

Cosentyx® (sekukinumab) w leczeniu aktywnej postaci zeszywniającego za- palenia stawów kręgosłupa

Analiza wpływu na budżet



Warszawa

październik 2016

Autorzy raportu:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Adres do korespondencji:

[REDACTED]
[REDACTED]

HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k.
ul. Mickiewicza 63, 01-625 Warszawa
tel./fax +48 22 468 05 34, kontakt@healthquest.pl

Recenzja:

Opracowanie nierecenzowane

Zleceńodawca raportu/finansowanie projektu:

Novartis Poland Sp. z o.o.
ul. Marynarska 15
02-674 Warszawa

Przedstawiciel zleceńodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:

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

Streszczenie

Cel

Celem analizy jest oszacowanie wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej dla produktu leczniczego Cosentyx® (sekukinumab) w leczeniu aktywnej postaci zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) u osób dorosłych, u których odpowiedź na leczenie konwencjonalne była niewystarczająca, na wydatki płatnika publicznego.

Metodyka

Analizę przeprowadzono w dwuletnim horyzoncie czasowym, z perspektywy płatnika publicznego. Założono, że w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej sekukinumab będzie dostępny dla pacjentów w ramach istniejącego programu lekowego „Leczenie inhibitorami TNF alfa świadczenie biorców z ciężką, aktywną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M45)”, który zostanie rozszerzony o nową opcję terapeutyczną, przy niezmiennych pozostałych zapisach dotyczących leczenia inhibitorami TNF-alfa. W analizie w ramach scenariusza istniejącego uwzględniono zatem wszystkie obecnie refundowane inhibitory TNF-alfa, tj. adalimumab, etanercept, golimumab oraz infliksymab.

Przyjęto, że sekukinumab przejmie udział w rynku inhibitorów TNF-alfa analogicznie do historycznych danych dla golimumabu, wprowadzonego na listę leków refundowanych w marcu 2014 r. Uwzględniono także wynikającą z zapisów wniosku możliwość stosowania sekukinumabu po niepowodzeniu leczenia dwoma kolejnymi inhibitorami TNF-alfa, co w niewielkim stopniu zwiększy leczoną aktywnie populację.

Liczebność docelowej populacji wyznaczono na podstawie danych z protokołów Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, zaś informację o udziałach poszczególnych leków zaczerpnięto z Analizy weryfikacyjnej AOTMiT dotyczącej leku Cimzia. Roczne koszty terapii poszczególnymi lekami przyjęto za oszacowaniami zaprezentowanymi w analizie ekonomicznej.

Analizę przeprowadzono w dwóch wersjach: z uwzględnieniem zaproponowanego RSS i bez RSS. Oprócz analizy podstawowej przedstawiono także analizę wrażliwości, w której testowano wpływ wartości parametrów obarczonych niepewnością na wynik, w postaci wariantu minimalnego i maksymalnego.

Wyniki

[Redacted content]

[Redacted text]

[Redacted text]

Podsumowania

[Redacted text]

Spis treści

Streszczenie	4
Skróty i akronimy	8
1 Cel analizy	9
2 Zakres i metodyka analizy	10
2.1 Perspektywa analizy	11
2.2 Horyzont czasowy.....	11
2.3 Leki uwzględnione w ramach istniejącego scenariusza	11
2.4 Populacja docelowa.....	11
2.4.1 Pacjenci, u których wnioskowana technologia może być stosowana.....	12
2.4.2 Populacja docelowa zgodnie z wnioskiem	13
2.4.3 Obecnie leczona populacja	18
2.5 Rynek leków biologicznych.....	18
2.6 Porównywane scenariusze.....	19
2.6.1 Scenariusz istniejący.....	19
2.6.2 Scenariusz nowy.....	20
2.7 Koszty	21
2.7.1 Uzasadnienie grupy limitowej	21
2.7.2 Koszty terapii.....	22
2.8 Zakres analizy wrażliwości.....	23
2.8.1 Wariant maksymalny	23
2.8.2 Wariant minimalny	24
2.9 Zestawienie parametrów.....	24
3 Wyniki	27
3.1 Aktualne roczne wydatki NFZ.....	27
3.2 Analiza podstawowa.....	27
3.2.1 Scenariusz istniejący.....	27
3.2.2 Scenariusz nowy.....	28
3.2.3 Koszty inkrementalne	28

3.3	Wariant minimalny	29
3.3.1	Scenariusz istniejący	29
3.3.2	Scenariusz nowy	30
3.3.3	Koszty inkrementalne	30
3.4	Wariant maksymalny	31
3.4.1	Scenariusz istniejący	31
3.4.2	Scenariusz nowy	32
3.4.3	Koszty inkrementalne	32
4	Ograniczenia	34
5	Podsumowanie i wnioski	35
	Aneks 1	36
	Spis tabel	38
	Piśmiennictwo	40

Skróty i akronimy

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AWA	Analiza weryfikacyjna AOTMiT
ChPL	charakterystyka produktu leczniczego
DGL	Departament Gospodarki Lekami NFZ
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PLN	polski złoty
RSS	mechanizm podziału ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)
ZZSK	zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

1 Cel analizy

Celem analizy jest oszacowanie wpływu wydania pozytywnej decyzji o refundacji preparatu Cosentyx® (sekukinumab) w leczeniu aktywnej postaci zesztwniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) u osób dorosłych, u których odpowiedź na leczenie konwencjonalne była niewystarczająca, na wydatki płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ).

2 Zakres i metodyka analizy

Niniejszą analizę przeprowadzono na podstawie najbardziej wiarygodnych, dostępnych danych, w zgodzie z zaproponowanym modelem ekonomicznym (por. [CMA 2016]). Na podstawie wniosku refundacyjnego Podmiotu Odpowiedzialnego założono, że w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej sekukinumab będzie dostępny dla pacjentów w ramach istniejącego programu lekowego „Leczenie inhibitorami TNF alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa [ZZSK] (ICD-10 M45)”, który zostanie rozszerzony o nową opcję terapeutyczną, przy niezmiennych pozostałych zapisach dotyczących leczenia inhibitorami TNF-alfa. Przyjęto, że sekukinumab będzie przejmował udziały w rynku tych leków w analogicznie do golimumabu, który został wprowadzony na listę leków refundowanych w marcu 2014 r. Dodatkowo, uwzględniono możliwość stosowania sekukinumabu po niepowodzeniu terapii dwoma kolejnymi inhibitorami TNF-alfa, co w niedużym stopniu zwiększy populację leczoną aktywnie w programie lekowym (o tych pacjentów, którzy przy braku nowej opcji terapeutycznej zostaliby wyłączeni z programu, czyli o pacjentów, którzy dopiero w ramach przedmiotowego wniosku mają możliwość zaspokojenia potrzeby medycznej).

Liczebność docelowej populacji wyznaczono na podstawie danych z protokołów Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, zaś informację o udziałach poszczególnych leków zaczerpnięto z Analizy weryfikacyjnej AOTMiT dotyczącej objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu leku Cimzia [AWA Cimzia 2016], w której to analizie zamieszczono informację o średnich rocznych udziałach inhibitorów TNF w ZZSK w latach 2014-2016. Dodatkowo wykorzystano dane pochodzące z najnowszego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2016 r. [NFZ 2016].

Roczne koszty terapii poszczególnymi lekami przyjęto - dla spójności rozważań w poszczególnych częściach całego raportu HTA - za oszacowaniami zaprezentowanymi w analizie ekonomicznej [CMA 2016].

Analizę przeprowadzono w dwóch wersjach - z uwzględnieniem zaproponowanego RSS i bez RSS. Oprócz analizy podstawowej przedstawiono także analizę wrażliwości, w której testowano wpływ wartości parametrów obarczonych niepewnością na wynik, w postaci wariantu minimalnego i maksymalnego.

Do niniejszego opracowania załączono plik MS Excel umożliwiający powtórzenie i weryfikowanie wszystkich przeprowadzonych obliczeń.

Szczegółowy opis zakresu i metodyki analizy opisano w poniższych rozdziałach.

2.1 Perspektywa analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego. W przypadku finansowania leku w ramach programu lekowego świadczeniobiorca nie ponosi dodatkowych kosztów. Dodatkowo założono, że wydatki ponoszone przez pacjenta niefinansowane w ramach programu a związane z przedmiotowym problemem zdrowotnym są niewielkie (a dodatkowo zbliżone dla scenariusza istniejącego i nowego, tym samym pomijalne dla analizy inkrementalnej). Tak więc perspektywy płatnika i wspólna są tożsame i nie wyróżniano tej drugiej.

2.2 Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w dwuletnim horyzoncie czasowym, podyktowanym okresem obowiązywania ewentualnej decyzji o refundacji. Analizą objęto okres od stycznia 2017 r. do grudnia 2018 r. Rozpoczęcie refundacji kilka miesięcy później ma niewielki wpływ na wyniki uzyskiwane w kolejnych latach refundacji, z uwagi na niewielką dynamikę całego rynku. W przypadku obowiązywania decyzji od późniejszej daty, wyniki prezentowane w niniejszym opracowaniu należy traktować jako wyniki dla kolejnych dwóch lat obowiązywania decyzji (a nie dla dwóch lat kalendarzowych).

