



**Agencja Oceny Technologii Medycznych
i Taryfikacji**

Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wnioski o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej
ceny zbytu leków Enbrel (etanercept)
w ramach programu lekowego:
„Leczenie etanerceptem świadczeniobiorców z ciężką,
aktywną postacią osiowej spondyloartropatii bez zmian
radiologicznych z obiektywnymi objawami
przedmiotowymi zapalenia (ICD-10 M 46)”**

Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTMiT-OT-4351-13/2015

Data ukończenia: 15 maja 2015 r.

Wykaz skrótów

ACR – (ang. – American College of Rheumatology) Amerykańskie Kolegium Reumatologiczne
ADA – adalimumab
AE – Analiza Ekonomiczna
Agencja/AOTM/AOTMiT – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL – Analiza Kliniczna
APD – Analiza Problemu Decyzyjnego
ASAS – (ang. – <i>Assessment of Spondylo Arthritis International Society</i>)
ASDAS CII – (ang. – <i>ASDAS Clinically Important Improvement</i>) klinicznie istotna poprawa w ocenie w skali ASDAS
ASDAS ID – (ang. – <i>ASDAS Inactive Disease</i>) odsetek pacjentów z nieaktywną chorobą (jako zmiana oceny aktywności choroby w skali ASDAS)
AW – analiza wnioskodawcy
AWA – analiza weryfikacyjna Agencji
axSpA – (ang. – <i>Axial Spondyloarthritis</i>) spondyloartropatia osiowa
BASDAI – (ang. – <i>Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index</i>) skala służąca do pomiaru aktywności choroby
BASDAI 50 – odsetek chorych, którzy osiągnęli 50-procentową poprawę według wskaźnika BASDAI
BASFI – (ang. – <i>Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index</i>) skala służąca do oceny funkcjonowania (sprawności fizycznej)
BASMI – (ang. – <i>Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index</i>) skala służąca do oceny ruchomości kręgosłupa
BIA – (ang. – <i>Budget Impact Analysis</i>) analiza wpływu na budżet
ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI – (ang. – <i>Confidence Interval</i>) przedział ufności
CRP – (ang. – <i>C Reactive Protein</i>) białko C-reaktywne (tzw. białko ostrej fazy)
CZP – certolizumab pegol
EMA – (ang. – <i>European Medicines Agency</i>) Europejska Agencja ds. Leków
ESSG – (ang. – <i>European Spondyloarthropathy Study Group</i>) Europejska Grupa Badawcza ds. Spondyloartropatii
ETA – etanercept
EULAR – (ang. – <i>The European League Against Rheumatism</i>) Europejska Liga Antyruematyczna
FDA – (ang. – <i>Food and Drug Administration</i>) Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
GKS – glikokortykosteroidy
HAQ-S – (ang. – <i>Health Assessment Questionnaire modified for Spondyloarthropathies</i>)
hsCRP – (ang. – <i>High-Sensitivity CRP</i>) badane testem CRP wysokiej czułości
HTA – (ang. – <i>Health Technology Assessment</i>) ocena technologii medycznych
ITT – (ang. – <i>Intention to Treat</i>) analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem
Komparator – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2011 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)
LMPCh – (ang. – <i>Disease-modifying Anti-Rheumatic Drugs, DMARDs</i>) leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby (m.in. metotreksat)
ŁZS – Łuszczycowe Zapalenie Stawów
MASES – (ang. – <i>Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score</i>) ocena MASES zapalenia przyczepów ścięgniastych
MTX – metotreksat
MZ – Ministerstwo Zdrowia
NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE – (ang. – <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>) Brytyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych

NICE – *National Institute for Health and Care Excellence*

NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne

NNH – (ang. – *NNT Number Needed to Harm*) liczba pacjentów, u których stosowanie danej technologii medycznej zamiast porównywanej spowoduje pojawienie się jednego dodatkowego zdarzenia niepożądanego – efektu szkodliwego

NNT – (ang. – *Number Needed to Treat*) oczekiwana liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby uzyskać dodatkowe wystąpienie albo uniknąć wystąpienia badanego zdarzenia w określonym horyzoncie czasowym

nr-axSpA – (ang. – *Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis*) spondyloartropatia osiowa bez zmian radiograficznych

ns – nieistotny statystycznie

PhGADA – (ang. – *Physician's Global Assessment of Disease Activity*) ocena lekarza aktywności choroby

PICO – (ang. – *Population, Intervention, Comparator, Outcome*) schemat: Populacja, Interwencja, Komparator, Efekty zdrowotne

PtGADA – (ang. – *Patient's Global Assessment of Disease Activity*) ocena pacjenta aktywności choroby

Q2W – (ang. – *Every 2 Weeks*) co 2 tygodnie

Q4W – (ang. – *Every 4 Weeks*) co 4 tygodnie

RCT – (ang. – *Randomized Clinical Trial*) randomizowane badanie kliniczne

RM/RMI – (ang. – *Magnetic Resonance Imaging*) obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego

Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)

Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań – 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 podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)

RP/RK – Rada Przejrzystości/Rada Konsultacyjna

RR – (ang. – *Relative Risk, Risk Ratio*) ryzyko względne; określa, o ile razy zastosowanie ocenianej interwencji zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia badanego zdarzenia w porównaniu z prawdopodobieństwem wystąpienia tego zdarzenia w przypadku zastosowania komparatora

RSS – (ang. – *Risk Sharing Scheme*) mechanizm podziału ryzyka

RZS – Reumatoidalne Zapalenie Stawów

SKB – stawy krzyżowo-biodrowe

SpA – (ang. – *Spondyloarthritis*) spondyloartropatia

SPARCC – Spondyloarthritis Research Consortium of Canada

Technologia – technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji

TNF- α – (ang. – *Tumor Necrosis Factor-alpha*) czynnik martwicy guza, czynnik nekrozy nowotworów

URPL – Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Ustawa o refundacji – Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345)

Ustawa o świadczeniach – Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 581)

VAS – (ang. – *Visual Analogue Scale*) wizualna skala analogowa

Wytyczne – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr 10/2015 z dnia 2 stycznia 2015 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

ZZSK – Zesztywniające Zapalenie Stawów Kręgosłupa

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy – Pfizer Polska Sp. z o.o.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Pfizer Polska Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz.782 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Pfizer Polska Sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz.782 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2014, poz. 1182 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	7
2. Problem decyzyjny	9
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	9
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii ...	10
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych	14
2.4. Problem zdrowotny.....	16
2.5. Wnioskowana technologia medyczna	22
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej	22
2.5.2. Status rejestracyjny	22
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	24
3. Ocena analizy klinicznej	31
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	31
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu	31
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy	34
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne	35
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	36
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	36
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania	36
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia	37
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	38
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	46
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	48
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności	49
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa	61
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	65
3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej	66
4. Ocena analizy ekonomicznej	67
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne	67
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy	68
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	75
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	77
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej	77
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	77
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	78
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	79
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	79
4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej.....	80
5. Ocena analizy wpływu na budżet	83
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	83

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	89
5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	90
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy	90
5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	92
5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet	92
6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	93
7. Uwagi do zapisów programu lekowego	93
8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	95
9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....	95
9.1. Rekomendacje kliniczne	95
9.2. Rekomendacje refundacyjne.....	96
9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji	97
10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach	98
11. Opinie ekspertów.....	100
12. Kluczowe informacje i wnioski	103
13. Źródła.....	108
14. Załączniki	111

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami (DD.MM.RRRR)

25.03.2015 r.,

PLA.4600.88.2015.RS.4

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem)

Leki **Enbrel (etanercept)**:

- proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 25 mg, EAN: 5909990777938,
- roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg, EAN: 5909990618255,
- roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 50 mg, EAN: 5909990712755.

Wnioskowane wskazanie: w ramach programu lekowego: „Leczenie etanerceptem świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia (ICD-10 M 46)”.

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji)

lek, dostępny w aptece na receptę:

w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń

we wskazaniu określonym stanem klinicznym

lek stosowany w ramach programu lekowego

lek stosowany w ramach chemioterapii:

w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń

we wskazaniu określonym stanem klinicznym

lek stosowany w ramach udzielania świadczeń gwarantowanych, innych niż wyżej wymienione

Deklarowany poziom odpłatności (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 2 ustawy o refundacji)

bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)

25 mg, EAN: 5909990777938 –

50 mg, EAN: 5909990618255 –

50 mg, EAN: 5909990712755 –

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK

NIE

Analizy załączone do wniosku:

analiza kliniczna

analiza ekonomiczna

analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

analiza racjonalizacyjna

inne: analiza problemu decyzyjnego

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną

Wnioskodawca:

Pfizer Polska Sp. z o.o.
ul. Postępu 17B
02-676 Warszawa

Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Wielka Brytania

Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną:

Pfizer Limited

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych:

1. AbbVie Ltd, Wielka Brytania – Humira (adalimumab)
2. UCB Pharma SA, Belgia – Cimzia (certolizumab pegol)

2. Problem decyzyjny

2.1. Przedmiot i historia wniosku

Wnioski o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktów leczniczych Enbrel (etanercept):

- proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 25 mg, EAN: 5909990777938,
- roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg, EAN: 5909990618255,
- roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 50 mg, EAN: 5909990712755,

w ramach programu lekowego „**Leczenie etanerceptem świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia (ICD-10 M 46)**” wpłynął do AOTMiT dnia 25 marca 2015 r., pismem znak: PLA.4600.88.2015.RS.4, w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji. Do wniosku dołączono komplet analiz farmakoekonomicznych:

- Analiza problemu decyzyjnego "Etanercept (Enbrel®) w terapii spondyloartropatii osiowej bez zmian radiologicznych", [redacted] HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k., Warszawa, grudzień 2014 r.;

- Analiza racjonalizacyjna "Etanercept (Enbrel®) w terapii spondyloartropatii osiowej bez zmian radiologicznych", [redacted] HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k., Warszawa, grudzień 2014 r.;

- Analiza wpływu na system ochrony zdrowia "Etanercept (Enbrel®) w terapii spondyloartropatii osiowej bez zmian radiologicznych", [redacted] HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k., Warszawa, grudzień 2014 r.;

- Analiza ekonomiczna "Etanercept (Enbrel®) w terapii spondyloartropatii osiowej bez zmian radiologicznych", [redacted] HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k., Warszawa, grudzień 2014 r.;

- Analiza kliniczna "Etanercept (Enbrel®) w terapii spondyloartropatii osiowej bez zmian radiologicznych", [redacted] HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k., Warszawa, grudzień 2014 r.

Do dokumentacji, jako **program lekowy uzgodniony**, dołączono również projekt programu lekowego „**Leczenie etanerceptem świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia (ICD-10 M 46)**”.

Powyższe analizy spełniały wymagania określone w Rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań i nie wymagały uzupełnień.

[Źródło: korespondencja MZ, korespondencja AOTMiT]

2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Przedmiotowa technologia (Enbrel, etanercept) była przedmiotem oceny Agencji kilkakrotnie w latach 2009-2013. Ocenianymi wcześniej wskazaniami były:

- leczenie łuszczycy plackowatej,
- leczenie ciężkiej, aktywnej postaci zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa,
- leczenie łuszczycowego zapalenia stawów.

Szczegóły stanowisk Agencji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące leku Enbrel

Dokumenty Nr i data wydania	Wskazanie	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
Leczenie łuszczycy plackowatej			
<p>Stanowisko RP nr 20/2013 z dnia 28 stycznia 2013 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa Agencji nr 10/2013 z dnia 28 stycznia 2013 r.</p>	<p>Leczenie ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej w ramach programu lekowego przy wykorzystaniu produktu leczniczego Enbrel</p>	<p><u>Stanowisko:</u> Rada uważa za niezasadne finansowanie leku Enbrel (etanercept) w ramach wnioskowanego programu lekowego. Rada uważa za zasadne finansowanie leku Enbrel (etanercept) pod warunkiem, że będzie ono miało miejsce w ramach istniejącego programu lekowego "Leczenie ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD10: L40.0)", a lek Enbrel będzie wydawany pacjentom bezpłatnie. Rada uważa za konieczne doprecyzowanie kryteriów kwalifikacji pacjentów do ww. programu oraz monitorowania.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> W przypadkach ciężkiej łuszczycy odpornej na leczenie standardowe skuteczność terapii biologicznych z zastosowaniem inhibitorów TNF alfa jest udowodniona. Rekomendacje z ostatnich lat (2010-2012 r.) odnoszące się do populacji dorosłych stawiają jednak na równi terapie biologiczne z zastosowaniem adalimumabu, etanerceptu, infliksymabu oraz ustekinumabu. Z tego względu postulat wnioskodawcy o utworzenie programu lekowego dla leczenia ciężkiej łuszczycy wyłącznie lekiem Enbrel (etanercept) nie jest zasadny. Program lekowy powinien obejmować leczenie ciężkiej, odpornej na leczenie standardowe łuszczycy lekami biologicznymi.</p>	<p><u>Rekomendacja:</u> Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Enbrel (etanercept) w ramach programu lekowego "leczenie ciężkiej łuszczycy plackowatej etanerceptem (ICD-10: L 40.0)". Jednocześnie Prezes Agencji sugeruje rozważenie finansowania leku Enbrel (etanercept) w ramach funkcjonującego obecnie programu lekowego "Leczenie ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD10: L40.0)".</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> W przypadkach ciężkiej łuszczycy odpornej na leczenie standardowe skuteczność terapii biologicznych z zastosowaniem inhibitorów TNF alfa jest udowodniona. Rekomendacje z ostatnich lat (2010-2012 r.) odnoszące się do populacji dorosłych stawiają jednak na równi terapie biologiczne z zastosowaniem adalimumabu, etanerceptu, infliksymabu oraz ustekinumabu. Należy także podkreślić, że produkt leczniczy Enbrel (etanercept), jako jedyny spośród wymienionych wyżej leków biologicznych, posiada między innymi wskazanie do stosowania w populacji dzieci w wieku od 6 lat do 18 r. ż., z ciężką postacią łuszczycy pospolitej, które przestały reagować na leczenie lub mają przeciwwskazania i/lub nie tolerują innych metod leczenia ogólnego, co podkreślono w rekomendacjach polskich oraz brytyjskich.</p>
<p>Stanowisko RK nr 92/2011 z dnia 24 października 2011 r.</p>	<p>Leczenie łuszczycy plackowatej lekami biologicznymi w ramach terapeutycznego</p>	<p><u>Zalecenia:</u> RK uważa za zasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie łuszczycy plackowatej lekami biologicznymi” w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego jako świadczenia gwarantowanego, pod warunkiem:</p>	<p><u>Rekomendacja:</u> Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie łuszczycy plackowatej lekami biologicznymi” w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego, jako świadczenia gwarantowanego.</p>

<p>Rekomendacja Prezesa Agencji nr 77/2011 z dnia 24 października 2011 r.</p>	<p>programu zdrowotnego przy wykorzystaniu produktów leczniczych Enbrel, Humira, Remicade i Stelara</p>	<ul style="list-style-type: none"> • uściślenia definicji remisji, • ustalenia zasad ponownej kwalifikacji do leczenia biologicznego, • ustalenia warunków wyboru preparatu biologicznego. <p><u>Uzasadnienie:</u> W opinii RK przedstawione dowody naukowe uzasadniają podtrzymanie stanowiska z dnia 9 listopada 2009 r. w sprawie finansowania adalimumabu, etanerceptu, infliksymabu i ustekinumabu w leczeniu łuszczycy plackowatej. Opiniowany program obejmuje stosowanie leków skutecznych w kontroli objawów łuszczycy, których podawanie wymaga jednak ścisłej kontroli bezpieczeństwa na wszystkich etapach leczenia, od kwalifikacji, poprzez monitorowanie terapii, do monitorowania skutków odległych. Z tego względu program terapeutyczny jest najbardziej właściwą formą finansowania opiniowanego świadczenia.</p> <p>Inne agencje HTA rekomendują finansowanie leczenia biologicznego łuszczycy plackowatej z wykorzystaniem ocenianych interwencji, z ograniczeniem finansowania do wąskiej populacji chorych z ciężką łuszczycą, spełniającej restrykcyjne kryteria włączenia. Kryteria kwalifikacji pacjentów do opiniowanego programu zasadniczo odpowiadają proponowanym przez inne, zagraniczne agencje HTA, Rada uważa jednak za konieczne uściślenie opisu programu w innych punktach, wskazanych w uchwale.</p>	<p><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, zgodnie ze stanowiskiem RK, uważa za zasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie łuszczycy plackowatej lekami biologicznymi” przy wykorzystaniu substancji czynnych adalimumab, etanercept, infliksymab, ustekinumab w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego, jako świadczenia gwarantowanego.</p> <p>Jednocześnie, zgodnie z warunkami określonymi w Stanowisku RK, Prezes Agencji uważa za wskazane uściślenie definicji remisji, określenie zasad ponownej kwalifikacji do leczenia biologicznego oraz ustalenie warunków wyboru preparatu biologicznego.</p> <p>Utworzenie terapeutycznego programu zdrowotnego umożliwi dostęp do terapii większej liczbie chorych, zapewni prawidłową kwalifikację oraz monitorowanie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia biologicznego.</p>
<p>Stanowisko RK nr 9/6/22/2009 z dnia 9 listopada 2009 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa Agencji nr 2/2009 z dnia 9 listopada 2009 r.</p>	<p>leczenia łuszczycy plackowatej przy wykorzystaniu produktów leczniczych etanercept (Enbrel), adalimumab (Humira), infliksymab (Remicade) i ustekinumab (Stelara) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego</p>	<p><u>Zalecenia:</u> RK uważa za zasadne zakwalifikowanie leczenia łuszczycy zwykłej (plackowatej) przy wykorzystaniu produktów leczniczych etanercept (Enbrel), adalimumab (Humira), infliksymab (Remicade) i ustekinumab (Stelara) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia jako świadczenia gwarantowanego pod warunkiem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kwalifikowania do leczenia pacjentów z ciężką postacią łuszczycy, niereagujących na leczenie ogólne lub nietolerujących takiego leczenia; • kwalifikowania pacjentów do programu przez komisje specjalistyczne; • zapewnienia kosztowo-efektywnego sposobu finansowania; • objęcia leczonych chorych rejestrem klinicznym. <p><u>Uzasadnienie:</u> Wnioskowane terapie biologiczne są skuteczne w zakresie kontroli objawów łuszczycy, ale ze względu na mało poznany profil bezpieczeństwa, brak długofalowych obserwacji pacjentów leczonych ustekinumabem oraz wysoki koszt terapii, wymagają ścisłej kontroli na wszystkich etapach leczenia, od kwalifikacji, poprzez monitorowanie terapii i skutków odległych. Taki nadzór może zapewnić jedynie program terapeutyczny, w ramach którego znajdzie się również rejestr kliniczny pacjentów, umożliwiający przede wszystkim</p>	<p><u>Rekomendacja:</u> Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie „leczenia łuszczycy plackowatej (zwykłej) przy wykorzystaniu produktów leczniczych etanercept (Enbrel), adalimumab (Humira), infliksymab (Remicade) oraz ustekinumab (Stelara) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia jako świadczenia gwarantowanego, określając warunki jego realizacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kwalifikowanie do leczenia pacjentów z ciężką postacią łuszczycy, niereagujących na leczenie ogólne lub nietolerujących takiego leczenia; • kwalifikowanie pacjentów do programu przez komisje specjalistyczne; • zapewnienie kosztowo-efektywnego sposobu finansowania; • objęcie leczonych chorych rejestrem klinicznym. <p><u>Uzasadnienie:</u> Wnioskowane terapie biologiczne są skuteczne w zakresie kontroli objawów łuszczycy, ale ze względu na mało poznany profil bezpieczeństwa, brak długofalowych obserwacji pacjentów leczonych ustekinumabem oraz wysoki koszt terapii, wymagają ścisłej kontroli na wszystkich etapach leczenia, od kwalifikacji, poprzez monitorowanie terapii i skutków odległych. Taki nadzór może zapewnić jedynie terapeutyczny program zdrowotny, w ramach</p>

