczba nowych pacjentów leczonych w programie lekowym – scenariusz najbardziej prawdopodobny.	28
Rycina 5. Liczba nowych pacjentów leczonych w programie lekowym – scenariusz minimalny.	30
Rycina 6. Liczba nowych pacjentów leczonych w programie lekowym – scenariusz maksymalny.	32



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://nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=18&artnr=4477>

⁵ <http://www.emea.europa.eu/>

■ [REDACTED]

■ [REDACTED]

■ [REDACTED]

⁹ 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.

¹⁰ 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.

¹¹ 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.

¹² 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 an-

ti-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.

¹³ 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

¹⁴ 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

¹⁵ 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.

¹⁶ 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.

¹⁷ Hiltrun 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.

¹⁸ 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.

¹⁹ Linde L, Hetland ML, Krogh NS, Asmussen K, Hansen A, Peen E, *et al*. Efficacy, Safety and Drug Survival of TNF- α Inhibitors in Ankylosing Spondylitis and Psoriatic Arthritis: Data from the Nationwide Danish "DANBIO" Database. 12–17 November 2005, San Diego, California.

²⁰ Abbott IPD – dane firmy Abbott dotyczące przebiegu leczenia u poszczególnych pacjentów przedstawione w opracowaniu McLeod2007.

²¹ 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.

²² 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.

²³ 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.

²⁴ 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.

²⁵ <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=18&artnr=4477>

²⁶ 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).