2.3 Leki uwzględnione w ramach istniejącego scenariusza

Podmiot odpowiedzialny wnioskuje o dodanie sekukinumabu do istniejącego obecnie programu lekowego „Leczenie inhibitorami TNF alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M45” jako kolejnej opcji terapeutycznej. Wynika z tego, że w analizie wpływu na budżet jako leki stosowane w ramach scenariusza istniejącego i nowego należy uwzględnić wszystkie leki refundowane obecnie w rozważanym programie lekowym, tj. adalimumab, etanercept, golimumab oraz infliksymab. Dodatkowo, w przypadku zastosowania sekukinumabu po niepowodzeniu terapii dwoma kolejnymi inhibitorami TNF-alfa (w którym to przypadku obecnie pacjent zostałby wyłączonej z udziału w programie lekowym) należy uwzględnić pacjentów, którzy obecnie nie otrzymują leczenia w ramach programu.

2.4 Populacja docelowa

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [Rozporządzenie MZ], oprócz oszacowania wpływu finansowania analizowanej technologii na wydatki płatnika i pacjenta, należy oszacować liczbę:

- wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być stosowana,
- populacji pacjentów, wskazanej we wniosku,
- pacjentów, u których technologia jest obecnie stosowana.

Poniżej przedstawiono odpowiednie obliczenia.

2.4.1 Pacjenci, u których wnioskowana technologia może być stosowana

Wskazania do stosowania dla analizowanej interwencji obejmują:

- leczenie łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych spełniających kryteria rozpoczęcia leczenia ogólnego;
- w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem w leczeniu aktywnej postaci łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych pacjentów, u których odpowiedź na wcześniejsze leczenie lekami modyfikującymi przebieg choroby (DMARD) jest niewystarczająca;
- w leczeniu aktywnej postaci zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa u osób dorosłych, u których odpowiedź na leczenie konwencjonalne była niewystarczająca.

Populację pacjentów w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych spełniających kryteria rozpoczęcia leczenia ogólnego szacowano poprzez odniesienie danych epidemiologicznych do liczby dorosłych Polaków. Oszacowanie to zaczerpnięto z Analizy weryfikacyjnej dotyczącej wniosku o objęcie refundacją leku Cosentyx (sekukinumab) [AWA łuszczycyca 2016] w wyżej wymienionym wskazaniu. Ostatecznie, populację pacjentów z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, spełniających kryteria rozpoczęcia leczenia ogólnego, oszacowano na ok. 54 95 osób.

Szczegóły dotyczące oszacowania populacji na podstawie danych epidemiologicznych przedstawiono poniżej (por. Tab. 1).

Tab. 1. Liczebność populacji dorosłych pacjentów z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, spełniających kryteria rozpoczęcia leczenia ogólnego

Populacja	Odsetek pacjentów	Źródło	Liczba pacjentów
Populacja dorosłych w Polsce	-	[AWA łuszczycyca 2016]	38 437 239
Chorzy z łuszczycą	1,87-2,53% (średnia: 2,20%)		693 385
Chorzy z łuszczycą plackowatą	75,00%		520 039
Chorzy będący pod opieką dermatologa w ciągu ostatnich 12 miesięcy	27,00% (55% z 49%)		140 410
Chorzy z ciężką i umiarkowaną postacią łuszczycy spełniający kryterium: PASI oraz BSA oraz DLQI > 10	34,08%		47 852

Populacja	Odsetek pacjentów	Źródło	Liczba pacjentów
Pacjenci z ciężką łuszczycą objęci leczeniem systemowym	58,00%		27 754
Pacjenci, u których stwierdzono niepowodzenie leczenia systemowego	19,08%		5495

Należy jednak zauważyć, że w Polsce pacjenci z ww. wskazaniem są leczeni w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD10 L40.0)”. Liczba pacjentów oszacowana na podstawie danych epidemiologicznych znacznie różni się od liczby pacjentów określonej na podstawie protokołów z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego Łuszczycy Plackowatej, oszacowanej na ok. 449 pacjentów rocznie [AWA łuszczycy 2016]. Aby oszacowania nawiązywały w pełnijszym stopniu do faktycznej praktyki klinicznej, to drugie oszacowanie (tj. 449 a nie 5495) przyjęto jako ostateczne. Warto też podkreślić, że w przypadku tego wskazania sekukinumab podawany jest w dawce 300 mg (w postaci dwóch wstrzyknięć podskórnych po 150 mg).

Z kolei oszacowanie liczby pacjentów, którzy mogliby stosować sekukinumab w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem w leczeniu aktywnej postaci łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych pacjentów, u których odpowiedź na wcześniejsze leczenie lekami modyfikującymi przebieg choroby (DMARD) jest niewystarczająca, przedstawiono szczególnie w Analizie wpływu na budżet w rozważanym wskazaniu dla sekukinumabu w dawce 150 mg oraz 300 mg [BIA ŁZS 150, BIA ŁZS 300]. W przypadku dawki 150 mg liczba ta wynosi rocznie ok. 1085-1229 osób, średnio ok. 1157 osób, a w przypadku 300 mg ok. 30-40, średnio 35 osób - sumarycznie można zatem założyć ok. 1192 pacjentów.

Oszacowania liczby pacjentów wynikające z trzeciego wskazania przedstawiono w kolejnym podrozdziale. Uzyskano wynik ok. 2013-2233 pacjentów rocznie (średnio 2123).

Reasumując powyższe rozważania, całkowita populacja wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być stosowana, zgodnie z ChPL, obejmuje zatem ok. 3764 (449 + 1192 + 2123) pacjentów.

2.4.2 Populacja docelowa zgodnie z wnioskiem

Wniosek obejmuje leczenie aktywnej postaci ZZSK u osób dorosłych, u których odpowiedź na leczenie konwencjonalne była niewystarczająca, w ramach istniejącego programu lekowego („Leczenie inhibitorami TNF alfa świadczenie biorców z ciężką, aktywną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa”), przy niezmienionych pozostałych zapisach dotyczących leczenia inhibitorami TNF-alfa.

Szczegółowe dane epidemiologiczne, dotyczące populacji z ZZSK w Polsce i na świecie, przedstawiono w Analizie Problemu Decyzyjnego [APD 2016]. Z analizy wynika, że

w 2015 r. rozpowszechnienie ZZSK w Europie oszacowano na 0,25% [Stolwijk 2015]. Oznaczałoby to ok. 96,1 tys. osób dotkniętych tą chorobą w Polsce.

Również w roku 2015 opublikowano pierwsze polskie badanie dotyczące rozpowszechnienia ZZSK w Polsce [Śliwczyński 2015]. Przeanalizowano dane z baz NFZ z lat 2008-2013 dotyczące pacjentów (uwzględniano niepowtarzające się numery PESEL) leczonych z powodu ICD-10 M45. Stwierdzono, że w latach 2008-2013 ZZSK zdiagnozowano jako główną lub współwystępującą chorobę u 28 800-32 800 osób. Ogólnie rozpowszechnienie choroby w Polsce oszacowano na 7,48 na 10 000 mieszkańców (0,07%) - jest to znacznie niższy współczynnik niż oszacowanie dla Europy.

Z opublikowanych danych wiadomo także [Stajszczyk 2013], że w listopadzie 2013 r. 1261 osób leczono biologicznie z powodu ZZSK, w tym 452 chorych leczonych adalimumabem, 729 etanerceptem i 80 infliksymabem (golimumab nie był wówczas refundowany).

Dokładne szacowanie docelowej liczebności populacji oparto na analizie danych pochodzących z rejestru chorób reumatycznych (Protokoły z Posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych [Protokoły]), dotyczących liczby pacjentów leczonych w programach lekowych chorób reumatycznych, w szczególności w obecnie obowiązującym programie lekowym „Leczenie inhibitorami TNF alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD10: M45)”. Szacunki zweryfikowano w oparciu o najnowsze dane NFZ [NFZ 2016]. Należy podkreślić, że docelowa populacja składa się z dwóch grup:

- pacjentów obecnie aktywnie leczonych inhibitorami TNF-alfa;
- chorych wyłączonego z programu lekowego po niepowodzeniu terapii dwoma kolejnymi inhibitorami TNF-alfa.