		monitorowanie skuteczności oraz bezpieczeństwa leczenia.	którego znajdzie się również rejestr kliniczny pacjentów, umożliwiający przede wszystkim monitorowanie skuteczności oraz bezpieczeństwa leczenia.
Leczenie ciężkiej, aktywnej postaci zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa			
<p>Stanowisko RK Nr 34/12/2010 z dnia 24 maja 2010 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa Agencji Nr 16/2010 z dnia 24 maja 2010 r.</p>	<p>„Leczenie inhibitorami TNF-α świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa”</p>	<p>Stanowisko: RK uznaje za zasadną zmianę warunków realizacji świadczenia „Leczenie inhibitorami TNF-α świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa” zgodnie z propozycją przedstawioną w zleceniu Ministra Zdrowia. Proponowane zmiany, zawarte w piśmie zlecającym, obejmują:</p> <ul style="list-style-type: none"> – w kolumnie Świadczeniobiorcy: zmianę zapisu „niepodawanie w tym samym czasie” na „nie podawane w tym samym czasie”, – w kolumnie Schemat dawkowania leków w programie: zmianę zapisu „Nie należy zamieniać jednego leku anty TNF-α na drugi w przypadku braku skuteczności pierwszego” na „Nie należy zamieniać jednego leku anty TNF-α na drugi w przypadku braku lub zaniku skuteczności pierwszego”, – w kolumnie Badania diagnostyczne wykonywanie w ramach programu: wykreślenie punktu 15. <p>Zaproponowane zmiany nie wzbudziły zastrzeżeń Konsultanta Krajowego w dziedzinie reumatologii.</p> <p>Uzasadnienie: Rada uznała, że zaproponowane przez Ministerstwo Zdrowia zmiany są odzwierciedleniem aktualnej praktyki klinicznej, ich przeprowadzenie leży w interesie pacjentów i nie będą miały one istotnego wpływu na budżet płatnika publicznego.</p>	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji rekomenduje zmianę warunków realizacji świadczenia gwarantowanego „Leczenie inhibitorami TNF-α świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa”, realizowanego w zakresie programu zdrowotnego, w kształcie przedstawionym zleceniem Ministra Zdrowia z dnia 8 kwietnia 2010 r.</p> <p>Uzasadnienie: Zaproponowane zmiany warunków realizacji przedmiotowego świadczenia, realizowanego w ramach programu zdrowotnego, według opinii Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia, nie będą miały negatywnych skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia, w tym dla podmiotów zobowiązanych do finansowania świadczeń opieki zdrowotnej ze środków publicznych. Zaproponowane zmiany warunków realizacji świadczenia zostały uznane przez ekspertów klinicznych i konsultantów krajowych z dziedzin medycyny odpowiednich dla przedmiotowego świadczenia, a w opinii Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia, „proponowana zmiana jest zmianą korzystną, która dodatkowo uszczelni system refundacji”. Zgodnie z ww. zleceniem Ministra Zdrowia, w przedmiotowej sprawie nie jest konieczne opracowanie raportu w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej.</p>
<p>Stanowisko RK nr 19/10/26/2009 z dnia 14 grudnia 2009 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa Agencji Nr 11/2009 z dnia 14 grudnia 2009 r.</p>	<p>„Leczenie inhibitorami TNF-α świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa”</p>	<p>Stanowisko: RK uważa za zasadne zakwalifikowanie programu zdrowotnego: „Leczenie inhibitorami TNF-α świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa” jako świadczenia gwarantowanego, realizowanego w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego NFZ.</p> <p>Uzasadnienie: Wnioskowane świadczenie było już przedmiotem obrad i zostało pozytywnie zaopiniowane przez RK. W świetle zaprezentowanych danych, świadczenie to istotnie poprawia dostęp pacjentów do nowoczesnych terapii w danym schorzeniu.</p>	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie inhibitorami TNF-α świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa” w zakresie programu zdrowotnego, jako świadczenia gwarantowanego, realizowanego zgodnie z warunkami realizacji zaproponowanymi w zleceniu Ministra Zdrowia z 03.11.2009 r.</p> <p>Uzasadnienie: Finansowanie ze środków publicznych przedmiotowego świadczenia istotnie poprawi dostęp pacjentów do nowoczesnych terapii w wymienionym schorzeniu, przy zapewnieniu należytego monitorowania pacjentów i optymalizacji wydatkowania finansowych środków publicznych.</p>
<p>Stanowisko RK nr 39/11/2009 z dnia 25 maja 2009 r.</p>	<p>„Leczenie inhibitorami TNF-α [etanercept, adalimumab] świadczeniobiorców</p>	<p>Zalecenia: RK rekomenduje stosowanie jako terapii inicjującej u chorych z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), adalimumabu lub etanerceptu, w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego.</p>	

	z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa”	<p><u>Uzasadnienie:</u> Analiza efektywności klinicznej, omówiona w stanowisku Rady Konsultacyjnej 14/04/2009 z dnia 16 lutego 2009 r., wskazuje, że inhibitory TNF-α mają podobną efektywność i profil bezpieczeństwa w leczeniu zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa. Analiza minimalizacji kosztów wykazała, że koszt terapii adalimumabem i etanerceptem jest porównywalny i znacząco niższy od terapii infliksymabem. Analiza wrażliwości wykazała stałość tych wyników w szerokich granicach zmienności parametrów wejściowych modelu. Ponieważ różnice w kosztach terapii etanerceptem i adalimumabem są niewielkie, każdy z tych leków mógłby być stosowany w terapii inicjującej u chorych z ZZSK.</p>	
Stanowisko RK nr 14/04/2009 z dnia 16 lutego 2009 r.	finansowanie etanerceptu (Enbrel) , infliksymabu (Remicade) i adalimumabu (Humira) w leczeniu zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa	<p><u>Zalecenia:</u> RK rekomenduje finansowanie ze środków publicznych etanerceptu (Enbrel), infliksymabu (Remicade) i adalimumabu (Humira) w leczeniu zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia, z uwzględnieniem wyboru w terapii inicjującej leku aktualnie najtańszego.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Dostępne dowody naukowe wskazują, że efektywność kliniczna mierzona specyficznymi dla choroby kwestionariuszami oraz profil bezpieczeństwa adalimumabu, etanerceptu i infliksymabu nie różnią się. Pacjenci chorujący na zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK) słabo bądź w ogóle nie reagują na leki modyfikujące przebieg choroby, stąd inhibitory TNF-α praktycznie stanowią terapię drugiego rzutu w tym schorzeniu i wskazane jest finansowanie ich ze środków publicznych. Finansowanie w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego umożliwi monitorowanie leczenia oraz prowadzenie rejestru leczonych pacjentów.</p>	
Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów			
Stanowisko RK nr 8/3/19/2009 z dnia 19 października 2009 r. Rekomendacja Prezesa Agencji nr 1/2009 z dnia 19 października 2009 r.	leczenia łuszczycowego zapalenia stawów przy wykorzystaniu produktów leczniczych etanercept (Enbrel) , adalimumab (Humira) i infliksymab (Remicade) w ramach terapeutycznego	<p><u>Stanowisko:</u> Rada Konsultacyjna rekomenduje zakwalifikowanie leczenia łuszczycowego zapalenia stawów przy wykorzystaniu produktów leczniczych etanercept (Enbrel), adalimumab (Humira) i infliksymab (Remicade) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia jako świadczenia gwarantowanego.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Leki anty TNF alfa wymienione we wniosku mają udowodnioną skuteczność w leczeniu łuszczycowego zapalenia stawów i nie różnią się między sobą poziomem bezpieczeństwa stosowania. Efektywność anty TNF alfa tych leków jest porównywalna w zakresie kryteriów ACR (American College of Rheumatology). Przedstawione przez wnioskodawców analizy ekonomiczne oraz wpływu na budżet oparte zostały na różnych założeniach, co utrudnia jednoznaczne</p>	<p><u>Rekomendacja:</u> Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie „leczenia łuszczycowego zapalenia stawów przy wykorzystaniu produktów leczniczych etanercept (Enbrel®), adalimumab (Humira®) i infliksymab (Remicade) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia”, jako świadczenia gwarantowanego.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Leki anty TNF alfa wymienione we wniosku mają udowodnioną skuteczność w leczeniu łuszczycowego zapalenia stawów i nie różnią się między sobą poziomem bezpieczeństwa stosowania. Efektywność anty-TNF-alfa tych leków jest porównywalna w zakresie kryteriów ACR. Przedstawione przez podmioty odpowiedzialne analizy ekonomiczne oraz wpływu na budżet oparte zostały na różnych założeniach, co utrudnia jednoznaczne określenie</p>

	programu zdrowotnego	określenie poziomu kosztów płatnika publicznego. Koszty terapii są bardzo wysokie, co spowodowane jest głównie wysoką ceną leków. Finansowanie w ramach programu zdrowotnego umożliwi prowadzenie rejestru leczonych pacjentów, monitorowanie kwalifikacji do leczenia oraz efektywności leczenia.	poziomu kosztów płatnika publicznego w odniesieniu do całego programu zdrowotnego. Koszty terapii są bardzo wysokie, co spowodowane jest głównie wysoką ceną leków. Finansowanie w ramach programu zdrowotnego umożliwi prowadzenie rejestru leczonych pacjentów, monitorowanie kwalifikacji do leczenia oraz efektywności leczenia.
--	----------------------	--	--

[Źródło: opracowanie własne AOTMiT]

2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

W tabeli poniżej zebrano wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące leczenia spondyloartropatii osiowej (axSpA).

Tabela 2. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące terapii axSpA

Dokumenty Nr i data wydania		Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 14/2015 z dnia 9 lutego 2015 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa Agencji nr 11/2015 z dnia 9 lutego 2015 r.</p>	<p>w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Cimzia w ramach programu lekowego „Leczenie certolizumabem pacjentów z ciężką, aktywną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) oraz spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD10: M45, M46.8)”</p>	<p><u>Stanowisko:</u> Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Cimzia (certolizumab pegol), roztwór do wstrzykiwań w amp.- strzyk., 200 mg/ml, 2 amp.-strzyk., EAN: 5909990734894, we wskazaniu: w leczeniu chorych z ciężką, aktywną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa oraz spondyloartropatią osiową bez zmian radiograficznych w ramach programu lekowego: „Leczenie certolizumabem pacjentów z ciężką, aktywną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) oraz spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD10: M45, M46.8)”. Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Cimzia (certolizumab pegol) w ramach obecnie finansowanego programu „Leczenie inhibitorami TNF alfa świadczeniobiorców z ciężką aktywną postacią ZZSK” oraz rozszerzenie dotychczas obowiązującego programu o wskazanie spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK lub utworzenie odrębnego programu dla tej grupy chorych, pod warunkiem obniżenia kosztu terapii do poziomu efektywności kosztowej.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Opinia negatywna wynika przede wszystkim z zastrzeżeń dotyczących zakresu i warunków realizacji programu oraz braku efektywności kosztowej. Jedno badanie randomizowane dobrej jakości potwierdza skuteczność certolizumabu w porównaniu z placebo w omawianych wskazaniach w populacji zbliżonej do opisanej w programie lekowym. Brak jest jednak badań klinicznych bezpośrednio porównujących certolizumab z innymi inhibitorami</p>	<p><u>Rekomendacja:</u> Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Cimzia (certolizumab pegol), roztwór do wstrzykiwań, 2 ampułkostrzykawki à 200 mg, EAN 5909990734894, w ramach programu lekowego „Leczenie certolizumabem pacjentów z ciężką, aktywną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) oraz spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD10: M45, M46.8)”.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, wyniki dotyczące skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa terapii oraz porównanie kosztów terapii w populacji chorych z ZZSK stwierdza, że certolizumab pegol jest terapią porównywalną pod względem efektywności klinicznej, ale już mniej porównywalną pod względem kosztów alternatywnych technologii medycznych dostępnych w tym wskazaniu. Jednocześnie dla certolizumabu pegol w populacji chorych z nr-axSpA (ang. <i>Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis</i>), dla których leczenie biologiczne nie jest finansowane ze środków publicznych, wykazano wyższą efektywność kliniczną względem placebo (porównywalny efekt kliniczny względem nierefundowanego adalimumabu), lecz certolizumab nie jest terapią kosztowo efektywną w porównaniu z terapią standardową, która w analizach wnioskodawcy nie została jednoznacznie zdefiniowana. Wobec powyższego, Prezes Agencji rekomenduje ewentualne objęcie refundacją produktu Cimzia (certolizumab pegol) wyłącznie w populacji</p>

		<p>TNF-alfa, a porównania pośrednie wskazują, że skuteczność certolizumabu jest porównywalna z komparatorami. Brak jest podstaw, aby lek był stosowany we wskazaniu ZZSK w ramach odrębnego programu lekowego. Refundacja certolizumabu może zwiększyć możliwości indywidualnego doboru preparatu TNF-alfa dla chorych z ZZSK, dlatego powinien być on stosowany w ramach aktualnie obowiązującego programu, przy założeniu, że koszt leczenia z uwzględnieniem mechanizmu RSS byłby niższy w stosunku do innych inhibitorów TNF-alfa. Należy również zauważyć, że w proponowanym programie zasady stosowania leku odbiegałyby od przyjętych w Polsce wytycznych klinicznych i od warunków obowiązujących w ramach aktualnego programu lekowego dla chorych z ZZSK, a takie zróżnicowanie zasad stosowania inhibitorów TNF-alfa nie znajduje merytorycznego uzasadnienia. Lek nie jest efektywny kosztowo i jest refundowany dotychczas w nielicznych krajach, w większości o wyższym PKB w porównaniu z Polską. Wartościową propozycją we wnioskowanym programie jest objęcie leczeniem grupy chorych na spondyloartropatię osiową (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK, ponieważ w tym wskazaniu nie jest dotychczas refundowany żaden TNF-alfa. Zdaniem Rady należałoby jednak rozszerzyć obecnie obowiązujący program „Leczenie inhibitorami TNF alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią ZZSK” o wskazanie spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK, albo utworzyć odrębny program obejmujący to wskazanie, przy jednoczesnym obniżeniu ceny leku do poziomu efektywności kosztowej.</p>	<p>chorych z nr-axSpA, w ramach nowego bądź obecnie finansowanego programu „Leczenie inhibitorami TNF alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M 45)”. Wobec niepewności oszacowań dotyczących efektu zdrowotnego w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej oraz liczebności populacji, którą objąłby wnioskowany program, wskazują na warunek obniżenia kosztu terapii certolizumabem do kosztu najtańszego inhibitora TNF alfa.</p>
--	--	--	---

[źródło: opracowanie własne AOTMiT]

2.4. Problem zdrowotny

Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

ICD10: M46 – Inne zapalne choroby kręgosłupa

Spondyloartropatia osiowa bez zmian radiologicznych

Definicja jednostek chorobowych/stanu klinicznego

Zapalenia stawów z zajęciem kręgosłupa określane jako **spondyloartropatie (SpA)**, to choroby, w których dochodzi do zapalenia stawów kręgosłupa i tkanek okołokręgosłupowych, stawów obwodowych, przyczepów ścięgniastych oraz zmian zapalnych w wielu innych układach i narządach. W surowicy nie stwierdza się czynnika reumatoidalnego klasy IgM. Często obecny jest antygen HLA-B27.

Kryteria klasyfikacyjne spondyloartropatii osiowej i obwodowej według ASAS

Do spondyloartropatii zalicza się:

- zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK)
- łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS)
- reaktywne zapalenie stawów
- spondyloartropatię młodzieńczą
- zapalenie stawów towarzyszące zapalnym nieswoistym chorobom jelit – chorobie Leśniowskiego-Crohna oraz wrzodziejącemu zapaleniu jelita grubego
- zespół SAPHO¹
- zapalenie stawów związane z ostrym zapaleniem przedniego odcinka błony naczyniowej oka
- spondyloartropatie niezróżnicowane. [Szczeklik 2014]

Tą ostatnią rozpoznaje się u pacjentów z cechami typowymi dla SpA, których jednak nie można zaklasyfikować do żadnego z wyżej wymienionych określonych podtypów.