2.4.2.1 Pacjenci aktywnie leczeni inhibitorami TNF-alfa

Z 52 dostępnych Protokołów z Posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych (od kwietnia 2012 r. do lipca 2016 r.) wyekstrahowano dane dotyczące:

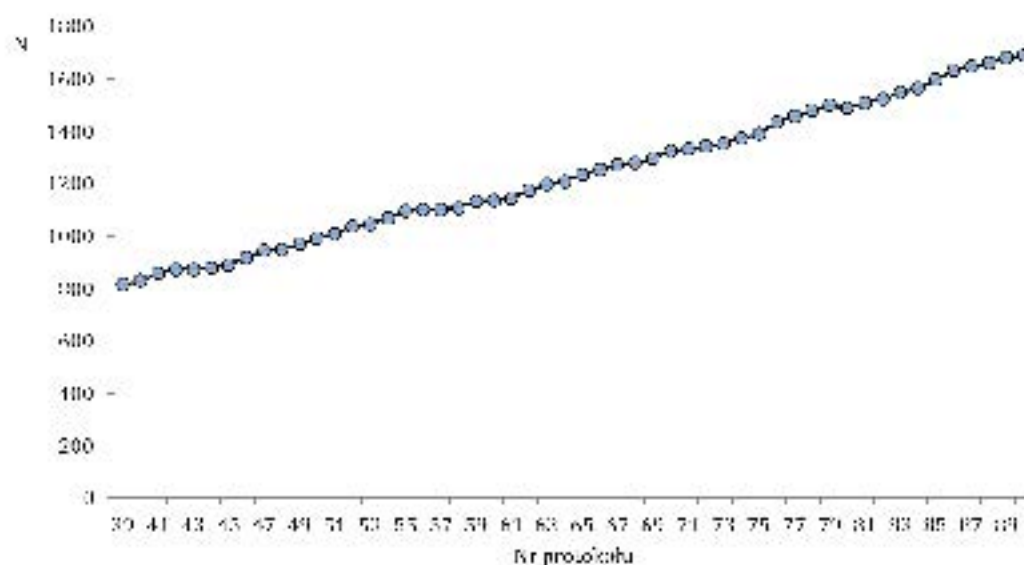
- liczby pacjentów aktywnie leczonych ramach wszystkich programów leczenia biologicznego (A),
- liczby pacjentów we wszystkich programach leczenia biologicznego (B),
- liczby pacjentów w programie dotyczącym ZZSK (C),

gdzie i indeksuje kolejne miesiące obserwacji. Na podstawie tych danych możliwe było wyliczenie liczby pacjentów aktywnie leczonych lekami biologicznymi w programie lekowym dotyczącym ZZSK w następujący sposób. Wyznaczono odsetek leczonych aktywnie we wszystkich programach leczenia biologicznego jako stosunek liczby pacjentów aktywnie leczonych w danym miesiącu do wszystkich pacjentów leczonych w programach

(A_i/B_i). Wyznaczony odsetek pomnożono przez liczbę wszystkich pacjentów w programie dotyczącym ZZSK ($C_i A_i/B_i$), otrzymując oszacowanie liczby aktywnie leczonych pacjentów w rozpatrywanym programie lekowym w kolejnych miesiącach.

Na Ryc. 1. przedstawiono oszacowaną liczbę pacjentów aktywnie leczonych w ramach programu lekowego ZZSK w każdym z kolejnych protokołów. Na tej podstawie przyjęto, że liczba pacjentów w programie zwiększa się liniowo w czasie, tj. należy oczekiwać średnio stałego przyrostu liczby pacjentów aktywnie leczonych w każdym miesiącu.

Ryc. 1. Oszacowana liczba pacjentów leczonych aktywnie w ramach programu lekowego dotyczącego ZZSK



Z uzyskanych danych oszacowano zatem średni miesięczny przyrost aktywnie leczonych pacjentów w programie lekowym dotyczącym ZZSK - wyniósł on ok. 17,1 pacjentów; 95% CI=(14,2; 20,1). Wszystkie dane wyekstrahowane z rejestru oraz wyniki opisanych wyliczeń zamieszczono w Tab. 29 (Aneks 1).

Jako podstawę do obliczenia aktywnie leczonych w ramach programu ZZSK w rozpatrywanym dwuletnim horyzoncie czasowym (od stycznia 2017 r. do grudnia 2018 r.) przyjęto wartość opublikowaną przez Polskie Towarzystwo Reumatologiczne [Stajszczyk 2013], dotyczącą liczby pacjentów aktywnie leczonych w listopadzie 2013 r., wynoszącą 1261 (nie ma dostępnych nowszych danych na temat analogicznej wielkości). To więcej niż by wynikało z obliczenia przedstawionego w Tab. 29, na podstawie danych z protokołu nr 58 z listopada 2013 r. (liczbę pacjentów oszacowano na 1101). Ponieważ jednak liczba 1261 jest najbardziej wiarygodną dostępną daną wydają się, że wykorzystanie jej jest najlepszym możliwym przybliżeniem. Ostatecznie, w celu wyznaczenia docelowej populacji do liczby 1261 dodawano miesięczny przyrost 17,1 pacjentów. Poniżej, w Tab. 2 przedstawiono oszacowaną liczbę pacjentów aktywnie leczonych w ramach rozważanego programu lekowego w latach 2017-2018.

Tab. 2. Prognozowana liczba pacjentów aktywnie leczonych w ramach programu lekowego ZZSK w rozpatrywanym horyzoncie czasowym, tj. w latach 2017-2018.

I rok	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
L. pacj.	1912	1929	1946	1964	1981	1998	2015	2032	2049	2066	2084	2101
II rok	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
L. pacj.	2118	2135	2152	2169	2186	2204	2221	2238	2255	2272	2289	2306

Do dalszych obliczeń w zaproponowanym modelu przyjęto średnią roczną liczbę pacjentów leczonych aktywnie w latach 2017-2018, odpowiednio 2006 i 2212.

Powyżej opisane wyliczenia zweryfikowano przy pomocy danych ze sprawozdania półrocznego NFZ [NFZ 2016]. Zgodnie z tymi danymi od stycznia do czerwca 2016 r. w programie lek biologiczny przyjęto 2086 osób. Liczby tej nie można jednak utożsamiać z liczbą pacjentów aktywnie leczonych, ponieważ obejmuje ona wszystkich, którzy przyjęli chociaż jedną dawkę leku. Wydaje się, że najbardziej odpowiadającą daną jest liczba pacjentów monitorowana w ramach programu lekowego - 1670 osób. Monitorowani są bowiem tylko pacjenci aktywnie leczeni. Porównując tę liczbę z oszacowaną na podstawie danych z Protokołów liczbą osób aktywnie leczonych w ramach programu ZZSK w czerwcu 2016 r. (por. Tab 29) - 1681 - widać bardzo dużą zbieżność.

Na podstawie danych ze sprawozdania oszacowano także liczbę całkowitych terapii w ciągu połowy roku. Możliwe to było dzięki danym dotyczącym „liczby rozliczonych jednostek rozliczeniowych w poszczególnych zakresach”, czyli liczbie zużytych mg inhibitorów TNF-alfa dostępnych w programie. Szczegóły obliczeń przedstawiono w Tab. 3. Ostatecznie liczbę tę oceniono na 1446 pełnych terapii. Oszacowanie to wykorzystano w ramach analizy wrażliwości (por. 2.8).

Tab. 3. Oszacowanie liczby całkowitych terapii w ciągu I półrocza 2016 r. na podstawie danych NFZ

Lek	L. dawek w ciągu połowy roku	Dawkowanie [mg]	Całkowita l. mg w ciągu połowy roku	L. rozliczonych jednostek rozliczeniowych w poszczególnych zakresach [mg]	Liczba całkowitych terapii w ciągu połowy roku
adalimumab	13	40	520	319 721,00	615 (= 319 721/520)
etanercept	26	50	1300	775 170,00	596
golimumab	6	50	300	52 761,00	176
infliksymab*	5	355,55	1777,75	105 343,69	59
SUMA					1446

* uwzględniono dawki indukujące; przyjęto – za [CMA 2016] – średnią masę ciała 71,11 kg

2.4.2.2 Chorzy wyłączeni z programu lekowego (po niepowodzeniu terapii dwoma kolejnymi inhibitorami TNF-alfa)

Z Protokołów z Posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych (od grudnia 2011 r. do lipca 2016 r.) wyekstrahowano dane dotyczące liczby pacjentów kończących leczenie w ramach programu lekowego dotyczącego ZZSK. Dane te przedstawiono w postaci skumulowanej, wyznaczono zatem liczbą pacjentów kończących leczenie co miesiąc - średnia wyniosła 1,1 pacjenta; 95% CI=(0,7; 1,6).

Wszystkie dane wyekstrahowane z rejestru oraz wyniki opisanych wyliczeń zamieszczono w Tab. 29 (Aneks 1).

Ostatecznie założono, że w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej do programu lekowego co miesiąc dołączy średnio 1,1 pacjenta, który przy aktualnych zapisach programu lekowego byłby wykluczony z leczenia w programie. Oznacza to, że do programu lekowego średnio w ciągu I roku dojedzie 7 dodatkowych pacjentów, zaś w II roku średnio 21. Szczegóły przedstawiono w Tab. 4.

Tab. 4. Prognozowana dodatkowa liczba pacjentów włączana do programu lekowego ZZSK w rozpatrywanym horyzoncie czasowym

I rok	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
l. pacj.	1	2	3	5	6	7	8	9	10	11	13	14
II rok	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
l. pacj.	15	16	17	18	19	21	22	23	24	25	26	27

2.4.2.3 Podsumowanie

Na podstawie danych z Protokołów z Posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych oraz Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego [Stajszczyk 2013] roczną liczebność populacji docelowej wskazanej we wniosku oszacowano na ok. 2013 (2006+7) w I roku w rozpatrywanym horyzoncie czasowym i na ok. 2233 (2212+21) w II roku.

2.4.3 Obecnie leczona populacja

Według informacji producenta, w chwili obecnej wnioskowana technologia nie jest stosowana.

2.5 Rynek leków w biologicznych

Adalimumab, etanercept, golimumab oraz infliksymab są obecnie finansowane w ramach programu lekowego „Leczenie inhibitorami TNF alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M45)”, w ramach osobnych grup limitowych (1050.1-1050.4). Informacje dotyczące poszczególnych produktów leczniczych finansowanych z budżetu płatnika publicznego zamieszczono w Analizie Problemu Decyzyjnego [APD 2016].

Ponieważ inhibitory TNF-alfa są refundowane w ramach kilku programów lekowych, nie jest możliwe ustalenie ich udziałów w rynku na podstawie publikowanych i ogólnodostępnych danych z Komunikatów DGL NFZ. Z tego powodu w niniejszej analizie wykorzystano dane dotyczące udziału poszczególnych leków w programie lekowym leczenia ZZSK:

- opublikowane w Analizie Weryfikacyjnej dotyczącej refundacji leku Cimzia [AWA Cimzia 2016] - dane od 2014 do lutego 2016 r.;
- dane ze sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2016 r. [NFZ 2016] wyznaczone na podstawie liczby osób objętych programem, stosujących poszczególne substancje czynne - dane z okresu styczeń-czerwiec 2016.

W Tab 5 przedstawiono te udziały.

Tab. 5. Rzeczywiste udziały w rynku na podstawie danych ADTMIT/NFZ (oszacowane na podstawie liczby leczonych pacjentów w programie ZZSK)

Lek	2014	2015	Styczeń-luty 2016	Styczeń-czerwiec 2016
adalimumab	41%	43,30%	41,40%	42,76% (=892/2086)
etanercept	49%	41,20%	42%	39,88% (=832/2086)
golimumab	4%*	10,30%	11,40%	12,13% (=253/2086)
infliksymab	6%	5,20%	5,10%	5,23% (=109/2086)

*refundowany dopiero od marca 2014 r.

Na podstawie danych można stwierdzić, że:

- udział infliksymabu jest na stałym poziomie, co - uwzględniając jego dożylną (a zatem mniej wygodną dla pacjenta) drogę podania - może oznaczać, że istnieje pewna określona, niewielka grupa pacjentów, u której infliksymab jest szczególnie wskazany;

- golimumab od wprowadzenia na listę leków refundowanych w marcu 2014 r. osiągnął w ciągu dwóch lat (tj. od marca 2014 r. do lutego 2016 r.) udział w wysokości 11,4%, co - początkowo - oznaczało średni przyrost 5,7 p.p. na rok, przy czym różnica w udziałach między 2015 r. a połową 2016 r. nie jest już tak duża i wyniosła 1,83%, co rocznie może oznaczać wzrost rzędu 2,44%¹;
- udział adalimumabu jest w miarę stabilny, przy czym można zauważyć pewien spadek na początku 2016 r. w porównaniu z rokiem 2015;
- udział etanerceptu w analizowanym horyzoncie czasowym zmalał.

2.6 Porównywane scenariusze

W ramach analizy przedstawiono dwa scenariusze: scenariusz przedstawiający aktualną sytuację (brak refundowania przedmiotowego leku) - *scenariusz istniejący*, oraz scenariusz przewidywany po wprowadzeniu nowej refundowanej technologii - *scenariusz nowy*. Opis poszczególnych scenariuszy przedstawiono poniżej.

2.6.1 Scenariusz istniejący

W ramach scenariusza istniejącego przyjęto, że w latach 2017-2018 nie zmienią się aktualne zapisy programu lekowego.

W kwestii udziałów w rynku założono, że wyjściowymi (do dalszych obliczeń) udziałami będą te z I półrocza 2016, jako najbardziej aktualne. Przyjęto jednak założenie, że są to dane z całego roku - nie odbiegają one znacząco od danych z roku wcześniejszego. Na podstawie przeprowadzonej analizy (por. rozdz. 2.5) przyjęto, że rynek golimumabu będzie rósł w tempie 2,44 p.p. rocznie i będzie przejmował proporcjonalnie udziały rynku adalimumabu i etanerceptu. Wreszcie założono, że udziały infliksymabu będą utrzymywały się na stałym poziomie, gdyż wydaje się, że z powodu innej drogi podania istnieje szczególna, stała grupa pacjentów, u której stosowany jest właśnie ten inhibitor TNF-alfa. Oszacowane w ten sposób udziały przedstawiono w Tab. 6.

Tab. 6. Prognoza udziałów rynkowych poszczególnych inhibitorów TNF-alfa w ramach programu lekowego dotyczącego ZZSK

Lek	2015	2016	2017	2018
adalimumab	43,30%	42,76%	41,50%	40,24%
etanercept	41,20%	39,88%	38,71%	37,53%
golimumab	10,30%	12,13%	14,57%	17,00%
infliksymab	5,20%	5,20%	5,20%	5,20%

¹ Przeprowadzono proste przeliczenia. Przyjęto liniowy wzrost udziału golimumabu. Stąd uznano, że skoro średni udział leku w 2015 r. wyniósł 10,30%, to dokładnie taki udział lek odnotował na koniec czerwca 2015 r. Analogicznie uznano dla danych półrocznych z 2016 r. - przyjęto, że udział golimumabu na koniec marca 2016 r. wyniósł 12,13%. A zatem różnica 1,83% (12,13% - 10,30%) dotyczy 9 miesięcy. Aby uzyskać roczny przyrost, pomnożono tę różnicę przez 12/9, uzyskując wartość 2,44%.

W kwestii docelowej populacji przyjęto oszacowania omówione w rozdz. 2.4.2.1. Do dalszych obliczeń w zaproponowanym modelu przyjęto średnią roczną liczbę pacjentów leczonych aktywnie, oszacowaną na 2006 w I roku i 2212 w II roku.

2.6.2 Scenariusz nowy

W przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej założono, że sekukinumab stanie się kolejną opcją terapeutyczną w ramach programu lekowego w ZZSK, przy niezmienionych zapisach dotyczących inhibitorów TNF-alfa.

Założono, że sekukinumab będzie zdobywał rynek inhibitorów TNF-alfa analogicznie do golimumabu w pierwszych dwóch latach refundacji w ramach rozważanego programu lekowego (od marca 2014 r. do lutego 2016 r.). Przyjęto zatem, że w I roku refundacji lek przejmie [redacted] rynku, a w następnym [redacted] kosztem refundowanych inhibitorów TNF-alfa (z wyjątkiem infliksymabu, którego udział w rynku przyjęto jako stały, por. rozdz. 2.6.1).

Aby wyznaczyć docelowe udziały w rynku, zastosowano podejście, które w ostatecznym rachunku zrównuje względne udziały leków. Przyjęto, że stosunek udziałów adalimumabu, etanerceptu, golimumabu i sekukinumabu będzie równy 41,50%:38,71%:14,57%:5,7% (w I roku, w II analogicznie - por. Tab. 7), jednocześnie nie zmieniając udziału infliksymabu (5,23%). Przykładowo: udział sekukinumabu w I roku obliczono następująco: [redacted] uzyskując wyniki [redacted]. Dzięki takiemu podejściu udziały sumują się do 100%, a jednocześnie uzyskany stosunek (przykładowo) sekukinumabu do adalimumabu - [redacted] jest taki sam jak wyjściowy - [redacted].

Ostatecznie, z wyjściowych udziałów przedstawionych w Tab. 7, po korekcie uzyskano udziały zaprezentowane w Tab. 8.