Odróżnia się postać **osiową SpA (axSpA)**, w której dominują objawy ze strony kręgosłupa (odcinka lędźwiowo-krzyżowego), oraz postać obwodową (**SpA obwodową**), manifestująca się głównie zapaleniem stawów (najczęściej niesymetrycznym) kończyn dolnych, a także stawów krzyżowo-biodrowych (SKB) oraz zapaleniem ścięgien (*enthesitis*) i palców (*dactylitis*). Zapalenie stawów kręgosłupa w przebiegu spondyloartropatii może współistnieć z zapaleniem stawów krzyżowo-biodrowych, wyprzedzić je lub – rzadziej – występować samodzielnie. [Szczeklik 2014]

W ramach spondyloartropatii osiowej wyróżnia się **spondyloartropatię osiową bez zmian radiograficznych (nr-axSpA, ang. Non-radiographic Axial Spondyloarthritis)** oraz zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK), które jest radiograficzną formą SpA. [Madej 2015]

Różnice między ZZSK i nr-axSpA

Zgodnie z wynikami wielu badań pacjenci z ZZSK i nr-axSpA nie różnią się znacznie w wielu aspektach klinicznych. Jednak badania te pokazują także, że różnice istnieją w kilku innych ważnych aspektach. Nie zaobserwowano znaczących różnic w wynikach leczenia raportowanych przez pacjentów, takich jak ocena aktywności choroby w skali BASDAI czy jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia (ang. *Health Related Quality Of Life*, HRQoL). Natomiast różnice między grupami występowały w zakresie zapalenia oraz stopniu zmian radiograficznych, które były większe w przypadku pacjentów z ZZSK. Kolejną istotną różnicą jest większy odsetek kobiet w populacji z nr-axSpA, natomiast w przypadku ZZSK więcej jest mężczyzn z tą chorobą. [Kiltz 2012]

Epidemiologia

Spondyloartropatie zapalne (SpA) to przewlekłe choroby charakteryzujące się zapaleniem stawów o zróżnicowanym obrazie klinicznym, które w populacji ogólnej występują u 0,4–1,9% osób – częściej w krajach północnych niż południowych, co koreluje z obecnością antygeny zgodności tkankowej HLA-B27 w genotypach.

Obecnie wyodrębnia się częściej występującą (50–70% chorych) postać osiową oraz postać obwodową, uwzględnia się także objawy pozastawowe (m.in. zmiany łuszczycowe, zapalenie jelit, błony naczyniowej

¹ Choroba reumatyczna, objawiająca się jako zapalenie kości i stawów towarzyszące krostkowicy dłoni i stóp lub trądzikowi. Nazwa zespołu jest akronimem nazw głównych objawów choroby (*synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis*).

oka). Niektóre obserwacje wskazują na odrębność mechanizmów komórkowych i molekularnych biorących udział w patogenezie tych postaci SpA. [Kontny 2014]

Częstość występowania osiowej spondyloartropatii według nowych kryteriów diagnostycznych spondyloartropatii osiowej w losowo dobranej grupie 816 osób w wieku 18-44 lat z przewlekłym bólem krzyża była oceniana w 101 ośrodkach reumatologicznych w Stanach Zjednoczonych. 514 chorych (63% z przewlekłym bólem krzyża) w tej grupie spełniało kryteria osiowej SpA, co pozwala na określenie, iż stanowi to częstość 0,7% w ogólnej populacji (701 na 100 tysięcy osób). Chorobowość zarówno zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, jak i spondyloartropatii osiowej bez zmian radiologicznych oceniono na 0,35%, tj. 350/100 000 osób. [Strand 2013]

Etiologia i patogeneza

Przyczyna spondyloartropatii nie jest znana. Jak w wielu chorobach reumatycznych, bierze się pod uwagę udział czynników genetycznych i zakażeń.

Za genetycznym podłożem przemawia zbieżność występowania chorób z omawianej grupy z obecnością antygeny HLA-B27, uznanego za marker SpA – szczególnie ZZSK – co łączy się z ich wybitną agregacją rodzinną.

Czynniki zakaźne mogłyby brać udział w zapoczątkowaniu procesu zapalnego w przebiegu SpA za pośrednictwem antygeny **HLA-B27**². Przenikaniu drobnoustrojów do tkanek może sprzyjać zwiększona przepuszczalność błon śluzowych, stwierdzana u chorych na SpA, a także mikrourazy, które powodują zmiany w ścianach naczyń. Mikrourazy uważa się za jeden z czynników mających wpływ na powstawanie zmian zapalnych w obrębie przyczepów ścięgniastych. W przebiegu SpA nie znajduje się bakterii stawowej, z wyjątkiem reaktywnych zapaleń stawów związanych z zakażeniem przez *Chlamydia trachomatis*. Stwierdza się natomiast w ustroju lipopolisacharydy bakteryjne (LPS), cząsteczki DNA pochodzenia bakteryjnego i białka szoku termicznego. LPS mogą aktywować układ sygnałów związany z czynnikiem NF-κB³. Stwierdzono bowiem, że u ludzi receptor błonowy dla LPS (TLR2, ang. *Toll-Like Receptor 2*) powoduje transkrypcję tego czynnika.

Odrębnym zagadnieniem jest przyczyna zwiększonej częstości występowania SpA u chorych na HIV. W tych przypadkach spondyloartropatie mają cięższy przebieg niż u chorych bez zakażenia i są bardziej odporne na leczenie. Opisano przypadki zapalenia stawów i przyczepów ścięgniastych o ciężkim przebiegu u chorych z antygenem HLA-B27, u których nie uzyskano poprawy po stosowaniu leków przeciwzapalnych, natomiast skuteczne okazało się leczenie środkami przeciwwirusowymi. Uważa się, że być może rolę w zaostrzeniu procesu chorobowego w przebiegu SpA u osób zakażonych HIV odgrywa zwiększona ekspozycja na zakażenia bakteryjne w obrębie dróg moczowo-płciowych, a także jelit (u homoseksualistów).

Zależność nasilenia zmian zapalnych w SpA występujących w przebiegu zakażeń HIV jest pośrednim dowodem na to, że istotną rolę w patogenezie omawianej grupy chorób odgrywają limfocyty T CD8+; pomimo supresji limfocytów T CD4+ dochodzi do reaktywnych zapaleń stawów. [Reumatologia Kliniczna 2009]

Obraz kliniczny

Rozpoznanie SpA (czy też ZZSK) rzadko następuje przed wystąpieniem nieodwracalnych zmian w układzie ruchu. W większości przypadków okres pomiędzy pierwszymi objawami choroby a ustaleniem rozpoznania waha się od 5-10 lat. Składa się na to szereg różnych czynników, związanych z podejściem chorego do własnych dolegliwości, czujności diagnostycznej lekarza oraz rodzajem pierwszych objawów choroby. Zwykle pierwsze objawy ZZSK nie przebiegają tak ostro czy dramatycznie jak to widzi się u chorych na toczeń rumieniowaty trzewny czy reumatoidalne zapalenie stawów. Jeśli ZZSK rozpoczyna się od objawów osiowych, tzn. wywodzą się one z kręgosłupa czy dużych stawów jak barkowych czy biodrowych, to mogą być one banalizowane przez chorego. Choroba dotyczy w młodszym wieku przede wszystkim mężczyzn, którzy są mniej skłonni do zasięgnięcia porady u lekarza niż kobiety. Ponadto powszechność bólów krzyża w społeczeństwie sprawia, że ich występowanie nie budzi zaniepokojenia.

² Antygen HLA-B27 należy do klasy I antygenów głównego kompleksu zgodności tkankowej (MHC, ang. *Major Histocompatibility Complex*). Jego funkcja polega na wiązaniu peptydów powstałych w wyniku proteolizy białek w obrębie cytoplazmy komórek prezentujących antygen i prezentacji ich limfocytom T CD8+ które mają odpowiednie receptory. [Reumatologia Kliniczna 2009]

³ NF-κB (ang. *Nuclear Factor Kappa-Light-Chain-Enhancer Of Activated B Cells*) jest kompleksem białkowym działającym jako czynnik transkrypcyjny.

Zwykle dolegliwości nie mają ostrego charakteru. Pojawiają się w godzinach rannych, ale w dalszym ciągu dnia łagodnieją, co jest zgodne z ich naturą. U dużej części chorych nie ma też takich namacalnych objawów jak obrzęk stawów obwodowych, gorączka czy zmniejszenie masy ciała. Pierwsze objawy często mogą być więc traktowane zarówno przez chorego, jak i lekarza jako typowe bóle korzonkowe. W niektórych sytuacjach są wykonywane zdjęcia radiologiczne, ale dotyczyć one mogą odcinka lędźwiowego kręgosłupa i nie obejmują stawów krzyżowo-biodrowych, co sprawia, że negatywny wynik badania uspokaja zarówno chorego, jak i lekarza. Ponadto nawet gdy zdjęcia są ukierunkowane na stawy krzyżowo-biodrowe, to w początkowym okresie ZZSK zmiany zapalne nie dają się jeszcze uwidocznić w badaniu radiologicznym. [Wiland 2012]

Klasyfikacja i diagnostyka

W rozpoznaniu SpA wykorzystuje się **kryteria Amora**, **kryteria diagnostyczne wg European Spondyloarthritis Study Group (ESSG)**, Europejska Grupa Badawcza ds. Spondyloartropatii) z 1991 r. i **kryteria ASAS**. We wczesnym okresie choroby ustalenie jednoznacznego rozpoznania może stwarzać problemy, zwłaszcza gdy choroba rozpoczyna się w wieku młodzieńczym. Młodzieńczą spondyloartropatię (mSpA) – jedną z postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów – można rozpoznać wtedy, gdy choroba zaczyna się przed 16. rokiem życia. [Jeleniewicz 2011] We wczesnej diagnostyce ZZSK nie są przydatne **kryteria nowojorskie** (Tabela 4), które dla ustalenia rozpoznania wymagają występowania zmian radiologicznych.

Tabela 3. Zmodyfikowane klasyfikacyjne kryteria nowojorskie dla rozpoznania zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa [Wiland 2012]

Rozpoznanie
Kryteria kliniczne
Ból i sztywność dolnego odcinka kręgosłupa trwające dłużej niż 3 miesiące, które zmniejszają się pod wpływem ćwiczeń, ale nie pod wpływem odpoczynku.
Ograniczenie zakresu ruchów zarówno w płaszczyźnie strzałkowej, jak i czołowej.
Ograniczenie ruchomości klatki piersiowej (w odniesieniu do wartości należnych dla płci i wieku).
Kryterium radiologiczne: obustronnie obecne zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych przynajmniej 2 stopnia lub niesymetryczne zmiany o typie zapalenia w stopniu 3-4.
Stopniowanie
Pewne rozpoznanie zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa jeśli jest obecne kryterium radiologiczne oraz przynajmniej jedno kryterium kliniczne.
Prawdopodobne rozpoznanie zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa jeśli są obecne wszystkie trzy kryteria kliniczne.
Obecne jest kryterium radiologiczne, ale nie stwierdza się żadnych objawów podmiotowych i przedmiotowych należących do klinicznych kryteriów.

W zmodyfikowanych kryteriach nowojorskich z 1984 r. bardzo dużą uwagę przywiązuje się do występowania zmian radiologicznych. Posługując się nimi nie jest możliwe postawienie rozpoznania u chorych bez zmian radiologicznych w stawach krzyżowo-biodrowych czy u chorych z objawami pozastawowymi, u których nie rozwinęły się jeszcze zmiany osiowe. Stąd już w początku lat 90. podjęto się sformułowania kryteriów klasyfikacyjnych, które pozwoliłyby na ustalenie rozpoznania choroby z kręgu SpA. Były to kryteria klasyfikacyjne Amora oraz kryteria klasyfikacyjne ESSG.

W 1990 r. Amor na podstawie własnych doświadczeń opublikował zestaw 11 kryteriów klinicznych i jedno kryterium radiologiczne, którym przypisał odpowiednią punktację (Tabela 5). Dla rozpoznania SpA przy zsumowaniu, łączna ich wartość punktowa musiała wynosić co najmniej 6. Były one sprawdzane na grupie 1219 chorych na SpA oraz 157 chorych z innymi chorobami reumatycznymi; ocena właściwego rozpoznania SpA była dokonywana przez doświadczonego reumatologa, który wykluczał możliwość prawdopodobnej SpA. Specyficzność kryteriów Amora w tej grupie wynosiła 86,6%, zaś czułość była bliska 90%. Gdy porównywano czułość nowojorskich kryteriów z 1984 r. do kryteriów Amora to wynosiły one odpowiednio 39,6 i 96%. Te różnice były najbardziej widoczne, gdy porównywano czułość tych dwóch metod w SpA trwających krócej i dłużej niż 10 lat. Czułość plasowała się odpowiednio dla krócej trwających SpA na poziomie 25% (w kryteriach nowojorskich) vs 97,% (dla kryteriów Amora), a w długo trwającej SpA odpowiednio 60,2% vs 96,7%. Oczywiście kryteria Amora mają też i swoje ograniczenia, gdyż przykładowo chory z zapaleniem błony naczyniowej oka, ale bez objawów w stawach osiowych czy obwodowych, może

mieć rozpoznaną SpA. W kryteriach Amora nie ma żadnych warunków wstępnych, a decyduje jedynie sumaryczna punktacja. [Wiland 2012]

Tabela 4. Kryteria diagnostyczne seronegatywnych spondyloartropatii (kryteria proponowane przez Amora i wsp. z 1990 roku) [Wiland 2012]

L.p.	Objawy kliniczne obecne lub przebyte	Pkt
1.	Ból okolicy lędźwiowej lub piersiowej występujący w nocy i/lub sztywność poranna tych okolic.	1
2.	Asymetryczne zapalenie stawów.	2
3.	Ból pośladków (jeśli jest naprzemienny).	1(2)
4.	<i>Dactylitis</i> („kielbaskowate” zapalenie palców).	2
5.	Ból pięty lub inna lokalizacja zapalenia przyczepów ścięgnistych.	2
6.	Ostre zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej oka.	2
7.	Niegonokokowe ostre zapalenie cewki moczowej lub szyjki macicy w ciągu miesiąca przed zapaleniem stawów.	1
8.	Ostra biegunka w ciągu miesiąca przed zapaleniem stawów.	1
9.	Łuszczyca lub <i>balanitis</i> lub zapalna choroba jelit.	2
10.	Zmiany radiologiczne. Zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych 2. stopnia, jeśli jest obustronne, lub 3. stopnia, jeśli jest jednostronne.	2
11.	Podłoże genetyczne. Obecność antygenu HLA B27 i/lub występowanie w rodzinie ZZSK, reaktywnego zapalenia stawów, łuszczycy, zapalenia błony naczyniowej oka lub zapalnej choroby jelit.	3
12.	Odpowiedź na leczenie wyrażająca się poprawą w ciągu 48 godzin przyjmowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) lub gwałtowny nawrót bólu po odstawieniu.	2
Aby postawić rozpoznanie sumaryczna liczba punktów musi równać się przynajmniej 6. Czułość oceniana jest na 90%, specyficzność na 86,6%.		

Stąd w 1991 r. ogłoszono inne zestawienie kryteriów wg ESSG, które choć stosuje podobne parametry, to zakłada konieczność obowiązkowych alternatywnych dwóch kryteriów, które powinny być spełnione (Tabela 6). W badaniach przekrojowych wśród 2228 chorych porównywano te dwa zestawy kryteriów klasyfikacyjnych. Wykazano w tym badaniu nieznaczną przewagę kryteriów Amora nad ESSG zarówno pod względem czułości, jak i specyficzności (91,9% vs 87,1% oraz 97,9% vs 96,4%). Kryteria ESSG oprócz warunków wstępnych nie zawierają również tzw. „dobrej odpowiedzi na NLPZ”; natomiast kryteria Amora mogą być bardziej pomocne w rozpoznawaniu SpA, gdyż są oparte na sumowaniu kryteriów. [Wiland 2012]

Tabela 5. Kryteria klasyfikacyjne ESSG dla spondyloartropatii zapalnych [Wiland 2012]

lub	Zapalny ból kręgosłupa (odcinka lędźwiowego, piersiowego lub szyjnego)*
	Zapalenie błony maziowej stawów obwodowych: asymetryczne czy dominujące przede wszystkim w kończynach dolnych*
oraz	jedno lub więcej z niżej wymienionych kryteriów:
	<ul style="list-style-type: none"> – dodatni wywiad rodzinny w kierunku 5 chorób jak w kryteriach Amora, <ul style="list-style-type: none"> – łuszczyca*, – choroba zapalna jelit*, – niegonokokowe ostre zapalenie cewki moczowej lub szyjki macicy lub biegunka w ciągu miesiąca przed zapaleniem stawów, <ul style="list-style-type: none"> – naprzemienny ból pośladków*, – zapalenie przyczepów ścięgnistych*, – zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych uwidocznione w badaniu radiologicznym.
	*odnosi się zarówno do stanu obecnego, jak i przeszłego, ale stwierdzanego przez lekarza.

Należy podkreślić, że omówione wyżej kryteria mają charakter klasyfikacyjny, a nie diagnostyczny. Wiele lat później, na początku XXI wieku, wraz z wprowadzeniem do praktyki klinicznej leków blokujących TNF- α ⁴, a w

⁴ Inhibitory TNF- α to głównie przeciwciała monoklonalne (infliksymab, adalimumab), fragmenty przeciwciał (certolizumab pegol) lub białka fuzyjne (etanercept). Przeciwciała to białka mające zdolność swoistego wiązania antygenu docelowego, co pozwala na jego inaktywację. [Eder 2012]

diagnostyce badania rezonansu magnetycznego, nastąpił kolejny przełom w diagnostyce wczesnych postaci ZZSK, która jest najczęstszą SpA. Rudwaleit i wsp. (w 2004 r.) zaproponowali tzw. „drzewo postępowania diagnostycznego”, które miałyby ułatwić lekarzom ustalenie stopnia prawdopodobieństwa istnienia osiowej spondyloartropatii zapalnej (axSpA) od samego początku choroby.