Tab. 7. Prognoza udziałów rynkowych poszczególnych inhibitorów TNF-alfa i sekukinumabu w ramach programu lekowego dotyczącego ZZSK

Lek	2017	2018
adalimumab	41,50%	40,24%
etanercept	38,71%	37,53%
golimumab	14,57%	17,00%
infliksymab	5,23%	5,23%
sekukinumab	[redacted]	[redacted]
SUMA	[redacted]	[redacted]

Tab. 8. Prognoza udziałów rynkowych poszczególnych inhibitorów TNF-alfa i sekukinumabu w ramach programu lekowego dotyczącego ZZSK - korekta

Lek	2017	2018
-----	------	------

Cosentyx® (sekukinumab) w leczeniu zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa
 Analiza wpływu na budżet.

adalimumab		
etanercept		
golimumab		
infliksymab		
sekukinumab		
SUMA	100,00%	100,00%
* nie podlega korekcie, z uwagi na założenie stosowania tego leku w wyselekcjonowanej populacji pacjentów		

W kwestii populacji docelowej w scenariuszu nowym do pacjentów aktywnie leczonych w ramach programu lekowego może dojść niewielka grupa osób, które w przypadku braku refundacji sekukinumabu zostałyby wyłączone z programu lekowego. Zgodnie z założeniami przedstawionymi w rozdziale 2.4.2.2 oszacowano, że do programu lekowego średnio w ciągu I roku dojdzie 7 dodatkowych pacjentów, zaś w II roku średnio 21. Dodatkowi pacjenci będą leczeni sekukinumabem. Ostatecznie więc, w przypadku nowego scenariusza populację oszacowano na 2013 pacjentów (2006+7) w I roku i na ok. 2233 (2212+21) w II roku. Roczna liczebność populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana, przy założeniu pozytywnej decyzji refundacyjnej oszacowano zatem na 115 (2006 + 7) w I roku i 246 (2212 + 21).

2.7 Koszty

2.7.1 Uzasadnienie grupy limitowej

Zgodnie z art. 15 ust. 2 ustawy refundacyjnej [Ustawa z 12 maja 2011] „Do grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową albo inną nazwę międzynarodową, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania oraz środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrób medyczny, przy zastosowaniu następujących kryteriów:

- 1) tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane;
- 2) podobnej skuteczności.”

Sekukinumab charakteryzuje się wprawdzie podobnym działaniem terapeutycznym jak inhibitory TNF-alfa (por. [AK 2016]), ale posiada inny mechanizm działania i należy do innej grupy farmakoterapeutycznej. Ponadto, wszystkie refundowane inhibitory TNF-alfa znajdują się w osobnych grupach limitowych (1050.1, blokery TNF - adalimumab; 1050.2, blokery TNF - etanercept ; 1050.4, blokery TNF - golimumab; 1050.3, blokery TNF - infliksymab). Dlatego też Podmiot Odpowiedzialny wnioskuje o utworzenie osobnej grupy limitowej w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej dla sekukinumabu.

2.7.2 Koszty terapii

W niniejszej analizie wykorzystano koszty oszacowane w Analizie ekonomicznej ([szczegóły, por. [CMA 2016]], dzięki czemu oba opracowania są ze sobą spójne. W kosztach terapii uwzględniono: substancje czynne (przy czym przyjęto rzeczywiste ceny, obliczane na podstawie danych DGL), monitorowanie, podanie leku oraz włączenie do programu. Co ważne - oszacowany roczny koszt terapii uwzględnia prawdopodobieństwa: zgonu, remisji, braku odpowiedzi na leczenie i przerwania leczenia, dzięki czemu dobrze odzwierciedla rzeczywiste koszty.

W Tab. 9, przedstawiono szczegółowo sposób oszacowania średniego rocznego kosztu pacjentoroku terapii według stosowanego leku. Punktem wyjściowym był wspomniany powyżej koszt terapii oszacowany w modelu ekonomicznym [CMA 2016]. Następnie konieczne było uwzględnienie średniej części roku, w czasie której pacjent był leczony według modelu. Ponieważ - zgodnie z zapisami programu lekowego - pacjenci mogą być wyłączeni z programu w przypadku braku odpowiedzi na leczenie lub uzyskaniu niskiej aktywności choroby, to określono, ile czasu średnio pacjent jest poddawany aktywnemu leczeniu (daną przedstawiono jako odpowiednią część roku). Dzięki temu możliwe było wyznaczenie średniego kosztu pacjentoroku terapii. Ostatnim etapem była konieczność uwzględnienia faktu, że ocena skuteczności sekukinumabu (po której pacjent może nie kwalifikować się do dalszego leczenia) następuje po 16, a nie 12 tygodniach jak w przypadku inhibitorów TNF-alfa. Oznacza to wzrost liczby pacjentomiesięcy w programie lekowym w przypadku przedmiotowego produktu leczniczego dla tej samej liczby leczonych osób. Dlatego też zastosowano korektę uwzględniającą różne czasy przebywania pacjentów w programie.

Tab. 9. Oszacowanie średniego rocznego kosztu pacjentoroku terapii

Interwencja	Koszt terapii (wg CMA)	Średni czas leczenia pacjenta w roku (wg CMA)	Średni koszt pacjentoroku terapii	Korekta ze wzgl. na zwiększoną l. pacjentomiesięcy*	Skorygowany średni koszt pacjentoroku terapii
Adalimumab	36 222,98	75,42%	48 028,87	bez korekty	48 028,87
Etanercept	31 843,94	75,42%	42 222,60	bez korekty	42 222,60
Golimumab	32 859,00	75,42%	43 568,49	bez korekty	43 568,49
Infliksymab	30 997,76	75,42%	41 100,64	bez korekty	41 100,64
Sekukinumab (Bez RSS)		82,02%		1,09	
koszt leku (Bez RSS)		82,02%		1,09	
Sekukinumab (RSS)		82,02%		1,09	
koszt leku (RSS)		82,02%		1,09	

*korektę wyznaczono jako iloraz średniego czasu (w latach) przebywania w programie lekowym przy stosowaniu sekukinumabu i pozostałych inhibitorów TNF-alfa; innymi słowy $1,09 = 0,8202/0,7542$.

2.8 Zakres analizy wrażliwości

2.8.1 Wariant maksymalny

Jako wariant maksymalny uznano wariant, w którym refundacja sekukinumabu wiąże się z największymi korzyściami. Innymi słowy, na podstawie przeprowadzonej wcześniej analizy jednokierunkowej dla wszystkich testowanych parametrów przyjęto wartości najbardziej korzystne dla przedmiotowego produktu leczniczego, aby znaleźć wiarygodne granice dla oszacowań wpływu na budżet (w przeciwnym razie, połączenie w ramach wariantu maksymalnego założeń wpływających w przeciwnych kierunkach zaniżyłoby całkowitą szacowaną niepewność oszacowań). Na przykład, ponieważ wprowadzenie sekukinumabu w miejsce innych leków zmniejsza średnie koszty leczenia, wzrost populacji docelowej zwiększa całkowite oszczędności.

W ramach wariantu maksymalnego testowano założenia dotyczące rozmiaru populacji docelowej oraz udziału golimumabu.

W niniejszym wariantcie założono, że rynek leków w biologicznych nie będzie ulegać zmianie w kolejnych latach - przyjęto udziały z 2016 r., a zatem przyjęto przyrost golimumabu na poziomie 0%.

Jako comiesięczną liczbę pacjentów kończących udział w programie lekowym (którzy w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej będą mogli stosować sekukinumab) przyjęto dolną granicę 95% przedziału ufności zbudowanego wokół średniej, czyli 0,7 (por. rozdz. 2.4.2.2). Z kolei jako comiesięczną liczbę aktywnie leczonych nowych pacjentów w przypadku uwzględnienia proponowanego RSS przyjęto górną granicę 95% przedziału ufności zbudowanego wokół średniej, tj. 20,1 (por. rozdz. 2.4.2.1). W przypadku zaś braku uwzględnienia RSS przyjęto jeszcze niższą liczbę niż dolną granicę rozważanego przedziału ufności - wyznaczono ją na podstawie oszacowanej danej ze sprawozdania NFZ [NFZ 2016] dotyczącej liczby pełnych terapii w ciągu połowy roku - 1446. Szczegółowe obliczenia przedstawiono w rozdz. 2.4.2.1, Tab. 3. Założono, że w marcu 2016 r. aktywnie leczonych było dokładnie 1446 i uwzględniając liczbę 1261 pacjentów, leczonych aktywnie w listopadzie 2013 r., oszacowano średni miesięczny przyrost pacjentów aktywnie leczonych w programie na 6,4 ($= (1446 - 1261) / 29$).

Ostatecznie w przypadku uwzględnienia RSS (w nawiasie podano bez RSS) liczba pacjentolat w I r. wyniosła 2138 (1544), a w II r. 2388 (1629), w tym liczbę pacjentów, którzy przy aktualnych zapisach programu lekowego byłiby wykluczeni, oszacowano na odpowiednio 5 i 14.

2.8.2 Wariant minimalny

Jako wariant minimalny uznano wariant, w którym korzyści związane z finansowaniem sekukinumabu są najmniejsze. Analogicznie do wariantu maksymalnego, testowano założenia dotyczące rozmiaru populacji docelowej oraz udziału golimumabu.

I tak, założono większy niż w wariantcie podstawowym roczny przyrost udziału golimumabu, na poziomie 5,2%. W tym celu wykorzystano dane z I półroczna 2016 r., zgodnie z którymi udział golimumabu osiągnął poziom 12,13% w czasie 28 miesięcy refundacji (a zatem $5,2\% = 12,13\% \cdot 12 / 28$).