Warunkiem podstawowym dla podejrzewania u chorego axSpA było występowanie przewlekłego bólu krzyża. W następnym etapie lekarz musi ustalić występowanie innych objawów typowych dla SpA, wymienionych w kryteriach Amora (Tabela 5). Nie zalicza się tutaj oczywiście zapalnego bólu krzyża (pkt 1, bo jest on kryterium wejścia), zamiast ostrej biegunki jest choroba Crohna (pkt 8), nie ma też zmian radiologicznych (pkt 10, bo wtedy rozpoznanie ZZSK jest pewne), a w punkcie 11 uznaje się tylko dodatni wywiad rodzinny (gdyż HLA-B27 pojawia się w kolejnych krokach diagnostycznych). Dodatkowym kryterium, nie wymienionym w punktacji Amora, są przyspieszenie OB lub zwiększone stężenie białka C-reaktywnego. Jeśli spełnione są przynajmniej dodatkowo trzy kryteria wtedy stopień prawdopodobieństwa jest szacowany na poziomie 80-95%. Trzeci etap postępowania należy przeprowadzić, gdy objawów typowych dla spondyloartropatii jest mniej niż 3 lub nie ma ich wcale. Należy wtedy wykonać badania HLA-B27 i jeśli wynik jest dodatni oraz stwierdza się 1-2 kryteria typowe dla SpA, wtedy rozpoznanie jest prawdopodobne (80-90%). Jeśli natomiast u chorego nie było żadnych kryteriów SpA, ale występuje antygen HLA-B27, wtedy rekomendowane jest wykonanie badania przy pomocy rezonansu magnetycznego.

Czwarty etap diagnostyczny polega na badaniu obrazowym za pomocą rezonansu magnetycznego nakierowanym na wykrycie zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych. Jeśli wypadnie ono dodatnio, wtedy stopień prawdopodobieństwa rozpoznania jest na poziomie 80-95%, czyli jest albo bardzo prawdopodobny albo definitywny. Należy podkreślić, że zachodzi to u tych chorych, u których istnieje zapalny ból krzyża, HLA-B27 jest dodatni, ale nie ma typowych zmian radiologicznych, ani innych cech charakterystycznych dla spondyloartropatii zapalnych.

W 2009 r. ASAS (*Assessment of SpondyloArthritis International Society*) opublikowało nowe kryteria klasyfikacyjne dla ustalenia osiowej SpA (Tabela 7). Grupę 649 chorych pochodzących z 25 ośrodków z 16 różnych krajów stanowiły osoby z przewlekłym bólem krzyża trwającym dłużej niż 3 miesiące; przyczyna dolegliwości bólowych była – do momentu zgłoszenia się do reumatologa – niewyjaśniona, zaś początek dolegliwości pojawił się przed 45. rokiem życia. Mogli oni mieć zmiany o charakterze osiowym, ale dopuszczalna też była nieobecność tego rodzaju objawów. Chorzy byli pierwszy raz analizowani dokładnie w gabinecie lekarskim eksperta, należącego do grupy ASAS. Po dokładnym przebadaniu i zebraniu wszystkich danych wymaganych w tej analizie ekspert wydawał opinię, czy chory spełnia w jego przekonaniu kryteria SpA (tak lub nie) oraz na skali od 0 do 10 oceniał stopień swojej pewności, co do postawionego rozpoznania. Następnie porównywano tę ocenę z kryteriami Amora i ESSG. Kryteria SpA spełniało 391 chorych (60,2%), zaś w przypadku 258 chorych (39,8%) nie postawiono takiego rozpoznania. Stopień ufności, co do postawionego rozpoznania wynosił 6 w ponad 95% przypadków, zaś wartość 7 (w skali od 0 do 10) uzyskano w ponad 87%. Czułość i specyficzność dla wymienionych w tabeli 4 kryteriów klasyfikacyjnych wynosiła odpowiednio 82,9% i 84,4%. Praca ta ma istotną wartość nie tylko dlatego, że przyniosła ustalenie nowych kryteriów dopasowanych do zmieniających się możliwości diagnostycznych (w szczególności istotnej roli obrazowania za pomocą rezonansu magnetycznego). Przynosi ona również cenne wskazówki, gdy porównuje się objawy kliniczne i zmiany w badaniach dodatkowych wśród dwóch grup chorych z ustalonym rozpoznaniem SpA lub wykluczonym rozpoznaniem spondyloartropatii zapalnych (nie-SpA).

Tabela 6. Kryteria klasyfikacyjne w osiowej spondyloartropatii (u chorych z bólami krzyża ≥ 3 miesiący i początkiem choroby < 45 . roku życia) [Wiland 2012]

lub	Zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych wykazane w badaniu obrazowym* + ≥ 1 objaw spondyloartropatii wymienionych poniżej**
	HLA-B27 + ≥ 2 objawy spondyloartropatii wymienionych poniżej**
	*Zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych w badaniu obrazowym to: – aktywne (ostre) zapalenie w badaniu rezonansu magnetycznego sugerujące z dużym stopniem prawdopodobieństwa zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych związane ze spondyloartropatią lub – definitywne zmiany o typie zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych, zgodnie ze zmodyfikowanymi kryteriami nowojorskimi.
	**Objawy spondyloartropatii – należą do nich: – zapalny ból krzyża, – zapalenie stawów obwodowych, – zapalenie przyczepów ścięgniastych (pięty),

- zapalenie błony naczyniowej oka,
- „kiefbaskowate” zapalenie palców,
 - łuszczyca,
- choroba Crohna/wrzodzące zapalenie jelita grubego,
 - dobra odpowiedź na NLPZ,
- wywiad rodzinny w kierunku spondyloartropatii,
 - HLA-B27,
- zwiększone stężenie CRP.

Zaprezentowane kryteria obejmują zarówno chorych z już rozpoznaniem ZZSK (prawie 30% ze SpA), jak i tych, u których zmiany radiologiczne jeszcze się nie rozwinęły, czyli chorych czasem określanym jako osoby z tzw. przedradiologiczną SpA. Uznano, że zastosowanie tych kryteriów ułatwi prowadzenie badań randomizowanych nad skutecznością różnych leków, w tym i leków biologicznych we wczesnej fazie choroby oraz ocenę badań obserwacyjnych. Te ostatnie mogłyby przybliżyć odpowiedź na pytanie, w jakim odsetku oraz po jakim czasie może u tych chorych dojść do ewolucji w ZZSK z ewidentnymi zmianami radiologicznymi. Gdy u wielu chorych na tzw. przedradiologiczną SpA stwierdzamy już czynne zapalenie, to analogicznie tak jak to się uważa we wczesnym reumatoidalnym zapaleniu stawów, może u nich istnieć szansa na leczenie przynoszące znacznie lepsze wyniki niż w przypadku istniejących już zmian w stawach krzyżowo-biodrowych. Na zasadzie podobieństwa pojawienie się zmian radiologicznych w stawach krzyżowo-biodrowych można przyrównać do wystąpienia nadżerek w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów.

Kryteria z 2009 r. są przede wszystkim kryteriami klasyfikacyjnymi, choć mogą mieć zastosowanie również jako kryteria diagnostyczne (Tabela 7). Dotyczy to takich sytuacji klinicznych, przy jakich były one walidowane, czyli gdy reumatolog konsultuje chorego podejrzanego o SpA (w tym badaniu było to około 60% szansy). Pozostaje natomiast do rozstrzygnięcia, czy będą one miały duże znaczenie praktyczne, np. w praktyce lekarza rodzinnego, gdzie częstość SpA może się wahać pomiędzy 5 a 10%. W takich sytuacjach należy się mniej sztywnie trzymać tych kryteriów i brać pod uwagę algorytm postępowania Rudwaleita. Nie należy również całkowicie rezygnować w postępowaniu diagnostycznym np. z kryteriów Amora, dopóki nie doczekamy się badań porównawczych na większych grupach. Pamiętaj, wtedy trzeba, aby w punkcie należącym do kryteriów Amora i dotyczącym badania radiologicznego posługiwać się również wynikiem badania rezonansu magnetycznego. [Wiland 2008]

Leczenie farmakologiczne

Leczenie SpA powinno być kompleksowe. Przyjmuje się, że w przypadku SpA osiowej leczenie powinno być takie jak w ZZSK. Zgodnie z zaleceniami ASAS, u chorych na SpA osiową niereagujących na leczenie niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) należy rozważyć zastosowanie inhibitorów czynnika martwicy nowotworu (Tumor Necrosis Factor – TNF). W SpA obwodowej decyzję należy podejmować indywidualnie u każdego pacjenta. W aktywnych przypadkach konieczne wydaje się podanie leków modyfikujących przebieg choroby (LMPCh): najczęściej metotreksatu (MTX), sulfasalazyny, leflunomidu lub cyklosporyny, a przy braku ich skuteczności – inhibitorów TNF. [Stanisławska-Biernat 2012]

- Leki przeciwbólowe – paracetamol i słabe leki opioidowe (np. tramadol) stosuje się, gdy NLPZ są przeciwwskazane, nieskuteczne lub źle tolerowane.
- Glikokortykosteroidy stosuje się tylko miejscowo (wstrzyknięcia do stawów i tkanek okołostawowych objętych procesem zapalnym) oraz w leczeniu zmian ocznych.
- Syntetyczne leki modyfikujące przebieg choroby (LMPCh) – sulfasalazyna i metotreksat nie są skuteczne w postaci osiowej choroby. U chorych z zapaleniem stawów obwodowych można rozważyć zastosowanie sulfasalazyny, jednak należy ją odstawić, jeśli nie uzyska się poprawy w ciągu 4 miesięcy.
- Inhibitory TNF (ang. Tumor Necrosis Factor)⁵. W leczeniu ZZSK zarejestrowane są etanercept, infliksymab, adalimumab, golimumab, certolizumab pegol. Inhibitory TNF są wskazane u chorych z przewlekłym, wybitnie aktywnym procesem zapalnym, utrzymującym się pomimo leczenia konwencjonalnego. Wg ASAS powinny być spełnione następujące kryteria: utrzymująca się ≥ 4 tyg. aktywność choroby w ocenie reumatologa, wskaźnik BASDAI ≥ 4 (0-10) oraz nieskuteczność wcześniejszego leczenia przynajmniej 2 różnymi NLPZ stosowanymi pojedynczo przez łącznie 4 tyg. w maksymalnych zalecanych lub tolerowanych dawkach, chyba że są przeciwwskazane. W axSpA nie ma

⁵ Zainicjowanie programowanej śmierci komórek (apoptozy) może odbywać się m.in. w tzw. szlaku zewnątrzopodnym, w którym kluczową rolę odgrywają interakcje pomiędzy białkami, takimi jak czynnik martwicy nowotworów-alfa (TNF- α). [Eder 2012]

uzasadnienia stosowania syntetycznych LMPCh przed rozpoczęciem terapii inhibitorami TNF ani w jej trakcie.

Nie ma dowodów na różnice w skuteczności różnych inhibitorów TNF, ale jeżeli stwierdza się równoczesne zmiany zapalne w jelitach, należy wziąć je pod uwagę w doborze leku. W razie nieskuteczności jednego inhibitora TNF korzystna może być jego zmiana na inny lek z tej grupy, natomiast nie stosuje się innych leków biologicznych. Efekt leczenia ocenia się najwcześniej po 12 tygodniach [Szczeklik 2014]

Przebieg naturalny i rokowanie

Obraz kliniczny nr-axSpA nie jest jeszcze opisany, ale może być utożsamiany z początkowym stadium ZZSK. Początek choroby jest trudny do uchwycenia, a objawy narastają stopniowo. Zazwyczaj proces zapalny w obrębie stawów krzyżowo-biodrowych widoczny jest na obrazie MRI na kilka lat przed ewentualnym pojawieniem się zmian radiologicznych. Przebieg ZZSK może charakteryzować się występowaniem faz zaostrzeń i remisji, jednak często jest przewlekły i postępujący. Następuje utrata prawidłowych krzywizn kręgosłupa i jego ostateczne usztywnienie, a także częste zmiany w stawach obwodowych, co prowadzi do zmiany postawy ciała i powstawania przykurczy w kończynach. [Stanisławska-Biernat 2012, Sieper 2002]

2.5. Wnioskowana technologia medyczna

2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 7. Charakterystyka wnioskowanych produktów leczniczych

Nazwa, postać farmaceutyczna, rodzaj i wielkość opakowania, EAN13	Enbrel (etanercept) <ul style="list-style-type: none"> • proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 25 mg, EAN: 5909990777938, • roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg, EAN: 5909990618255, • roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 50 mg, EAN: 5909990712755.
Substancja czynna	etanercept
Droga podania	podskórna
Mechanizm działania	Mechanizm działania etanerceptu polega na kompetycyjnym hamowaniu łączenia się TNF z jego powierzchniowymi receptorami komórkowymi TNFR i zapobieganiu w ten sposób zależnej od TNF odpowiedzi komórkowej, co w rezultacie sprawia, że TNF staje się biologicznie nieaktywny. Etanercept może także modulować odpowiedzi biologiczne kontrolowane przez inne cząsteczki (np. cytokiny, cząsteczki adhezyjne lub proteiny), które są indukowane lub regulowane przez TNF.

[ChPL Enbrel]

2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 8. Status rejestracyjny wnioskowanych produktów leczniczych

Procedura rejestracyjna	Centralna
1. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	1. 03/02/2000 r. <ul style="list-style-type: none"> • EAN: 5909990777938 – pozwolenie: EU/1/99/126/003, • EAN: 5909990618255 – pozwolenie: EU/1/99/126/017, • EAN: 5909990712755 – pozwolenie: EU/1/99/126/020.
2. Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu	2. 29/07/2014 r. (decyzja (2014)5498 z 28/07/2014)
Wnioskowane wskazanie	<u>Osiowa spondyloartropatia bez zmian radiologicznych</u> Leczenie dorosłych z ciężką postacią osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia, w tym zwiększonym stężeniem białka C-reaktywnego (ang. <i>C-reactive protein</i> , CRP) i (lub) zmianami w badaniu rezonansu magnetycznego (MRI), którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ).
Dawka i schemat	Leczenie produktem Enbrel powinno być podejmowane i nadzorowane przez lekarza

dawkowania we wnioskowanym wskazaniu	<p>specjalistę, mającego doświadczenie w diagnostyce i terapii reumatoidalnego zapalenia stawów, młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, łuszczycowego zapalenia stawów, zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, osiowej spondyloartropatii <u>bez zmian radiologicznych</u>, łuszczyca zwykłej (plackowatej) lub dziecięcej postaci łuszczyca zwykłej (plackowatej). Pacjenci stosujący lek Enbrel powinni otrzymać Kartę ostrzegawczą dla pacjenta przyjmującego lek.</p> <p>Zalecane dawkowanie polega na podawaniu dwa razy w tygodniu 25 mg produktu Enbrel lub 50 mg raz w tygodniu. Dostępne dane wskazują, że w powyższych wskazaniach (m.in. zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa i osiowa spondyloartropatia bez zmian radiologicznych) odpowiedź kliniczną uzyskuje się zwykle w ciągu 12 tygodni leczenia. Należy starannie rozważyć kontynuowanie terapii u pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie w tym okresie czasu.</p> <p><u>Specjalne grupy pacjentów</u> <i>Zaburzenia czynności nerek i wątroby</i> Nie ma potrzeby dostosowania dawki.</p> <p><i>Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)</i> Nie ma potrzeby modyfikacji dawki. Dawkowanie i sposób podawania produktu są takie same jak u dorosłych w wieku 18–64 lat.</p>
Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego	<p><u>Reumatoidalne zapalenie stawów</u> Enbrel w połączeniu z metotreksatem jest wskazany w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych, o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego, w przypadkach, gdy stosowanie przeciwrheumatycznych leków modyfikujących przebieg choroby, w tym metotreksatu (o ile nie jest przeciwwskazany), jest niewystarczające. Enbrel może być stosowany w monoterapii w przypadku nietolerancji metotreksatu lub gdy dalsze leczenie metotreksatem jest nieodpowiednie. Enbrel jest również wskazany w leczeniu ciężkiego, czynnego i postępującego reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych, nieleczonych wcześniej metotreksatem. Enbrel stosowany pojedynczo lub w połączeniu z metotreksatem powodował spowolnienie postępu związanego z uszkodzeniem struktury stawów, wykazane w badaniu rentgenowskim oraz poprawę sprawności fizycznej.</p> <p><u>Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS)</u> Leczenie wielostawowego zapalenia stawów (z obecnością lub bez obecności czynnika reumatoidalnego) oraz rozwiniętego skąpostawowego zapalenia stawów u dzieci i młodzieży w wieku od 2 lat, w przypadkach niewystarczającej odpowiedzi na metotreksat lub potwierdzonej nietolerancji metotreksatu.</p> <p>Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów u młodzieży w wieku od 12 lat, w przypadkach niewystarczającej odpowiedzi na metotreksat lub potwierdzonej nietolerancji metotreksatu. Leczenie zapalenia stawów na tle zapalenia przyczepów ścięgniastych u młodzieży w wieku od 12 lat w przypadku niewystarczającej odpowiedzi lub potwierdzonej nietolerancji na tradycyjne leczenie. Produkt Enbrel nie był badany u dzieci poniżej 2. roku życia.</p> <p><u>Łuszczycowe zapalenie stawów</u> Leczenie czynnego i postępującego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych w przypadkach, gdy wcześniejsze stosowanie leków przeciwrheumatycznych modyfikujących przebieg choroby, było niewystarczające. Wykazano, że Enbrel powodował poprawę sprawności fizycznej u pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów oraz spowolnienie postępu uszkodzenia stawów obwodowych, potwierdzone w badaniu rentgenowskim u pacjentów z wielostawowym symetrycznym podtypem choroby.</p> <p><u>Zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK)</u> Leczenie dorosłych z ciężkim, czynnym zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa w przypadkach niewystarczającej odpowiedzi na terapię konwencjonalną.</p> <p><u>Łuszczyca zwykła (plackowata)</u> Leczenie dorosłych z łuszczycą zwykłą (plackowatą) o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie odpowiedzieli na leczenie lub mają przeciwwskazania do leczenia, lub wykazują brak tolerancji na inne formy terapii układowej włączając cyklosporynę,</p>

Opis proponowanego programu lekowego

Jako załącznik do wniosku przekazany został uzgodniony program lekowy „Leczenie etanerceptem świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia (ICD-10 M 46)”. Najważniejsze elementy wnioskowanego programu lekowego oraz różnice między nim a wnioskowanym uzgodnionym programem lekowym dla certolizumabu pegol (produkt leczniczy Cimzia) prezentuje tabela poniżej.

Tabela 10. Najważniejsze elementy wnioskowanego programu lekowego oraz porównanie wnioskowanych programów lekowych dla etanerceptu oraz certolizumabu pegol.

Nazwa programu	„Leczenie etanerceptem świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia (ICD-10 M 46)”	„Leczenie certolizumabem pacjentów z ciężką, aktywną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) oraz spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD10: M45, M46.8)”
	wnioskowany program lekowy dla etanerceptu	wnioskowany program lekowy dla certolizumabu pegol
Kryteria włączenia do programu	<p>1) Pacjent jest kwalifikowany do programu przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia.</p> <p>2) Do programu kwalifikuje się pacjentów spełniających wszystkie poniższe kryteria:</p> <p>a) rozpoznanie osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia, w tym zwiększonym stężeniem CRP o charakterystycznymi zmianami w badaniu rezonansu magnetycznego oraz obecnym antygenem HLA B27;</p> <p>b) rozpoznanie ustalone na podstawie kryteriów ASAS;</p> <p>c) udokumentowana podczas dwóch wizyt lekarskich w odstępie przynajmniej 4 tygodni, przy braku zmian leczenia w tym okresie, aktywna i ciężka postać choroby, definiowana jako spełnienie wszystkich 3 niżej wymienionych kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> – wartość ASDAS-CRP – większa lub równa 2.1, – oznaczenie bólu kręgosłupa na wizualnej skali od 0 do 10 cm – nie mniej niż 4 cm, – ogólna ocena stanu choroby (aktywności, ciężkości i dalszej prognozy choroby oraz aktywności zawodowej), dokonana przez lekarza prowadzącego oraz potwierdzona na drugiej wizycie przez innego lekarza doświadczonego w leczeniu chorób z kręgu spondyloartropatii zapalnych, którego wskazał konsultant wojewódzki z dziedziny reumatologii – więcej niż 5 cm na skali od 0 do 10 cm, <p>d) niezadawalająca odpowiedź na co najmniej dwa niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), z których każdy stosowany był w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez pacjenta dawce przez co najmniej 4 tygodnie w monoterapii; aby wykazać, że odpowiedź na tradycyjnie stosowane leki jest niezadawalająca, należy udokumentować nieskuteczność</p> <p>2) Do programu kwalifikuje się:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. pacjentów z ustalonym rozpoznaniem zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) na podstawie zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich lub spondyloartropatii osiowej (SpA) na podstawie kryteriów ASAS u pacjentów bez klasycznych zmian radiograficznych w stawach krzyżowo-biodrowych obserwowanych na zdjęciach RTG (tzw. osiowa spondyloartropatia bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK), ale ze zmianami typowymi w obrazie rezonansu magnetycznego (RM) i obecnym antygenem HLA B27 i 2. Pacjentów z aktywną i ciężką postacią choroby, która musi być udokumentowana dwukrotnie w odstępie przynajmniej 4 tygodni: <ol style="list-style-type: none"> 1) przy dominujących objawach ze strony kręgosłupa mimo stosowania co najmniej dwóch niesteroidowych leków przeciwzapalnych stosowanych kolejno przez co najmniej 4 tygodnie (podawanych w różnym czasie) w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez pacjenta dawce; 2) przy dominujących objawach ze strony stawów obwodowych mimo leczenia syntetycznymi, konwencjonalnymi lekami modyfikującymi przebieg choroby: <ol style="list-style-type: none"> a) sulfasalazyna w dawce 2 g – 3 g na dobę lub maksymalnej tolerowanej dawce lub b) metotreksat 25 mg/tydzień – przez okres minimum 4 miesięcy oraz po niepowodzeniu leczenia co najmniej jednym wstrzyknięciem dostawowym metylprednizolonu. 3) przy zapaleniu ścięgien pomimo stosowania co najmniej dwóch niesteroidowych leków przeciwzapalnych kolejno przez co najmniej 4 tygodnie (podawanych w różnym czasie) w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez pacjenta dawce oraz więcej niż jednokrotnego miejscowego podania metylprednizolonu w postaci o przedłużonym 	

	leczenia objawów stanu zapalnego.	<p>działaniu.</p> <p>lub</p> <p>3. pacjentów wcześniej leczonych w ramach programów lekowych, u których wystąpił brak skuteczności leczenia lub wystąpiły działania niepożądane w trakcie terapii inhibitorem TNF alfa.</p> <p>3) Aktywną postać choroby stwierdza się, gdy spełnione są poniższe kryteria:</p> <ol style="list-style-type: none">1. przy dominujących objawach ze strony kręgosłupa:<ol style="list-style-type: none">1) wartość wskaźnika BASDAI ≥ 4 lub ASDAS $\geq 2,1$;2) ból kręgosłupa ≥ 4 oceniony za pomocą wizualnej skali analogowej VAS;3) ogólna ocena stanu choroby (aktywności, ciężkiej i dalszej prognozy choroby oraz aktywności zawodowej) większa niż 5 cm w skali od 0 do 10 cm;<ol style="list-style-type: none">a) ocena ta powinna być dokonana również przez drugiego lekarza reumatologa doświadczonego w leczeniu inhibitorami TNF-α chorób z kręgu spondyloartropatii zapalnych. Drugiego lekarza reumatologa wyznacza konsultant wojewódzki w dziedzinie reumatologii;b) w ocenie eksperta uwzględnia się:<ul style="list-style-type: none">– obraz kliniczny choroby– czynniki ryzyka szybkiej progresji choroby– wynik badania wskaźników ostrej fazy– wyniki badań obrazowych: szybki postęp zmian radiograficznych lub obraz zapalenia w rezonansie magnetycznym– status aktywności zawodowej– występowanie powikłań narządowych, w tym wtórnej amyloidozy– współistnienie zapalenia przyczepów ścięgniastych, zajęcia narządów wzroku z częstymi zaostrzeniami zapalenia błony naczyniowej, możliwości alternatywnych sposobów leczenia,c) ocena przez lekarza eksperta jest przeprowadzana jednokrotnie po drugim pomiarze BASDAI lub ASDAS;d) zasadność zastosowania leczenia biologicznego jest potwierdzana w dokumentacji medycznej pacjenta przez eksperta, o którym mowa powyżej;4) zwiększenie stężenia CRP w przypadku spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK.2. przy dominujących objawach ze strony stawów obwodowych:<ol style="list-style-type: none">1) liczba obrzękniętych stawów – co najmniej 5 z 66 możliwych – w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 4 tygodni;2) liczba tkliwych stawów – co najmniej 5 z 68 możliwych – w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 4 tygodni;3) ogólna ocena aktywności choroby przez pacjenta określana jako aktywność w dużym lub bardzo dużym stopniu, co odpowiada wartości 4 lub 5 w pięciostopniowej skali Likerta;4) ogólna ocena aktywności choroby przez lekarza określana jako aktywność w dużym lub bardzo dużym stopniu, co odpowiada wartości 4 lub 5 w
--	-----------------------------------	--

	<p>3) Rodzaj zmian i liczba sygnałów koniecznych do stwierdzenia <i>sacroiliitis</i> w obrazie rezonansu magnetycznego:</p> <p>a) Uwidocznienie aktywnych zmian zapalnych w stawach krzyżowo-biodrowych w obrazie RM wg ASAS oraz jednoznaczne uwidocznienie obrzęku szpiku kostnego wykazane w sekwencji prepulsowej typu STIR¹⁰ albo wykazanie w badaniu T1 post Gd, silnie sugerujące SpA i zlokalizowane w typowych miejscach anatomicznych (podchrzęstnie lub w okołostawowym szpiku kostnym),</p> <p>b) Liczba wymaganych sygnałów:</p> <ul style="list-style-type: none">– jeżeli jest tylko jeden sygnał (zmiana) w każdym przekroju sugerujący aktywne zapalenie, zmiana musi być obecna co najmniej w dwóch kolejnych przekrojach;– jeżeli jest więcej niż jeden sygnał w pojedynczym przekroju, jeden przekrój może być wystarczający.	<p>pięciostopniowej skali Likerta;</p> <p>5) ogólna ocena stanu choroby (aktywności, ciężkiej i dalszej prognozy choroby oraz aktywności zawodowej) większa niż 5 cm na skali od 0 do 10 cm; taka ocena jest dokonywana także przez drugiego lekarza reumatologa doświadczonego w leczeniu inhibitorami TNF-α chorób z kręgu spondyloartropatii zapalnych. Drugiego lekarza reumatologa wyznacza konsultant wojewódzki w dziedzinie reumatologii;</p> <p>3. przy dominujących objawach zapalenia ścięgien – ogólna ocena stanu choroby (aktywności, ciężkiej i dalszej prognozy choroby oraz aktywności zawodowej) większa niż 5 cm na skali od 0 do 10 cm; taka ocena jest dokonywana także przez drugiego lekarza reumatologa doświadczonego w leczeniu inhibitorami TNF-α chorób z kręgu spondyloartropatii zapalnych. Drugiego lekarza reumatologa wyznacza konsultant wojewódzki w dziedzinie reumatologii.</p> <p>4) Rodzaj zmian koniecznych do stwierdzenia <i>sacroiliitis</i> w obrazie rezonansu magnetycznego:</p> <ol style="list-style-type: none">1. uwidocznienie aktywnych zmian zapalnych w stawach krzyżowo-biodrowych w obrazie RM wg ASAS;2. jednoznaczne uwidocznienie obrzęku szpiku kostnego wykazane w sekwencji prepulsowej typu STIR lub wykazanie <i>osteitis</i> w badaniu T1 post Gd, silnie sugerujące SpA i zlokalizowane w typowych miejscach anatomicznych (podchrzęstnie lub w okołostawowym szpiku kostnym);3. brak spełnienia kryteriów dodatniego wyniku RM wg ASAS koniecznych do stwierdzenia „<i>sacroiliitis</i>” w obrazie RM następuje w przypadku wykazania:<ol style="list-style-type: none">1. obecności wyłącznie innych zmian zapalnych, takich jak: zapalenie błony maziowej, przyczepów ścięgniastych lub torebki stawowej bez obrzęku szpiku/<i>osteitis</i>,2. wyłącznie zmian strukturalnych, takich jak: złogi tłuszczu, stwardnienie (<i>sclerosis</i>), nadżerki lub ankiloza kostna (prawdopodobnie takie zmiany odzwierciedlają przebyte zapalenie);3. zmian strukturalnych przy braku obrzęku szpiku lub <i>osteitis</i>.4. liczba wymaganych sygnałów:
--	---	--

¹⁰ Sekwencja w badaniu rezonansu magnetycznego. Sekwencja STIR (ang. *Short Tau Inversion Recovery*) pozwala wyłączyć sygnał pochodzący z niektórych tkanek.

	<p>4) Pacjentów z rozpoznaniem ZZSK ustalonym na podstawie zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich kwalifikuje się do programu lekowego „Leczenie inhibitorami TNF alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią ZZSK ICD-10 M45),</p> <p>5) W ramach leczenia ZZSK i SpA nie jest możliwe zastosowanie więcej niż dwóch inhibitorów TNF alfa;</p>	
<p>Badania diagnostyczne wykonywane w ramach programu</p>	<p style="text-align: center;">BADANIA PRZY KWALIFIKACJI:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) oznaczenie antygenu HLA B27 kiedykolwiek w przeszłości; 2) morfologia krwi; 3) płytki krwi (PLT); 4) odczyn Biernackiego (OB); 5) aminotransferaza asparaginianowa (AspAT); 6) aminotransferaza alaninowa (AlAT); 7) stężenie kreatyniny w surowicy; 8) białko C-reaktywne; 9) badanie ogólne moczu; 10) próba tuberkulinowa lub test Quantiferon; 11) obecność antygenu HBs; 12) przeciwciała anti-HCV (w przypadku pozytywnego wyniku – oznaczenie PCR HCV metodą ilościową); 13) obecność antygenu wirusa HIV (HIV Ag/Ab Combo); 14) stężenie elektrolitów w surowicy; 15) RTG klatki piersiowej z opisem (maksymalnie do 3 miesięcy przed kwalifikacją); 16) EKG z opisem; 17) badanie stawów krzyżowo-biodrowych, które potwierdzają rozpoznanie SpA osiowej; 18) rezonans magnetyczny lub tomografia komputerowa stawów krzyżowo-biodrowych – jeżeli wynik RTG stawów krzyżowo-biodrowych jest niejednoznaczny, a objawy kliniczne wskazują na ich zajęcie; u kobiet – badanie ginekologiczne lub mammograficzne lub USG piersi. 	
<p>Kryteria wyłączenia z programu</p>	<ol style="list-style-type: none"> 2) aktywne zakażenie (ostre lub przewlekłe) bakteryjne, wirusowe, grzybicze lub pasożytnicze (szczególnie gruźlica, infekcja wirusem HIV lub przewlekłe zapalenie wątroby typu B); 3) przebyte zakażenie oportunistyczne w ciągu ostatnich 2 miesięcy, tj. półpasiec, aktywna infekcja cytomegalowirusem, <i>Pneumocystis jiroveci (carinii)</i>; 4) infekcje zapalne stawu w ciągu ostatnich 12 miesięcy; 5) zakażenie endoprotezy w ciągu ostatnich 12 miesięcy lub w nieokreślonym czasie, jeśli sztuczny staw nie został wymieniony; 6) ciężka niewydolność krążenia (klasa III lub IV wg NYHA); 7) zespół demielinizacyjny lub objawy przypominające ten zespół; 8) stany przedrakowe, choroby nowotworowe, także rozpoznane i wyleczone w okresie ostatnich 5 lat (z wyjątkiem raka podstawnokomórkowego); 9) inne okoliczności dyskwalifikujące do leczenia inhibitorem TNF alfa – wg decyzji lekarza prowadzącego. 	<p>Przeciwwskazania bezwzględne:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) ciąża i laktacja; <p>W przypadku kobiet wymagana jest zgoda na świadomą kontrolę urodzeń w czasie leczenia i do 5 miesięcy po zastosowaniu ostatniej dawki certolizumabu.</p>

<p>Dawkowanie i sposób podawania</p>	<p>Etanercept należy podawać zgodnie ze wskazaniami i dawkowaniem określonym w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego.</p>	<p>Zgodne z dawkowaniem określonym w Charakterystyce Produktu Leczniczego.</p> <p>U pacjentów z zapaleniem stawów obwodowych równocześnie z certolizumabem podaje się sulfasalazynę w dawce 3 g na dobę lub metotreksat w dawce 25 mg/tydzień. Jeżeli są przeciwwskazania do stosowania certolizumabu łącznie z lekiem modyfikującym przebieg choroby to certolizumab może być zastosowany w monoterapii.</p>
<p>Monitorowanie leczenia</p>	<p style="text-align: center;">MONITOROWANIE LECZENIA:</p> <p>Po każdym kolejnych 12 tygodniach (\pm 14 dni) od pierwszego podania leku należy wykonać następujące badania:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) morfologii krwi z rozmazem; 2) odczyn Biernackiego (OB); 3) białko C-reaktywne (CRP); 4) aminotransferaza asparaginianowa (AspAT); 5) aminotransferaza alaninowa (AlAT); <p>oraz dokonać oceny skuteczności leczenia celem ustalenia, czy została osiągnięta adekwatna odpowiedź na leczenie.</p> <p>oraz pacjent wypełnia kwestionariusz BASDAI oraz lekarz oblicza wartości BASDAI albo ASDAS.</p> <p>Ponadto przeprowadza się:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) wywiad lekarski dotyczący efektów leczenia i możliwych działań niepożądanych; 2) badanie przedmiotowe lekarskie; 3) na podstawie oceny skuteczności i bezpieczeństwa podawanego leku (lekarz) podejmuje decyzję o kontynuowaniu lub wyłączeniu pacjenta z programu. <p style="text-align: center;">MONITOROWANIE PROGRAMU:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 2) uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia; 3) przekazywanie informacji sprawozdawczorozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia. 	
<p>Kryteria zakończenia udziału w programie</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1) nie stwierdzenie uzyskania adekwatnej odpowiedzi na zastosowane leczenie po 12 tygodniach terapii, gdzie adekwatną odpowiedź na leczenie definiujemy jako: <ol style="list-style-type: none"> a) zmniejszenie wartości ASDAS-CRP o 2,0 lub więcej – jeżeli jego wartość wyjściowa była większa niż 3,5 lub b) zmniejszenie wartości ASDAS-CRP o co najmniej 1,1 jednostkę – jeżeli jego wartość wyjściowa była mniejsza lub równa 3,5 lub c) zmniejszenie wartości ASDAS-CRP do wartości mniejszej niż 1,3 2) nie stwierdzenie po 24 tygodniach terapii uzyskania niskiej aktywności choroby, tj. zmniejszenia wartości ASDAS-CRP do wartości mniejszej niż 1,3 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Brak adekwatnej odpowiedzi na leczenie po pierwszych 12 tygodniach leczenia (+/- 14 dni) 2. Brak adekwatnej odpowiedzi na leczenie stwierdzony w trakcie wizyt monitorujących po dwóch kolejnych okresach 12 tygodniowych; 3. Mała aktywność choroby wyrażona wartością BASDAI < 3 lub ASDAS < 1,3, która utrzymuje się nieprzerwanie przez okres 6 miesięcy; 4. Działania niepożądane uniemożliwiające dalsze podawanie leku, takie jak: <ol style="list-style-type: none"> a. Reakcja alergiczna na lek; b. Zakażenie o ciężkim przebiegu; c. Nasilenie objawów niewydolności serca, płuc, nerek i wątroby; d. Pancytopenia i niedokrwistość plastyczna, e. Choroba nowotworowa; 5. Przeciwwskazania bezwzględne, o których mowa o opisie programu.