Jako comiesięczną liczbę pacjentów kończących udział w programie lekowym (którzy w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej będą mogli stosować sekukinumab) przyjęto górną granicę 95% przedziału ufności zbudowanego wokół średniej, czyli 1,6 (por. rozdz. 2.4.2.2). Z kolei jako comiesięczną liczbę aktywnie leczonych nowych pacjentów w przypadku braku uwzględnienia proponowanego RSS przyjęto górną granicę 95% przedziału ufności zbudowanego wokół średniej, tj. 20,1 (por. rozdz. 2.4.2.1). W przypadku zaś uwzględnienia RSS przyjęto opisaną powyżej (por. rozdz. 2.8.1) liczbę 6,4, oszacowaną na podstawie sprawozdania NFZ [NFZ 2016].

Ostatecznie w przypadku uwzględnienia RSS (w nawiasie podano bez RSS) liczba pacjentów w I r. wyniosła 1549 (2143), a w II r. 1644 (2403), w tym liczbę pacjentów, którzy przy aktualnych zapisach programu lekowego byłiby wykluczeni, oszacowano na odpowiednio 10 i 29.

2.9 Zestawienie parametrów

W Tab. 10 przedstawiono zestawienie najważniejszych parametrów wykorzystanych w analizie podstawowej i wrażliwości.

Tab. 10. Zestawienie parametrów wykorzystanych w ramach analizy wpływu na budżet.

Parametr analizy		Przyjęta wartość	Źródło	
Koszt	adalimumab	48 028,87 PLN	[CMA 2016]	
	etanercept	42 222,60 PLN		
	golimumab	43 568,49 PLN		
	infliksymab	41 100,64 PLN		
	sekukinumab (RSS)			
	sekukinumab (brak RSS)			
ANALIZA PODSTAWOWA				
scenariusz istniejący				
L. pacjentów	I rok	2006	założenia własne, [Protokoly], [Stajszczyk 2013]	
	II rok	2212		
Udział rynku	I rok	adalimumab	41,50%	założenia własne, [AWA Cimzia 2016], [NFZ 2016]
		etanercept	38,71%	
		golimumab	14,57%	
		infliksymab	5,23%	
	II rok	adalimumab	40,24%	
		etanercept	37,53%	

Cosentyx® (sekukinumab) w leczeniu zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa
 Analiza wpływu na budżet.

Parametr analizy		Przyjęta wartość		Źródło
		golimumab	17,00%	
		infliksymab	5,23%	
scenariusz nowy				
L. pacjentów	I rok	2006 + 7		założenia własne, [Protokoly], [Stajszczyk 2013]
	II rok	2212 + 21		
Udział rynku	I rok	adalimumab		założenia własne, [AWA Cimzia 2016], [NFZ 2016]
		etanercept		
		golimumab		
		infliksymab		
		sekukinumab		
	II rok	adalimumab		
		etanercept		
		golimumab		
		infliksymab		
		sekukinumab		
WARIANT MAKSYMALNY				
scenariusz istniejący				
L. pacjentów	I rok	2133 (1539 bez RŚŚ)		założenia własne, [Protokoly], [Stajszczyk 2013]
	II rok	2374 (1615 bez RŚŚ)		
Udział rynku	I i II rok	adalimumab	42,76%	założenia własne, [NFZ 2016]
		etanercept	39,88%	
		golimumab	12,13%	
		infliksymab	5,23%	
scenariusz nowy				
Liczba pacjentów	I rok	2133 (1539 bez RŚŚ) + 5		założenia własne, [Protokoly], [Stajszczyk 2013]
	II rok	2374 (1615 bez RŚŚ) + 14		
Udział rynku	I rok	adalimumab		założenia własne, [AWA Cimzia 2016], [NFZ 2016]
		etanercept		
		golimumab		
		infliksymab		
		sekukinumab		
	II rok	adalimumab		
		etanercept		
		golimumab		
		infliksymab		
		sekukinumab		
WARIANT MINIMALNY				
scenariusz istniejący				
Liczba pacjentów	I rok	1539 (2133 bez RŚŚ)		założenia własne, [Protokoly], [Stajszczyk 2013]
	II rok	1615 (2374 bez RŚŚ)		
Udział rynku	I rok	adalimumab	40,07%	założenia własne, [AWA Cimzia 2016], [NFZ 2016]
		etanercept	37,38%	
		golimumab	17,33%	
		infliksymab	5,23%	
	II rok	adalimumab	37,38%	
		etanercept	34,87%	
		golimumab	22,52%	
		infliksymab	5,23%	
scenariusz nowy				
Liczba pacjentów	I rok	1539 (2133 bez RŚŚ) + 10		założenia własne, [Protokoly], [Stajszczyk 2013]
	II rok	1615 (2374 bez RŚŚ) + 29		
Udział rynku	I rok	adalimumab		założenia własne, [AWA Cimzia 2016], [NFZ 2016]
		etanercept		

Cosentyx® (sekukinumab) w leczeniu zesztwniającego zapalenia stawów kręgosłupa
 Analiza wpływu na budżet.

Parametr analizy		Przyjęta wartość	Źródło
		golimumab	
		infliksymab	
		sekukinumab	
	II rok	adalimumab	
		etanercept	
		golimumab	
		infliksymab	
		sekukinumab	

3 Wyniki

3.1 Aktualne roczne wydatki NFZ

Aktualne roczne wydatki NFZ związane z finansowaniem programu lekowego „Leczenie inhibitorami TNF alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M45)” oszacowano dla roku 2015, przyjmując założenia zaprezentowane we wcześniejszych rozdziałach niniejszej analizy. I tak, średnią liczbę pacjentów aktywnie leczonych w ramach programu oszacowano na 1595, na podstawie danych z Protokołów z Posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych [Protokoły] oraz danych opublikowanych przez Polskie Towarzystwo Reumatologiczne [Stajszczyk 2013]. Udziały poszczególnych inhibitorów w TNF-alfa z 2015 roku zaczerpnięto z Analizy weryfikacyjnej dotyczącej leku Cimzia [AWA Cimzia 2016], a koszty terapii przyjęto zgodnie z opisem w rozdz. 2.7.2.

Po przeprowadzeniu prostych obliczeń można stwierdzić, że w roku 2015 płatnik publiczny wydało ok. 71,5 mln PLN na finansowanie leczenia ZZSK w ramach rozważanego programu lekowego. W Tab. 11 przedstawiono szczegółowe wyniki, osobno dla poszczególnych leków.

Tab. 11. Aktualne wydatki NFZ na program lekowy dotyczący ZZSK w 2015 r.

Lek	Wydatki z perspektywy NFZ [PLN]
adalimumab	33 174 087,94
etanercept	27 749 229,88
golimumab	7 158 442,00
infliksymab	3 409 264,30
SUMA	71 491 024,12

Ponieważ preparaty sekukinumabu nie są obecnie refundowane w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, koszty aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wynoszą 0 PLN.

3.2 Analiza podstawowa

3.2.1 Scenariusz istniejący

W przypadku braku wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej dla sekukinumabu koszty finansowania leczenia chorych w ramach programu lekowego oszacowano na 89 828 919 PLN w I roku i 98 946 227 PLN w II roku. Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 12.

Tab. 12. Koszty stosowania poszczególnych inhibitorów TNF-alfa w leczeniu ZZSK – scenariusz istniejący, analiza podstawowa (wszystkie kwoty podano w PLN)

Preparat	I rok	II rok
adalimumab	39 992 795,95	42 751 546,05

Tab. 15. Koszty inkrementalne – analiza podstawowa, RSS (wszystkie kwoty podano w PLN)

Preparat	I rok	II rok
adalimumab		
etanercept		
golimumab		
infliksymab		
sekukinumab		
w tym koszt leku		
SUMA		

Tab. 16. Koszty inkrementalne – analiza podstawowa, brak RSS (wszystkie kwoty podano w PLN)

Preparat	I rok	II rok
adalimumab		
etanercept		
golimumab		
infliksymab		
sekukinumab		
w tym koszt leku		
SUMA		

3.3 Wariant minimalny

3.3.1 Scenariusz istniejący

W przypadku braku wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej dla sekukinumabu koszty finansowania leczenia chorych w ramach programu lekowego w przypadku uwzględnienia RSS (w nawiasie podano bez RSS) oszacowano na 68 807 642 PLN (95 407 028 PLN) w I roku i 72 092 119 PLN (105 963 860 PLN) w II roku. Szczegóły dane przedstawiono w Tab. 17 i Tab. 18

Tab. 17. Koszty stosowania poszczególnych inhibitorów TNF-alfa w leczeniu ZZSK – scenariusz istniejący, wariant minimalny, RSS (wszystkie kwoty podano w PLN)

Preparat	I rok	II rok
adalimumab	29 610 061,79	28 997 229,40
etanercept	24 279 537,46	23 777 029,67
golimumab	11 613 903,91	15 849 315,69
infliksymab	3 304 138,83	3 468 544,11
sekukinumab	0,00	0,00
SUMA	68 807 641,99	72 092 118,87