	<p>3) utrata adekwatnej odpowiedzi na zastosowane leczenie, tj. stwierdzenie zaostrzenia w porównaniu do wyników uzyskanych na poprzedniej wizycie monitorującej,</p> <p>4) osiągnięcie niskiej aktywności choroby, określonej jako wartość ASDAS-CRP < 1,3, która będzie utrzymywała się nieprzerwanie przez okres 12 miesięcy;</p> <p>5) wystąpienie działań niepożądanych, takich jak:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) reakcja alergiczna na lek, b) zakażenie o ciężkim przebiegu, c) objawy niewydolności serca, płuc, nerek i wątroby (niezwiązanych z amyloidozą), d) pancytopenia i niedokrwistość plastyczna, e) stwierdzenie choroby nowotworowej, f) inne okoliczności, wymienione w kryteriach stanowiących przeciwwskazania do udziału w programie. 	<p>ADEKWATNA ODPOWIEDŹ NA LECZENIE:</p> <p>1) zmniejszenie wartości BASDAI \geq 50% w stosunku do wartości sprzed leczenia jeżeli wyjściowy BASDAI był > 6 lub \geq 2 jednostki (skala 0-10) jeżeli wyjściowy był \leq 6, albo</p> <p>2) zmniejszenie ASDAS-CRP o 50% jeżeli wyjściowy był większy niż 3,5 lub \geq 0,1,1 jednostkę jeżeli był \leq 3,5, lub uzyskanie ASDAS-CRP < 1,3.</p>
<p>Czas leczenia w programie</p>	<p>OKREŚLENIE CZASU LECZENIA W PROGRAMIE:</p> <p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia, jednak nie dłużej niż przez 18 miesięcy z zastrzeżeniem ust. 4 pkt 1).</p>	<p>CZAS LECZENIA W PROGRAMIE:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Pacjenci, u których wystąpiła adekwatna odpowiedź na leczenie są leczeni w ramach programu przez 18 miesięcy; 2. Wydłużenie czasu leczenia w programie możliwe jest jedynie po uzyskaniu indywidualnej zgody Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych. 3. Wydłużenie czasu leczenia jest możliwe wyłącznie u pacjentów, u których leczenie zostało wstrzymane w przeszłości i doszło u tych pacjentów do szybkiego nawrotu aktywnego zapalenia.
<p>Kryteria ponownego włączenia do programu</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1) Świadczeniobiorca, u którego zaprzestano podawania leku wymienionego w programie i zastosowanego zgodnie z jego zapisami z powodu uzyskania niskiej aktywności choroby lub remisji i u którego w trakcie badania kontrolnego stwierdzono nawrót choroby (wzrost ASDAS-CRP o co najmniej 1 jednostkę, tak że jego wartość jest większa niż 2,1), jest włączany do programu bez kwalifikacji. Pacjent jest włączany do ponownego leczenia substancją czynną, której zastosowanie wywołało niską aktywność choroby. 2) Do programu może być ponownie włączony pacjent, u którego zaprzestano podawania substancji czynnej wymienionej w programie i zastosowanej zgodnie z jego treścią z powodu wystąpienia działań niepożądanych, które ustąpiły po odstawieniu leku bądź zastosowanym leczeniu. 	<p>Pacjent, u którego zakończono leczenie w ramach programu i u którego w trakcie badania kontrolnego stwierdzono nawrót choroby spełniający kryteria udziału w programie jest włączony do leczenia w ramach programu, bez kwalifikacji.</p> <p>Pacjent jest włączony do ponownego leczenia lekiem, którego zastosowanie wywołało niski poziom aktywności choroby lub remisję.</p>

[źródło: uzgodniony program lekowy dla etanerceptu [AOTMiT-OT-4351-13/2015], uzgodniony program lekowy dla certolizumabu pegol [AOTM-OT-4351-37/2014].

Wnioskowana do objęcia refundacją populacja jest węższa niż populacja objęta wskazaniem rejestracyjnym w Charakterystyce Produktu Leczniczego Enbrel [dorośli chorzy z ciężką postacią osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia, w tym zwiększonym stężeniem białka C-reaktywnego i zmianami w badaniu rezonansu magnetycznego, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)].

3. Ocena analizy klinicznej

3.1. Alternatywne technologie medyczne

3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

W dniach 27-28 kwietnia 2015 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych i rekomendacji organizacji, towarzystw naukowych oraz zagranicznych agencji HTA, dotyczących standardów postępowania w leczeniu spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych (nr-axSpA).

Przeszukano następujące źródła danych:

- bazy bibliograficzne MEDLINE (PubMed) i Embase (dostęp przez Ovid);
- bazę przeglądów systematycznych Cochrane;
- internetowe strony wybranych organizacji zajmujących się HTA i EBM:
 - National Institute for Health and Care Excellence, **NICE** [<http://www.nice.org.uk/>];
 - Scottish Intercollegiate Guidelines Network, **SIGN** [<http://www.sign.ac.uk/>];
 - Haute Autorite de Sante, **HAS** [<http://www.has-sante.fr/>];
 - Scottish Medicines Consortium, **SMC** [www.scottishmedicines.org.uk/];
 - National Guideline Clearinghouse [<http://www.guideline.gov/>];
 - Institute for Clinical Systems Improvements, **ICSI** [https://www.icsi.org/guidelines__more/];
 - National Health and Medical Research Council, **NHMRC** [<http://www.nhmrc.gov.au/>];
 - National Institute for Health Research, **NIHR** [<http://www.nihr.ac.uk/research/>];
 - Agency for Healthcare Research and Quality - Department of Health and Human Services, **AHRQ** [<http://www.ahrq.gov/>];
 - New Zealand Guidelines Group, **NZGG** [<http://www.nzgg.org.nz/>];
 - Alberta Health Services, **AHS** [<http://www.albertahealthservices.ca/>];
 - National Institute for Health Research - Horizon Scanning Centre, **NIHR HSC** [<http://www.hsc.nihr.ac.uk/>];
- internetowe strony wybranych organizacji i towarzystw zajmujących się problemami reumatologicznymi:
 - National Ankylosing Spondylitis Society, **NASS** [<http://nass.co.uk/>];
 - Polskie Towarzystwo Reumatologiczne, **PTR** [<http://www.reumatologia.ptr.net.pl/>];
 - The European League Against Rheumatism, **EULAR** [www.eular.org/];
 - French Society for Rheumatology – Société Française de Rhumatologie, **SFR** [<http://sfr.larhumatologie.fr/>];
 - British Society for Rheumatology, **BRS** [<http://www.rheumatology.org.uk/>];
 - American College of Rheumatology, **ACR** [<http://www.rheumatology.org/>];
 - Spondylitis Association of America, **SAA** [<http://www.spondylitis.org/>];
 - Spondyloarthritis Research and Treatment Network, **SPARTAN** [<http://www.spartangroup.org/>].

W tabeli poniżej zawarto przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych krajowych i zagranicznych do stosowania w praktyce klinicznej w leczeniu pacjentów z nr-axSpA.

Tabela 11. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Międzynarodowe	SPARTAN 2014	<p>Pomimo wykazanej skuteczności inhibitorów TNF-alfa w leczeniu zarówno ZZSK i nr-axSpA, nie są one zatwierdzone w USA do leczenia nr-axSpA (z powodu niespełniania przez tę grupę pacjentów kryteriów zmian radiograficznych). Natomiast w Europie EMA zatwierdziła stosowanie 3 inhibitorów TNF-alfa (etanercept, adalimumab i certolizumab pegol) w leczeniu nr-axSpA.</p> <p>Na spotkaniu Spondyloarthritis Research and Treatment Network / Assessment in SpondyloArthritis international Society w styczniu 2014 r. ekspertom ze Stanów Zjednoczonych i Europy nie udało się dojść do konsensusu.</p>

Stany Zjednoczone	ACR 2015	Aktualnie American College of Rheumatology przygotowuje rekomendację dotyczącą leczenia spondyloartropatii osiowych.
Wielka Brytania	NICE 2015	Aktualnie National Institute for Health and Care Excellence przygotowuje rekomendację (łączy dokumenty TA143 ¹ i TA233 ²), dotyczącą stosowania adalimumabu, certolizumabu pegol, etanerceptu, golimumabu i infliksymabu w ZZSK oraz w nr-axSpA.
Międzynarodowe	ASAS-EULAR 2010	Zalecenia ASAS/EULAR z 2010 r. skupiają się na leczeniu ZZSK, ale uwzględniają także nr-axSpA jako poważny problem. Autorzy rekomendacji powołują się na dane, które potwierdzają skuteczność inhibitorów TNF-alfa we wczesnych stadiach choroby (stwierdzenie <i>sacroiliitis</i> w obrazie rezonansu magnetycznego, ale nie na RTG). Oceniono, iż skuteczność we wczesnym stadium może być nawet wyższa niż w późnym stadium choroby (w wytycznych definiowane jako zmiany widoczne na RTG).
Europa	EULAR 2015	Najnowsze wytyczne EULAR dotyczące spondyloartropatii (z 2015 r.) skupiają się na korzyściach z wykorzystywania technik diagnostyki obrazowej (RTG, USG, MRI, CT, scyntygrafia) w leczeniu SpA.
Kanada	CRA/SPARCC 2014	Według wytycznych CRA/SPARCC inhibitory TNF-alfa są skuteczne w leczeniu osiowej spondyloartropatii. Powołując się na meta-analizę wyników z lat 2005-2009 potwierdziło wysoką skuteczność inhibitorów TNF-alfa oraz ich porównywalną skuteczność w leczeniu ZZSK i nr-axSpA.

TA – *technology appraisal*. **EULAR** – Europejska Liga Antyreumatyczna (The European League Against Rheumatism). **RTG** – zdjęcie rentgenowskie. **CRA** – Canadian Rheumatology Association. **SPARCC** – Spondyloarthritis Research Consortium of Canada.

¹ – *Adalimumab, etanercept and infliximab for ankylosing spondylitis* (TA143)


² – *Golimumab for the treatment of ankylosing spondylitis* (TA233)

[Źródło: opracowanie AOTMiT]

Uwaga AOTMiT: Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP, ang. *Committee on Medicinal Products for Human Use*) Europejskiej Agencji Leków (EMA, ang. *European Medicines Agency*) wydał 26 lutego 2015 r. dokument strategiczny (ang. *concept paper*)¹¹ dotyczący rekomendowanej przez Grupę Roboczą ds. Reumatologii (RIWP, *Rheumatology Immunology Working Party*) aktualizacji wytycznych leczenia pacjentów z ZZSK i nr-axSpA. EMA przewiduje wydanie projektu wytycznych do konsultacji w 2015 r., a implementację w pierwszym kwartale 2016 r. Wytyczne te będą odzwierciedlać najnowsze zmiany w klasyfikacji axSpA oraz sposobach leczenia pacjentów z spondyloartropatią osiową (m.in. ZZSK i nr-axSpA).

Poniżej zebrano informacje odnośnie interwencji stosowanych w terapii chorych na nr-axSpA w opinii ekspertów klinicznych, do których Agencja zwróciła się z prośbą o opinię.

Tabela 12. Przegląd interwencji stosowanych w leczeniu nr-axSpA w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu
Prof. dr hab. n. med. Witold Tlustochowicz – Konsultant Krajowy w dziedzinie reumatologii	„Niesteroidowe leki przeciwzapalne – 70%, leki anty TNF 10%. Pozostali chorzy nie są leczeni. Spośród leków anty TNF stosowane są: infliksymab – najrzadziej, adalimumab i Enbrel po około 40 %, golimumab i certolizumab po około 5%.”
Dr n. med. Bogdan Batko – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie reumatologii	„Lekami pierwszego rzutu w osiowej postaci SpA są niesteroidowe leki przeciwzapalne (95%), w przypadku braku efektu inhibitory TNF alfa.”
Prof. dr hab. n. med. Maria Majdan – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie reumatologii	„W leczeniu „spondyloartropatii (SpA) osiowej bez zmian radiologicznych (nr-axSpA)” stosuje się niesteroidowe leki przeciwzapalne – 80% leczonych; przy zajęciu stawów obwodowych metotreksat 20% i sulfasalazyna 60%.”
	„Brak aktywnego leczenia. 1% chorych z wątpliwymi zmianami radiologicznymi stawów krzyżowo-biodrowych spełniającymi kryteria ZZSK może mieć potwierdzone zmiany w MRI i zakwalifikować się do programu lekowego.”

¹¹ http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/04/WC500185187.pdf [dostęp 30/04/2015 r.]

[REDAKTOWANE]	„Zarejestrowany jest w leczeniu - oprócz etanerceptu certolizumab i adalimumab. Nie znam aktualnie danych liczbowych.”
	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię
Prof. dr hab. n. med. Witold Tlustochowicz – Konsultant Krajowy w dziedzinie reumatologii	„Leki anty TNF (infliksymab, adalimumab, etanercept, certolizumab).”
Dr n. med. Bogdan Batko – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie reumatologii	„Etanercept może częściowo zastąpić stosowanie adalimumabu w ramach programu lekowego dla ZZSK.”
Prof. dr hab. n. med. Maria Majdan – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie reumatologii	„Wnioskowana technologia może częściowo zastąpić leczenie NLPZ zwłaszcza jeżeli zmniejszą się dolegliwości bólowe”.
[REDAKTOWANE]	„Sulfasalazyna, NLPZ, metotreksat.”
[REDAKTOWANE]	„Do tej pory nie było finansowanego leczenia w ramach programu lekowego w tym wskazaniu, z mojej wiedzy wynika, iż w podobnym wskazaniu był aplikowany do rozpatrzenia przez AOTM certolizumab, ale nie ma na razie zatwierzonego programu lekowego w tym wskazaniu.”
	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu
Prof. dr hab. n. med. Witold Tlustochowicz – Konsultant Krajowy w dziedzinie reumatologii	„Nie są mi znane szczegółowe ceny poszczególnych preparatów ze względu na mechanizm pay-backu. Dane są w posiadaniu NFZ. Średnio ceny tych leków w Polsce są o 100% wyższe jak w Europie Zachodniej.”
Dr n. med. Bogdan Batko – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie reumatologii	„Najtańszą opcją terapeutyczną są niesteroidowe leki przeciwzapalne. Długoterminowe stosowanie NLPZ wiąże się jednak z ryzykiem działań niepożądanych ze strony nerek, przewodu pokarmowego oraz układu sercowo-naczyniowego.”
Prof. dr hab. n. med. Maria Majdan – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie reumatologii	„NLPZ, metotreksat, sulfasalazyna.”
[REDAKTOWANE]	„NLPZ”
[REDAKTOWANE]	„Do tej pory nie było finansowanego leczenia w tym wskazaniu.”
	Technologia medyczna uważana za najsukuteczniejszą w danym wskazaniu
Prof. dr hab. n. med. Witold Tlustochowicz – Konsultant Krajowy w dziedzinie reumatologii	„Wszystkie są równoważne pod względem skuteczności i bezpieczeństwa.”
Dr n. med. Bogdan Batko – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie reumatologii	„W przypadku niepowodzenia terapii pierwszoliniowej (NLPZ) postaci nr-axSpA najbardziej efektywne jest zastosowanie inhibitorów TNF alfa, w szczególności u pacjentów z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia. Brak jest bezpośrednich porównań odnośnie poszczególnych preparatów anty-TNF.”
Prof. dr hab. n. med. Maria Majdan – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie reumatologii	„U większości chorych skuteczne są NLPZ; około 20% chorych nie ma poprawy po NLPZ; wtedy jedynie skutecznymi lekami są inhibitory TNF.”
[REDAKTOWANE]	„NLPZ”
[REDAKTOWANE]	„Wszystkie trzy inhibitory TNF zarejestrowane w tym wskazaniu, nie było badań

	"head to head".
	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
Prof. dr hab. n. med. Witold Tlustochowicz – Konsultant Krajowy w dziedzinie reumatologii	„Rekomendowane są leki anty TNF bez wyszczególnienia preparatu. Jedynie u chorych z zapalną chorobą jelit preferowane są przeciwciała, nie jest rekomendowany Enbrel gdyż nie jest przeciwciałem.”
Dr n. med. Bogdan Batko – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie reumatologii	„Zgodnie z aktualnymi wytycznymi ASAS rekomendowane jest leczenie inhibitorem TNF alfa w przypadku niepowodzenia dwóch leków z grupy NLPZ stosowanych łącznie przez okres co najmniej 4 tygodni.”
Prof. dr hab. n. med. Maria Majdan – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie reumatologii	„NLPZ; zarejestrowane inhibitory TNF.”
	„Dwa NLPZ stosowane w maksymalnych dawkach przez okres 2 tygodni każdy, a przy braku ich skuteczności inhibitory TNF alfa.”
	„U wszystkich chorych należy wdrożyć właściwą terapię przynajmniej dwoma lekami z grupy NLPZ w ciągu 4 tygodni w maksymalnie rekomendowanej dawce o ile nie są przeciwwskazane i w postaci osiowej nie jest wymagane wcześniejsze podawanie leków modyfikujących; jeśli choroba jest wtedy nadal aktywna przez okres dłuższy niż 4 tygodnie (BASDAI > 4 ; i jest pozytywna opinia eksperta) wtedy należy włączyć inhibitory TNF.”