Tab. 21. Koszty inkrementalne – wariant minimalny, RSS (wszystkie kwoty podano w PLN)

Preparat	I rok	II rok
adalimumab		
etanercept		
golimumab		
infliksymab		
sekukinumab		
w tym koszt leku		
SUMA		

Tab. 22. Koszty inkrementalne – wariant minimalny, brak RSS (wszystkie kwoty podano w PLN)

Preparat	I rok	II rok
adalimumab		
etanercept		
golimumab		
infliksymab		
sekukinumab		
w tym koszt leku		
SUMA		

3.4 Wariant maksymalny

3.4.1 Scenariusz istniejący

Tab. 23. Koszty stosowania poszczególnych inhibitorów TNF-alfa w leczeniu ZZSK – scenariusz istniejący, wariant maksymalny, RSS (wszystkie kwoty podano w PLN)

Preparat	I rok	II rok
adalimumab	38 604 688,32	42 109 952,53
etanercept	43 812 103,33	48 753 895,81
golimumab	35 924 869,45	39 977 020,26
infliksymab	11 272 492,65	12 543 975,07
sekukinumab		
SUMA		

Cosentyx® (sekukinumab) w leczeniu zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa
 Analiza wpływu na budżet.

Tab. 27. Koszty inkrementalne – wariant maksymalny, R55 (wszystkie kwoty podano w PLN)

Preparat	I rok		II rok	
adalimumab				
etanercept				
golimumab				
infliksymab				
sekukinumab				
w tym koszt leku				
SUMA				

Tab. 28. Koszty inkrementalne – wariant maksymalny, brak R55 (wszystkie kwoty podano w PLN)

Preparat	I rok		II rok	
adalimumab				
etanercept				
golimumab				
infliksymab				
sekukinumab				
w tym koszt leku				
SUMA				

4 Ograniczenia

W trakcie opracowania niniejszej analizy zidentyfikowano jej dwa główne ograniczenia. Po pierwsze, brakuje danych umożliwiających dokładne określenie liczby pacjentów aktywnie leczonych w ramach rozważanego programu lekowego. Po drugie, nie istnieją dokładne dane dotyczące udziału w rynku poszczególnych inhibitorów TNF-alfa, co utrudnia wiarygodną prognozę dotyczącą rozwoju rynku tych leków.

Aby ograniczyć niepewność związaną z obydwoma wymienionymi ograniczeniami, w niniejszej analizie postanowiono wykorzystać najbardziej wiarygodne, dostępne dane, pochodzące z rejestru chorób reumatycznych, Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego oraz Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Brak pewności co do kluczowych danych spowodował, że przedstawiony model jest bardzo prosty, co jednak powinno być traktowane jako zaleta, gdyż minimalizuje liczbę przyjętych założeń. Warto podkreślić, że ww. ograniczenia zostały przedmiotem analizy scenariuszowej.

Dodatkowo, stosowanie sekukinumabu w miejsce obecnie finansowanych leków zmniejsza średnio koszty leczenia, tak więc ewentualna niepewność w zakresie liczebności pacjentów aktywnie leczonych w programie wpływa jedynie na wielkość uzyskiwanych oszczędności, a nie na wielkość dodatkowych kosztów. Te dodatkowe koszty mogą być wynikiem jedynie dużej liczby pacjentów leczonych dodatkowo (tj. poprzez stosowanie sekukinumabu jako trzeciego leku w programie lekowym). Po pierwsze, obecne oszacowania wskazują, że liczba ta jest niewielka (także górna granica 95% przedziału ufności). Po drugie, wzrost kosztów płatnika w tej grupie pacjentów jest odzwierciedleniem faktu, że tej grupie pacjentów dzięki finansowaniu sekukinumabu została by zaoferowana opcja terapeutyczna, której w ramach obecnie funkcjonującego programu są pozbawieni.

5 Podsumowanie i wnioski

[Redacted text block]

Aneks 1

Tab. 29. Dane z protokołów Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych wraz z oszacowaną liczbą pacjentów leczonych aktywnie w programie lekowym ZZSK oraz liczbą pacjentów kończących udział w programie

Data	Nr	A	B	C	D	E	F	G	H
11.12	35	3281						57	
12.01	36	3321						58	1
12.02	37	3383						61	3
12.03	38	3424						61	0
12.04	39	3528	5163	1192	68,33%	815		61	0
12.05	40	3590	5285	1220	67,93%	829	14	63	2
12.06	41	3676	5452	1271	67,42%	857	28	65	2
12.07	42	3767	5637	1307	66,83%	873	16	64	0
12.08	43	3772	5688	1317	66,32%	873	0	65	1
12.09	44	3804	5764	1330	66,00%	878	5	67	2
12.10	45	3859	5889	1357	65,53%	889	11	69	2
12.11	46	3959	6077	1407	65,15%	917	28	72	3
12.12	47	4046	6179	1442	65,48%	944	27	69	0
13.01	48	4049	6263	1466	64,65%	948	4	70	1
13.02	49	4108	6354	1501	64,65%	970	22	71	1
13.03	50	4180	6509	1543	64,22%	991	21	73	2
13.04	51	4271	6659	1571	64,14%	1008	17	73	0
13.05	52	4413	6811	1599	64,79%	1036	28	73	0
13.06	53	4486	6934	1614	64,70%	1044	8	72	0
13.07	54	4600	7100	1649	64,79%	1068	24	73	1
13.08	55	4716	7268	1688	64,89%	1095	27	72	0
13.09	56	4748	7362	1708	64,49%	1102	7	74	2
13.10	57	4748	7449	1727	63,74%	1101	-1	78	4
13.11	58	4749	7572	1765	62,72%	1107	6	85	7
13.12	59	4855	7722	1802	62,87%	1133	26	85	0
14.01	60	4849	7814	1829	62,06%	1135	2	85	0
14.02	61	4874	7915	1858	61,58%	1144	9	86	1
14.03	62	4990	8039	1893	62,07%	1175	31	86	0
14.04	63	5082	8195	1928	62,01%	1196	21	88	2
14.05	64	5134	8278	1949	62,02%	1209	13	87	0
14.06	65	5200	8393	1991	61,96%	1234	25	88	1
14.07	66	5255	8504	2030	61,79%	1254	20	88	0

Cosentyx® (sekukinumab) w leczeniu zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa
Analiza wpływu na budżet.

14.08	67	5305	8607	2061	61,64%	1270	16	88	0
14.09	68	5339	8749	2095	61,02%	1278	8	88	0
14.10	69	5391	8870	2131	60,78%	1295	17	89	1
14.11	70	5470	9032	2187	60,56%	1325	30	88	0
14.12	71	5492	9145	2218	60,05%	1332	7	88	0
15.01	72	5501	9269	2259	59,35%	1341	9	89	1
15.02	73	5546	9390	2292	59,06%	1354	13	93	4
15.03	74	5610	9523	2331	58,91%	1373	19	93	0
15.04	75	5690	9634	2351	59,06%	1389	16	93	0
27.05	76	5853	9798	2404	59,74%	1436	47	92	0
17.06	77	5914	9890	2436	59,80%	1457	21	92	0
15.07	78	5985	10014	2476	59,77%	1480	23	93	1
15.09	79	6054	10198	2526	59,36%	1500	20	95	2
15.09	80	5980	10298	2563	58,07%	1488	-12	94	0
15.10	81	6055	10390	2589	58,28%	1509	21	97	3
15.11	82	6095	10471	2618	58,21%	1524	15	98	1
15.12	83	6180	10604	2654	58,28%	1547	23	104	6
16.01	84	6237	10708	2686	58,25%	1564	17	103	0
16.02	85	6350	10810	2715	58,74%	1595	31	103	0
16.03	86	6458	10955	2770	58,95%	1633	38	104	1
16.04	87	6491	11043	2801	58,78%	1646	13	105	1
16.05	88	6555	11185	2834	58,61%	1661	15	107	2
16.06	89	6639	11328	2869	58,61%	1681	20	107	0
16.07	90	6658	11441	2902	58,19%	1689	8	109	2

Legenda:

Nr – numer protokołu

A – Liczba pacjentów leczonych aktywnie (we wszystkich programach leków biologicznych)

B – Liczba pacjentów (we wszystkich programach leków biologicznych)

C – Liczba pacjentów w programie ZZSK

D – Odsetek leczonych aktywnie w całym programie (=A/B)

E – Liczba pacjentów leczona aktywnie w ZZSK (=C·D)

F – Przyrost aktywnie leczonych (=E_m-E_{m-1})

G – Liczba pacjentów kończących udział w programie lekowym ZZSK (skumulowane)

H – Liczba pacjentów kończących udział w programie lekowym ZZSK (=G_m-G_{m-1})