[Źródło: stanowiska ekspertów]

3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Jako komparatory dla etanerceptu (ETA) przyjęto placebo (PLC) oraz stosowanie innych leków z grupy TNF- α , które mają zarejestrowane wskazanie w leczeniu nr-axSpA, tj. adalimumabu (ADA) i certolizumabu pegol (CZP). Zestawienie informacji o wyborze komparatora, kluczowe argumenty, którymi wnioskodawca uzasadnił wybór, wraz z komentarzem Agencji przedstawia tabela poniżej.

Tabela 13. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
adalimumab (produkt leczniczy Humira)	<ul style="list-style-type: none"> - Posiadają rejestrację we wskazaniu leczenia spondyloartropatii osiowej bez zmian radiologicznych wskazujących na ZZSK. - Oba leki zostały wybrane jako komparatory dla omawianej interwencji, pomimo, że dla żadnego z nich nie ma w Polsce dedykowanego finansowania w leczeniu nr-axSpA. - Aktualnie stosowanie certolizumabu pegol jest finansowane wyłącznie w ramach programu „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”, natomiast adalimumab (i etanercept) są refundowane w ramach programu lekowego „Leczenie inhibitorami TNF-α świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa”. ZZSK stanowi inną od nr-axSpA postać spondyloartropatii osiowej o podobnym obrazie klinicznym, przy czym formalnie, dla celów specyficznego finansowania obu chorób w ramach dedykowanych programów lekowych, należy je rozpatrywać osobno. 	<p>Wybór zasadny.</p> <p>Inhibitory TNF-alfa: adalimumab, etanercept i certolizumab pegol są zarejestrowane w leczeniu nr-axSpA i refundowane w ramach innych programów lekowych.</p> <p><u>Uwaga AOTMiT:</u> Populacja chorych, którzy mogą przyjmować leki Cimzia i/lub Humira jest szersza niż populacja pacjentów, którzy mogą zostać włączeni do wnioskowanego programu lekowego.</p>
certolizumab pegol (produkt leczniczy Cimzia)		
placebo	Biorąc pod uwagę formalny brak dedykowanego finansowania leków z grupy TNF- α w nr-axSpA, jako komparator dla etanerceptu przyjęto również placebo.	<p>Wybór zasadny.</p> <p>Komparator jest także wykorzystywany do porównań pośrednich pomiędzy technologiami lekowymi.</p>

[źródło: AKL wnioskodawcy]

3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

W analizie klinicznej wnioskodawcy w celu odnalezienia przeglądów systematycznych lub raportów HTA dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa etanerceptu oraz jego komparatorów stosowanych w populacji chorych z nr-axSpA przeszukano następujące bazy danych:

- MEDLINE (*PubMed*) z datą odcięcia 9 października 2014 r.,
- EMBASE (*Biomedical Answers*) z datą odcięcia 9 października 2014 r.,
- *The Cochrane Library* z datą odcięcia 9 października 2014 r.,
- CRD (*Centre for Reviews and Dissemination*) z datą odcięcia 13 października 2014 r.

Przeszukano bazy badań wtórnych na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych zrzeszonych w INAHTA (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*) pod względem badań dotyczących leczenia nr-axSpA etanerceptem. Przeszukano bazy następujących agencji: NICE (*National Institute for Clinical Excellence*, Wielka Brytania), HAS (*Haute Autorité de Santé*, Francja), PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*, Australia), AWMSG (*All Wales Medicines Strategy Group*, Walia), CADTH (*Canadian Expert Drug Advisory Committee*, Kanada) i SMC (*Scottish Medicines Consortium*, Szkocja). W trakcie przeszukiwania zastosowano zawężenie wyszukiwania do 4 języków: polskiego, angielskiego, niemieckiego i francuskiego.

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 1 badanie wtórne dotyczące analizowanego problemu decyzyjnego spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy – **Callhoff 2014**.

Celem badania Callhoff 2014 była analiza skuteczności inhibitorów TNF- α w leczeniu ZZSK i nr-axSpA w porównaniu z placebo (analizę wykonano osobno dla obu typów spondyloartropatii osiowej). Przegląd systematyczny literatury został wykonany przez dwóch niezależnych badaczy. Szukano publikacji w języku angielskim. Szukano wyników badań RCT porównujących stosowanie adalimumabu, certolizumabu pegol, etanerceptu, golimumabu lub infliksymabu (INF) w docelowych wskazaniach w porównaniu z placebo.

Jako pierwszorzędowy punkt końcowy wybrano standaryzowaną różnicę średnich (ang. *Standardised Mean Difference*, SMD) zmian oceny aktywności choroby w skali BASDAI i zmian oceny funkcjonowania w skali BASFI.

W celu weryfikacji przedstawionych przez wnioskodawcę wyników przeglądu, w dniach 4-5 maja 2015 r., w AOTMiT przeprowadzono wyszukiwanie aktualizujące i kontrolne dowodów wtórnych, dotyczących leczenia nr-axSpA. W jego wyniku zidentyfikowano 1 publikację z najnowszymi wynikami badania RAPID-axSpA (Sieper 2015).

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę badań włączonych do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy.

Tabela 14. Opublikowane przeglądy systematyczne, oceniające efektywność kliniczną etanerceptu w leczeniu nr-axSpA.

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p>Callhoff 2014 [Uwzględniono w analizie wnioskodawcy]</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> badanie niezależne (dwóch autorów zgłosiło konflikt interesów)</p>	<p>Cel: Porównanie skuteczności inhibitorów TNF-α i placebo w terapii nr-axSpA i ZZSK. Synteza wyników: meta-analiza Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: wyszukiwanie badań przeprowadzono 20 czerwca 2013 r. i dokonano jego aktualizacji 10 grudnia 2013 r. Przeszukiwane źródła danych: <i>Pubmed</i> oraz <i>Web of Knowledge</i>. Dodatkowo przeszukano referencje odnalezionych doniesień i abstrakty konferencyjne z kongresu EULAR 2013.</p>	<p>Populacja: Dorośli pacjenci z ZZSK i nr-axSpA. Interwencje: adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab i infliksymab Komparatory: placebo Punkty końcowe: BASDAI, BASFI, ASAS40. Metodyka badań: badania RCT z podwójnie ślepą próbą.</p>	<p>Włączone badania: 20 badań pierwotnych (n=3096 pacjentów), w tym 5 badań oceniających stosowanie adalimumabu, certolizumabu pegol, etanerceptu i infliksymabu w nr-axSpA: Haibel 2008 (ADA), Sieper 2013 (ADA), Landewé 2014 (CZP 200 mg i 400 mg), Dougados 2013 (ETA) oraz Barkham 2009 (INF). Kluczowe wyniki: Metaanaliza potwierdziła skuteczność inhibitorów TNF-α w zakresie poprawy oceny aktywności choroby i funkcjonowania pacjentów ze spondyloartropatią osiową bez zmian radiologicznych (i ZZSK). SMD zmiany BASDAI dla badań przeprowadzonych w docelowej populacji wyniósł 0,73 [0,44; 1,01] (co odpowiada w przybliżeniu zmianie 1,1 pkt. w skali 0-10 pkt. NRS), a SMD zmiany BASFI 0,57 [0,29; 0,85] (co odpowiada w przybliżeniu zmianie 1,3 pkt.</p>

			w skali 0-10 pkt. NRS). OR odsetka pacjentów z odpowiedzią ASAS40 po 12 tygodniach badań wyniósł 3,62 [2,45; 5,34] (46% w grupie pacjentów leczonych inhibitorami TNF i 15% w grupach kontrolnych). Nie przeprowadzono analizy porównawczej między poszczególnymi inhibitorami TNF- α . Nie odnotowano ponadto żadnej istotnej różnicy między efektywnością leczenia tą grupą leków pacjentów z ZZSK i nr-axSpA.
--	--	--	---

[źródło: Callhoff 2014]

3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

W analizie klinicznej wnioskodawcy w celu odnalezienia pierwotnych badań klinicznych przeszukano następujące bazy danych:

- MEDLINE (*PubMed*) z datą odcięcia 9 października 2014 r.,
- EMBASE (*Biomedical Answers*) z datą odcięcia 9 października 2014 r.,
- *The Cochrane Library* z datą odcięcia 9 października 2014 r.,
- CRD (*Centre for Reviews and Dissemination*) z datą odcięcia 13 października 2014 r.

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- referencji odnalezionych doniesień pierwotnych,
- wyszukiwarek internetowych.

Dodatkowo przeszukano systemy baz danych pod kątem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA, ang. *Health Technology Assessment*). Przeszukano bazy badań wtórnych na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych zrzeszonych w INAHTA (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*; zebrane w osobnym dokumencie) pod względem badań dotyczących leczenia nr-axSpA etanerceptem. Przeszukano bazy następujących agencji:

- NICE (*National Institute for Clinical Excellence*),
- HAS (*Haute Autorité de Santé*, Francja),
- PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*, Australia),
- AWMSG (*All Wales Medicines Strategy Group*, Walia),
- CADTH (*Canadian Expert Drug Advisory Committee*, Kanada),
- SMC (*Scottish Medicines Consortium*).

Wyszukiwania nie ograniczono do docelowej populacji - chorych na spondyloartropatię osiową bez zmian radiologicznych, ale wyszukiwano również badań w ZZSK i SpA, zakładając, że w badaniach tych może zostać wydzielona docelowa populacja chorych z nr-axSpA.

Poszukiwano badań bezpośrednio porównujących etanercept z wybranymi komparatorami, a w przypadku ich braku – badań umożliwiających porównanie pośrednie. Zidentyfikowano badanie umożliwiające bezpośrednie porównanie etanerceptu z placebo (w zestawieniu etanercept + NLPZ w porównaniu z placebo + NLPZ). Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących etanercept z adalimumabem i certolizumabem pegol, stąd przeprowadzono porównanie pośrednie etanerceptu z tymi lekami za pomocą wspólnego komparatora, tj. placebo.

W procesie wyszukiwania badań korzystano z programu EndNote. Spośród prac zidentyfikowanych w procesie przeszukiwania poszczególnych baz eliminowano powtórzenia oraz prace nie opublikowane w językach: angielskim, francuskim, niemieckim lub polskim. Następnie prace oceniano pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem raportu. Do 9 października 2014 r. (13 października w przypadku bazy *Centre for*

Reviews and Dissemination) zidentyfikowano **66** prac, których pełne teksty oceniono pod względem zgodności z kryteriami kwalifikacji i wykluczenia z właściwej części przeglądu.

Zidentyfikowano badanie umożliwiające bezpośrednie porównanie etanerceptu z placebo (w zestawieniu etanercept + NLPZ w porównaniu z placebo + NLPZ). Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących etanercept z adalimumabem i certolizumabem pegol, stąd przeprowadzono porównanie pośrednie etanerceptu z tymi lekami za pomocą wspólnego komparatora, tj. placebo.

Ostatecznie do analizy klinicznej zakwalifikowano 4 opublikowane randomizowane badania kliniczne (6 publikacji):

- jedno badanie dla etanerceptu w porównaniu z placebo: **Dougados 2014**;
- dwa badania dotyczące adalimumabu w porównaniu z placebo: **ABILITY-1** (opublikowane w badaniach Sieper 2013 i van der Heijde 2014) oraz **Haibel 2008**;
- jedno badanie dla certolizumabu pegol w porównaniu z placebo: **RAPID-axSpA** (opublikowane w Landewe 2014 i Osterhaus 2014).

W ramach przeprowadzonej strategii wyszukiwania nie zidentyfikowano badań pragmatycznych, tj. badań randomizowanych bez określonych protokołem kryteriów włączenia, na podstawie których możliwa byłaby ocena skuteczności praktycznej.

3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Selekcji dokonywano na podstawie predefiniowanych kryteriów włączenia i wykluczenia, zdefiniowanych wg schematu PICOS, które zostały opisane w poniższej tabeli.

Tabela 15. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy dla wskazania leczenia nr-axSpA.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja (P)	dorośli chorzy ze spondyloartropatią osiową bez zmian radiologicznych, z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia, którzy nie wykazali wystarczającej odpowiedzi na niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ).	<ul style="list-style-type: none"> • badania na zdrowych ochotnikach lub w populacji pacjentów z innym wskazaniem (pacjenci niespełniający kryteriów ASAS dla spondyloartropatii osiowej bez zmian radiologicznych) • badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia 	Populacja szersza niż objęta wnioskowym programem lekowym. Wnioskowana populacja zawiera się w populacji uwzględnionej w kryteriach włączenia do analizy.
Subpopulacja (P1)	dorośli chorzy z ciężką postacią osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych, z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia, w tym zwiększonym stężeniem białka C-reaktywnego i zmianami w badaniu rezonansu magnetycznego (MRI), którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ).		
Interwencja (I)	etanercept (Enbrel, Pfizer Limited)	badania porównujące jedynie różne dawki tego samego leku.	Brak uwag.
Komparatory (C)	<ul style="list-style-type: none"> • adalimumab, • certolizumab pegol, • placebo. 		
Punkty końcowe (O)	<p><u>ocena skuteczności:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • odsetek chorych z odpowiedzią ASAS40, • odsetek chorych z odpowiedzią ASAS20, • odsetek chorych z ASDAS ID, • odsetek chorych z odpowiedzią BASDAI 50, • zmiana oceny aktywności choroby w skali ASDAS, • zmiana oceny aktywności choroby w skali BASDAI, <ul style="list-style-type: none"> • zmiana oceny funkcjonowania (sprawności fizycznej) w skali BASFI, • zmiana oceny ruchomości kręgosłupa w skali BASMI, 	<ul style="list-style-type: none"> • badania dotyczące jedynie wyników miar laboratoryjnych 	Brak uwag.

	<ul style="list-style-type: none"> • zmiana stężenia białka C-reaktywnego, • zmiana ogólnej oceny aktywności choroby przez pacjenta, • zmiana w odniesieniu do całkowitego bólu pleców, <ul style="list-style-type: none"> • zmiana poziomu sztywności porannej, • zmiana liczby obrzękniętych stawów, • zmiana liczby bolesnych stawów, • zmiana oceny zapalenia przyczepów ścięgniętych wg MASES, <ul style="list-style-type: none"> • zmiana oceny wg SPARCC zmian zapalnych stawów krzyżowo-biodrowych w badaniu MRI, • zmiana oceny wg SPARCC zmian zapalnych kręgosłupa w badaniu MRI. <p style="text-align: center;"><u>ocena bezpieczeństwa:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane łącznie, • ciężkie zdarzenia niepożądane, <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania badania, <ul style="list-style-type: none"> • zakażenia i ciężkie zakażenia, • pozostałe zdarzenia niepożądane (związane ze zwiększoną aktywnością enzymów wątrobowych). 		
<p style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);">Typ badań (S)</p>	<p>Badania pierwotne, które zostały określone jako:</p> <ul style="list-style-type: none"> • prospektywne, • z randomizacją, • z grupą kontrolną. 	<ul style="list-style-type: none"> • poglądowy i przeglądowy charakter publikacji, • badania opisowe (w tym opisy przypadków lub serii przypadków), • publikacje dostępne jedynie w postaci doniesień konferencyjnych. 	<p style="text-align: center;">Brak uwag.</p>

ASAS – Assessment in Ankylosing Spondylitis; **ASDAS ID** – Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score inactive disease; **BASDAI 50** – 50-procentowa poprawa według wskaźnika **BASDAI** – Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; **ASDAS** – Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; **BASFI** – Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; **BASMI** – Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index; **MASES** – Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score; **NLPZ** – niesteroidowe leki przeciwzapalne; **SPARCC** – Spondyloarthritis Research Consortium of Canada.

[źródło: AKL wnioskodawcy]

Nie zastosowano ograniczeń dotyczących daty publikacji. Wykluczono badania w języku innym niż polski, angielski, niemiecki i francuski.

3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

W czasie selekcji badań pierwotnych odnaleziono 4 randomizowane badania:

- **Dougados 2014** – etanercept w porównaniu z placebo;
- **ABILITY-1** (Sieper 2013, van der Heijde 2014) – adalimumabu w porównaniu z placebo;
- **Haibel 2008** – adalimumabu w porównaniu z placebo;
- **RAPID-axSpA** (Landewe 2014, Osterhaus 2014) – certolizumabu pegol w porównaniu z placebo.

Badanie RAPID-axSpA dla certolizumabu pegol dotyczy chorych z osiową spondyloartropatią i uwzględnia podział na chorych z ZZSK i nr-axSpA, stąd zostało włączone do analizy. Spośród dwóch odnalezionych przez wnioskodawcę publikacji wyników tego badania, w jednej (Osterhaus 2014) przedstawiono wyniki bez uwzględnienia podziału na certolizumab pegol i placebo, stąd analizę przeprowadzono jedynie w oparciu o wyniki publikacji Landewe 2014.

W przypadku badania ABILITY-1 uwzględniono jedynie wyniki z głównej publikacji – Sieper 2013. Pominięto wyniki z publikacji van der Heijde 2014 dotyczące analizy w specyficznych podgrupach chorych bez uwzględnienia podziału na adalimumab i placebo.

Uwaga AOTMiT: Populację docelową dla etanerceptu stosowanego w ramach wnioskowanego programu lekowego stanowią dorośli chorzy z ciężką postacią nr-axSpA, z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia, w tym zwiększonym stężeniem białka C-reaktywnego i charakterystycznymi zmianami w badaniu rezonansu magnetycznego oraz obecnym antygenem HLA-B27, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na dwa niesteroidowe leki przeciwzapalne. Brak jest dedykowanych badań uwzględniających wyłącznie chorych spełniających powyższe kryteria,

dlatego też analizę przeprowadzono w szerszej populacji obejmującej pacjentów, u których występował co najmniej 1 z wymienionych parametrów.