Spis tabel

Tab. 1. Liczebność populacji dorosłych pacjentów z łuszczycą płackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, spełniających kryteria rozpoczęcia leczenia ogólnego	12
Tab. 2. Prognozowana liczba pacjentów aktywnie leczonych w ramach programu lekowego ZZSK w rozpatrywanym horyzoncie czasowym, tj. w latach 2017-2018.....	16
Tab. 3. Oszacowanie liczby całkowitych terapii w ciągu I półrocza 2016 r. na podstawie danych NFZ	16
Tab. 4. Prognozowana dodatkowa liczba pacjentów włączana do programu lekowego ZZSK w rozpatrywanym horyzoncie czasowym	17
Tab. 5. Rzeczywiste udziały w rynku na podstawie danych AOTMiT/NFZ (oszacowane na podst. liczby leczonych pacjentów w programie ZZSK).....	18
Tab. 6. Prognoza udziałów rynkowych poszczególnych inhibitorów TNF-alfa w ramach programu lekowego dotyczącego ZZSK.....	19
Tab. 7. Prognoza udziałów rynkowych poszczególnych inhibitorów TNF-alfa i sekukinumabu w ramach programu lekowego dotyczącego ZZSK.....	20
Tab. 8. Prognoza udziałów rynkowych poszczególnych inhibitorów TNF-alfa i sekukinumabu w ramach programu lekowego dotyczącego ZZSK – korekta	20
Tab. 9. Osza cowanie średniego rocznego kosztu pacjentoroku terapii	22
Tab. 10. Zestawienie parametrów wykorzystanych w ramach analizy wpływu na budżet.	24
Tab. 11. Aktualne wydatki NFZ na program lekowy dotyczący ZZSK w 2015 r.	27
Tab. 12. Koszty stosowania poszczególnych inhibitorów TNF-alfa w leczeniu ZZSK – scenariusz istniejący, analiza podstawowa (wszystkie kwoty podano w PLN).....	27
Tab. 13. Koszty stosowania poszczególnych inhibitorów TNF-alfa oraz sekukinumabu w leczeniu ZZSK – scenariusz nowy, analiza podstawowa, R55 (wszystkie kwoty podano w PLN)	28
Tab. 14. Koszty stosowania poszczególnych inhibitorów TNF-alfa oraz sekukinumabu w leczeniu ZZSK – scenariusz nowy, analiza podstawowa, brak R55 (wszystkie kwoty podano w PLN)	28
Tab. 15. Koszty inkrementalne – analiza podstawowa, R55 (wszystkie kwoty podano w PLN)	29
Tab. 16. Koszty inkrementalne – analiza podstawowa, brak R55 (wszystkie kwoty podano w PLN)	29
Tab. 17. Koszty stosowania poszczególnych inhibitorów TNF-alfa w leczeniu ZZSK – scenariusz istniejący, wariant minimalny, R55 (wszystkie kwoty podano w PLN).....	29
Tab. 18. Koszty stosowania poszczególnych inhibitorów TNF-alfa w leczeniu ZZSK – scenariusz istniejący, wariant minimalny, brak R55 (wszystkie kwoty podano w PLN)	30
Tab. 19. Koszty stosowania poszczególnych inhibitorów TNF-alfa oraz sekukinumabu w leczeniu ZZSK – scenariusz nowy, wariant minimalny, R55 (wszystkie kwoty podano w PLN)	30
Tab. 20. Koszty stosowania poszczególnych inhibitorów TNF-alfa oraz sekukinumabu w leczeniu ZZSK – scenariusz nowy, wariant minimalny, brak R55 (wszystkie kwoty podano w PLN)	30
Tab. 21. Koszty inkrementalne – wariant minimalny, R55 (wszystkie kwoty podano w PLN)	31

Tab. 22. Koszty inkrementalne – wariant minimalny, brak R55 (wszystkie kwoty podano w PLN)	31
Tab. 23. Koszty stosowania poszczególnych inhibitorów TNF-alfa w leczeniu ZZSK – scenariusz istniejący, wariant maksymalny, R55 (wszystkie kwoty podano w PLN).....	31
Tab. 24. Koszty stosowania poszczególnych inhibitorów TNF-alfa w leczeniu ZZSK – scenariusz istniejący, wariant maksymalny, bez R55 (wszystkie kwoty podano w PLN)	32
Tab. 25. Koszty stosowania poszczególnych inhibitorów TNF-alfa oraz sekukinumabu w leczeniu ZZSK – scenariusz nowy, wariant maksymalny, R55 (wszystkie kwoty podano w PLN)	32
Tab. 26. Koszty stosowania poszczególnych inhibitorów TNF-alfa oraz sekukinumabu w leczeniu ZZSK – scenariusz nowy, wariant maksymalny, brak R55 (wszystkie kwoty podano w PLN)	32
Tab. 27. Koszty inkrementalne – wariant maksymalny, R55 (wszystkie kwoty podano w PLN)	33
Tab. 28. Koszty inkrementalne – wariant maksymalny, brak R55 (wszystkie kwoty podano w PLN)	33
Tab. 29. Dane z protokołów Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych wraz z oszacowaną liczbą pacjentów leczonych aktywnie w programie lekowym ZZSK oraz liczbą pacjentów kończących udział w programie	36

Piśmiennictwo

AKL 2016

[REDACTED]

AOTMiT 2016

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne Oceny Technologii Medycznych (HTA). Projekt. Warszawa, marzec 2016

Augustin 2010

Augustin M, Remenyik E, Gomez FM, Kuligowski M, Pedersen R, Robertson D, Boggs R. (2011) Patients with moderate/severe psoriasis report overall work impairment, with improvement on etanercept therapy: Results from the PRISTINE study. British Journal of Dermatology 165:e38

AWA Cimzia 2016

Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Cimzia w ramach programu lekowego: „Leczenie inhibitorami TNF ALFA świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa [ZZSK]”. Analiza weryfikacyjna AOTMiT WOT nr OT.4351.12.2016, 09.06.2016.

AWA tuzszyca 2016

Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Cosentyx (sekukinumab) w leczeniu tuzszycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych spełniających kryteria rozpoczęcia leczenia ogólnego. Analiza weryfikacyjna AOTMiT WOT nr OT.4351.7.2016.

CMA 2016

[REDACTED]

BIA ŁZS 150

[REDACTED]

[REDACTED]

Dubertret 2006	Dubertret L, Mrowietz U, Ranki A, van de Kerkhof PC, Chimenti S, Lotti T, Schäfer G; EUOPSO Patient Survey Group. European patient perspectives on the impact of psoriasis: the EUOPSO patient membership survey. <i>The British Journal of Dermatology</i> . 2006; 155(4):729-736.
Feldman 2005	Feldman SR, Evans C, Russell MW. Systemic treatment for moderate to severe psoriasis: estimates of failure rates and direct medical costs in a north-eastern US managed care plan. <i>The Journal of Dermatological Treatment</i> . 2005; 16(1):37-42
GUS 2015	Główny Urząd Statystyczny / Obszary tematyczne / Ludność / Ludność / Ludność Stan i struktura ludności oraz ruch naturalny w przekroju terytorialnym w 2014 r. Stanu w dniu 31 XII 2015 r. (ostatni dostęp 20.09.2016) stat.gov.pl/download/gfx/portalinformacyjny/pl/defaultaktualnosci/5468/6/19/1/stan_i_struktura_ludnosci_oraz_ruch_naturalny_w_przekroju_terytorialnym_31-12-2015.pdf .
Lebwohl 2010	Lebwohl MG, Bachelez H, Barker J, Girolomoni G, Kavanaugh A, Langley RG, Paul CF, Puig L, Reich K, van de Kerkhof PC. Patient perspectives in the management of psoriasis: results from the population-based Multinational Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis Survey. <i>Journal of the American Academy of Dermatology</i> . 2014; 70(5):871-881.e1-30.
NFZ 2016	Sprawozdanie z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2016 r. Warszawa, wrzesień 2016. (ostatni dostęp 29.09.2016): http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-232016iii,6399.html
Palotai 2010	Palota T, Szepietowski JC, Pec J, Arenberger P, Giurcaneanu C, Gyulai R, Miljkovic J, Pärna E, Mikazans I, Grusauskas N, Hodik M. A survey of disease severity, quality of life, and treatment patterns of biologically naive patients with psoriasis in central and eastern Europe. <i>Acta Dermatovenerol Croat</i> . 2010;18(3):151-61.
Protokoły	Protokoły z Posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych. On-line (ostatni dostęp 09.09.2016): http://www.nfz.gov.pl/dla-swiadczeniodawcy/zespoły-koordynujace/reumatologia-protokoły-z-posiedzen,9.html

Rozporządzenie MZ	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
Stajszczyk 2013	Stajszczyk M. Leczenie biologiczne w chorobach reumatycznych w Polsce - listopad 2013. Raport przygotowany i przedstawiony na Konferencji Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego. Forum Terapii biologicznej w chorobach reumatycznych 2013. Warszawa, 2013.