Podstawowym kryterium włączenia do badań: Dougados 2015, ABILITY-1 oraz RAPID-axSpA było spełnienie kryteriów klasyfikacyjnych ASAS dla spondyloartropatii osiowej bez zmian radiologicznych. Jedynie w badaniu Haibel 2008 zastosowano inne kryteria diagnostyczne, ponieważ badanie to przeprowadzono przed opublikowaniem kryteriów ASAS dla nr-axSpA. Do kryteriów klasyfikacji nr-axSpA według ASAS 2010 (kryteria można zastosować u chorych, u których ból krzyża wystąpił przed 45 r.ż. i utrzymuje się ≥ 3 miesiące) należą: **proces zapalny stawów krzyżowo-biodrowych (sacroiliitis) udokumentowany badaniem MRI (lub RTG) oraz** co najmniej 1 inna cecha spondyloartropatii **lub** występowanie antygenu **HLA-B27** **oraz** co najmniej 2 inne cechy SpA. Do innych cech nr-axSpA wymienionych w ASAS 2010 zalicza się:

- ból zapalny pleców;
- zapalenie stawów (obecnie lub w wywiadzie);
- zapalenie przyczepów ścięgniastych w pięcie (obecnie lub w wywiadzie);
- zapalenie błony naczyniowej oka (obecnie lub w wywiadzie);
- zapalenie palców (obecnie lub w wywiadzie);
- łuszczyca skóry (obecnie lub w wywiadzie);
- choroba Leśniowskiego-Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego;
- dobra odpowiedź na NLPZ;
- SpA w wywiadzie rodzinnym;
- **obecność HLA-B27;**
- **podwyższone CRP.**

W badaniu Haibel 2008 pacjentów diagnozowano spośród osób, u których ból pleców pojawił się przed 50. r.ż. i trwał ≥ 3 miesiące. Spełnić należało co najmniej 3 z 6 podanych objawów, w tym co najmniej 2 z 3 pierwszych:

- zapalny ból pleców;
- **obecność antygenu HLA-B27;**
- **aktywny proces zapalny w obrębie kręgosłupa lub stawów krzyżowo-biodrowych widoczny na obrazie MRI;**
- stwierdzona dobra odpowiedź na leczenie NLPZ;
- występowanie (obecnie lub w przeszłości) co najmniej jednego z następujących objawów pozakręgosłupowych: zapalenia błony naczyniowej przedniego odcinka oka, zapalenia stawów obwodowych i zapalenia przyczepów ścięgniastych;
- pozytywny wywiad rodzinny.

Kryteria włączenia do badania Haibel 2008 do celów niniejszej analizy uznano za dostatecznie zbliżone do kryteriów ASAS 2010.

Pacjentów nie analizowano pod względem występowania **ciężkiej postaci choroby** w żadnym z analizowanych badań, a w rekomendacjach nie odnaleziono definicji ciężkiej postaci nr-axSpA. Należy jednak zaznaczyć, że u wszystkich włączonych do analizy pacjentów stwierdzono występowanie aktywnego procesu chorobowego (do kryteriów włączenia do każdego badania zaliczał się wskaźnik BASDAI ≥ 4), a chorzy w poszczególnych badaniach odznaczyli się niską sprawnością fizyczną (dla każdego badania w populacji wyjściowej odnotowano średni wskaźnik oceny funkcjonowania BASFI ≥ 4).

Niewystarczająca odpowiedź na niesteroidowe leki przeciwzapalne była kryterium włączenia we wszystkich analizowanych badaniach (w badaniach ABILITY-1 oraz RAPID-axSpA warunkiem była niewystarczająca odpowiedź na NLPZ lub brak tolerancji na tę grupę leków). W badaniach Dougados 2014 i RAPID-axSpA kryterium włączenia stanowiła niewłaściwa odpowiedź na leczenie co najmniej 2 NLPZ przyjmowanymi osobno przez łączny okres co najmniej 4 tygodni. W badaniu Haibel 2008 oraz ABILITY-1 niewłaściwą odpowiedź na NLPZ zdefiniowano jako oceniony przez badacza brak odpowiedzi na 1 niesteroidowy lek przeciwzapalny, podawany w maksymalnej tolerowanej dawce. Jedynie w badaniu Dougados 2014 jako kryterium włączenia wskazano na konieczność stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych w trakcie trwania badania (100% populacji badanej).

Pomimo powyższych ograniczeń, zdecydowano się w niniejszej analizie uwzględnić wszystkie 4 badania. Należy zaznaczyć, że we wszystkich badaniach jednym z głównych kryteriów diagnostycznych (choć nie koniecznym) było występowanie zmian zapalnych w obrębie kręgosłupa lub stawów krzyżowo-biodrowych widoczne w badaniu MRI, a chorzy ze zwiększonym stężeniem białka C-reaktywnego i (lub) zmianami w badaniu rezonansu magnetycznego i (lub) obecnym antygenem HLA-B27 stanowili większość populacji włączonej do każdego z badań.

Charakterystykę populacji chorych włączonych do poszczególnych badań przedstawiono w Tabeli 16.

Czas trwania faz badań prowadzonych metodą ślepej próby wynosił 12 tygodni, poza badaniem RAPID-axSpA, w którym faza ta trwała 48 tygodni. Należy jednakże zauważyć, że w badaniu RAPID-axSpA chorzy, którzy nie osiągnęli odpowiedzi wg kryteriów ASAS20 w tygodniach 14 i 16 przeszli w tyg. 16 z grupy placebo do grup leczonych aktywnie (przydział losowy do jednej z dwóch grup). Wyniki z badania RAPID-axSpA dotyczące okresu przed zmianą grup i w związku z tym uwzględnione w ramach niniejszej analizy obejmują pierwsze 12 tyg. badania.

W badaniu Dougados 2014 po 12 tyg. fazy właściwej chorzy z grupy etanerceptu i grupy placebo mieli możliwość kontynuacji leczenia w zaplanowanej na 92 tygodnie fazie otwartej, podczas której otrzymywali etanercept w dawce 50 mg/tyg. w połączeniu z NLPZ.

Badania przeprowadzono łącznie w grupie 593 chorych z nr-axSpA (215 chorych w badaniu dotyczącym ETA vs PLC, 147 chorych w badaniu dotyczącym CZP vs PLC i łącznie 231 chorych w badaniach dotyczących ADA vs PLC).

Szczegółowy opis metodologii badań włączonych do przeglądu znajduje się w tabeli poniżej.

Tabela 16. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

ID badania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
Badania dla etanerceptu w populacji nr-axSpA				
Dougados 2014 <u>Źródło finansowania:</u> Pfizer	<p>Rodzaj badania: RCT Grupy: równoległe Opis metody randomizacji: nie Zaślepienie: tak, podwójne. Opis utraty chorych z badania: ETA + NLPZ: 11 pacjentów przerwało badanie (niespełnienie kryteriów ASAS [5], zdarzenia niepożądane [3], inne przyczyny [3]) PLA + NLPZ: 8 pacjentów przerwało badanie (niespełnienie kryteriów ASAS [5], zdarzenia niepożądane [1], inne przyczyny [2]); Skala Jadad: 4/5; Klasyfikacja AOTM: IIa; Wieloośrodkowe, liczba ośrodków: międzynarodowe, wieloośrodkowe – 14 krajów Europy, Azji i Ameryki Płd. Okres leczenia: 12 tygodni (faza z grupą kontrolną placebo)* Typ analizy: mITT (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa). Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i></p>	<p>ETA (etanercept) w dawce 50 mg/1 tyg. + NLPZ vs PLC (placebo)+NLPZ. <u>Liczebność grup (mITT):</u> N= 215 n= 106 (ETA+NLPZ) n= 109 (PLC+NLPZ)</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wiek: ≥18 lat i <50 lat; spełnienie kryteriów ASAS dla axSpA; czas trwania objawów > 3 miesiące i < 5 lat; aktywna postać choroby – wskaźnik BASDAI ≥ 4 w skali VAS od 0 do 10 cm; przewlekły ból pleców i niedostateczna odpowiedź na leczenie dwoma różnymi NLPZ przyjmowanymi osobno przez łączny okres dłuższy niż 4 tygodnie; kuracja NLPZ w stałej, optymalnej tolerowanej dawce przez ≥ 14 dni przed rozpoczęciem badania. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> aktywne zmiany zapalne 3-4 stopnia jednostronne lub ≥ 2 stopnia dwustronne widoczne w obrazie RTG na badaniu wstępnym, odpowiadające zmodyfikowanym kryteriom nowojorskim dla ZZSK; wcześniejsza kuracja lekami biologicznymi (z wyjątkiem leczenia nieswoistego zapalenia jelit do 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania); aktywny lub niedawno przebyty (do 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania) nawrót zapalenia błony naczyniowej oka lub nieswoistego zapalenia jelit; leczenie lekami modyfikującymi przebieg choroby innymi niż metotreksat, sulfasalazyna albo hydroksychlorochina w ciągu 4 tygodni przed rozpoczęciem badania; leczenie prednizonem w dawce > 10 mg/dzień lub równoważnej (albo jeśli nastąpiła zmiana dawki) w ciągu 4 tygodni przed rozpoczęciem badania; dostawowe, dożylnie, domięśniowe lub podskórne leczenie kortykosteroidami w ciągu 	<p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> odsetek chorych, którzy w 12. tygodniu badania spełnili kryteria odpowiedzi ASAS40 zdefiniowane w rekomendacjach EMA z 2005 r. (definicja w tabeli poniżej). <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ASDAS ID (ang. <i>ASDAS inactive disease</i>) - odsetek pacjentów z nieaktywną chorobą (jako zmiana oceny aktywności choroby w skali ASDAS) – ASDAS <1,3; odsetek chorych, którzy spełnili kryteria odpowiedzi ASAS20 (definicja w tabeli poniżej); BASDAI 50 - odsetek chorych, którzy w 12. tygodniu badania osiągnęli 50-procentową poprawę według wskaźnika BASDAI; zmiana oceny aktywności choroby w skali ASDAS (ang. <i>Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score</i>) na podstawie stężenia białka CRP - ASDAS-CRP; BASDAI (0–10-cm VAS); ocena ogólnej aktywności choroby wg pacjenta (0–10 cm VAS); ocena całkowitego bólu pleców (0–10 cm VAS); ocena porannej sztywności (0–10 cm VAS); BASFI (0–10-cm VAS); BASMI (0–10-cm VAS); ocena MASES zapalenia przyczepów ścięgniastych (ang. <i>Maastricht</i>

			4 tygodni przed rozpoczęciem badania.	<p><i>Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score</i>);</p> <ul style="list-style-type: none"> zmiana stężenia białka hsCRP; zmiana oceny wg SPARCC (wskaźnik SPARCC, ang. <i>SpondyloArthritis Research Consortium of Canada</i>) zmian zapalnych kręgosłupa w badaniu MRI w 12 tygodniu; zmiana stanu zapalnego w MRI stawów krzyżowo-biodrowych wg SPARCC w 12 tygodniu; zdarzenia niepożądane.
Badania dla adalimumabu w populacji nr-axSpA				
<p>ABILITY-1</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Abbott Laboratories</p>	<p>Rodzaj badania: RCT III fazy Grupy: równoległe Opis metody randomizacji: randomizacja 1:1, przeprowadzona centralnie za pomocą interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej (IVRS); Zaślepienie: tak, podwójne; Opis utraty chorych z badania: ADA: 4 pacjentów przerwało badanie (zdarzenia niepożądane [1], inne [3]); PLC: 2 pacjentów przerwało badanie (zdarzenia niepożądane [1], inne [1]), do przyczyn innych zaliczono: brak skuteczności, ciężę, naruszenie kryteriów włączenia; Skala Jadad: 4/5; Klasyfikacja AOTM: IIa; Wieloośrodkowe, liczba ośrodków: tak, 37 ośrodków w Australii, Europie i USA; Okres leczenia: 12 tygodni**; Typ analizy: mITT; Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i>.</p>	<p>ADA (adalimumab) w dawce 40 mg podskórnie co tydzień; vs. PLC (placebo);</p> <p><u>Liczebność grup (mITT):</u> N= 185 n= 91 (ADA) n= 94 (PLC)</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat, spełnienie kryteriów ASAS dla axSpA, aktywna choroba rozumiana jako ból kręgosłupa ≥ 4 wg VAS oraz BASDAI ≥ 4, nieadekwatna odpowiedź na ≥ 1 NLPZ, nietolerancja lub przeciwwskazanie do stosowania NLPZ. <p>Dozwolone było jednoczesne przyjmowanie NLPZ, prednizonu (≤ 10 mg/dzień), metotreksatu (≤ 25 mg/tydzień), sulfasalazyny (≤ 3 g/dzień) i/lub hydroksychlorochiny (≤ 40 mg/dzień) lub azatiopryny (≤ 150 mg/dzień) pod warunkiem, że dawka była ustabilizowana przed randomizacją i pozostawała niezmienną przez co najmniej 24 tygodnie po rozpoczęciu badania, chyba że zmiana była konieczna ze względu na zdarzenia niepożądane.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> łuszczyca lub łuszcycowe zapalenie stawów, zapalenie stawów o innej etiologii w historii choroby, wcześniejsze przyjmowanie leków biologicznych. 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> co najmniej 40% poprawa wg ASAS w 12. tygodniu badania, <p><u>Drugorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ASAS20, częściowa remisja, ASAS5/6, BASDAI, BASDAI50, ASDAS, klinicznie istotna poprawa ASDAS, znaczna poprawa ASDAS, choroba nieaktywna wg ASDAS, Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score (MASES), BASMI, jakość życia (kwestionariusz SF-36), Health Assessment Questionnaire modified for Spondyloarthropathies (HAQ-S), wyniki MRI wg SpondyloArthritis Research Consortium of Canada (SPARCC).
	Rodzaj badania: RCT III fazy	ADA (adalimumab) w	Kryteria włączenia:	<u>Pierwszorzędowy:</u>

<p>Haibel 2008</p> <p><u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> Abbot GmbH & Company KG</p>	<p>Grupy: cross-over Opis metody randomizacji: randomizacja 1:1 (niejasny opis) Zaślepienie: tak, podwójne; Opis utraty chorych z badania: wszyscy pacjenci ukończyli badanie; Skala Jadad: 3/5; Klasyfikacja AOTM: IIa; Wieloośrodkowe, liczba ośrodków: tak, 2 ośrodki w Niemczech; Okres leczenia: 12 tygodni; Typ analizy: ITT/mITT; Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority.</i></p>	<p>dawce 40 mg podskórnie tygodni; vs. PLC (placebo); <u>Liczebność grup (ITT/mITT):</u> N= 46 n= 22 (ADA) n= 24 (PLC)</p>	<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat, aktywna choroba rozumiana jako BASDAI ≥ 4, nieadekwatna odpowiedź na leczenie NLPZ. <p>Zabronione było przyjmowanie LMPCh oraz prednizonu w dawce $> 7,5$ mg/dzień w trakcie badania i krócej niż 1 miesiąc przed rozpoczęciem podawania adalimumabu. Stosowanie leków biologicznych należało zakończyć co najmniej 12 tygodni przed rozpoczęciem badania.</p> <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> cięża, choroby współtowarzyszące, pacjenci z nieaktywną gruźlicą musieli rozpocząć leczenie izoniazydem przynajmniej 4 tygodnie przed pierwszym podaniem leku. 	<ul style="list-style-type: none"> co najmniej 40% poprawa wg ASAS w 12. tygodniu badania, <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> BASDAI50, ASAS20, BASFI, BASMI, ocena pacjenta aktywności choroby (Patient's Global Assessment of Disease Activity, PtGADA) wg VAS, ocena lekarza aktywności choroby (Physician's Global Assessment of Disease Activity, PhGADA), częściowa remisja, aktywność choroby, funkcjonowanie fizyczne, jakość życia (SF-36, EQ-5D, Ankylosing Spondylitis Quality of Life), Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score (MASSES), liczba obrzękniętych stawów, CRP.
<p>Badania dla certolizumabu pegol w populacji nr-axSpA oraz ZZSK</p>				
<p>RAPID-axSpA</p> <p><u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> UCB Pharma</p>	<p>Rodzaj badania: RCT III fazy Grupy: równoległe Opis metody randomizacji: randomizacja 1:1:1, przeprowadzona za pomocą interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej (IXRS); Zaślepienie: tak, podwójne; Opis utraty chorych z badania: CZP 200 mg: 6 pacjentów przerwało badanie (zdarzenia niepożądane (2), wycofanie zgody (2), utrata z obserwacji (2)); CZP 400 mg: 9 pacjentów przerwało badanie (zdarzenia niepożądane (3), brak skuteczności (3), naruszenie protokołu (1), wycofanie zgody (1), utrata z obserwacji</p>	<p>CZP (certolizumab pegol) w dawce 200 mg podskórnie co 2 tygodnie (Q2W); vs. CZP (certolizumab pegol) w dawce 400 mg podskórnie co 4 tygodnie (Q4W); vs. PLC (placebo); <u>Liczebność grup (ITT/mITT)***:</u></p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat, przewlekły ból placów ≥ 3 miesięcy, spełnienie kryteriów ASAS dla axSpA, aktywna postać choroby, rozumiana jako BASDAI ≥ 4 oraz ból kręgosłupa ≥ 4 w skali NRS, poziom CRP $\geq 7,9$ mg/L i/lub zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych w obrazie MRI zgodnie z definicją ASAS/OMERACT, nieadekwatna odpowiedź lub nietolerancja ≥ 1 NLPZ stosowanego w najwyższej tolerowanej dawce podczas ≥ 30 dni ciągłej terapii lub nieadekwatna odpowiedź lub nietolerancja ≥ 2 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> odpowiedź na leczenie wg ASAS w 12. tygodniu badania definiowana jako poprawa o $\geq 20\%$ i o ≥ 1 jednostkę na numerycznej skali NRS (0-10) w ≥ 3 z następujących aspektów: Patient's Global Assessment of Disease Activity [PtGADA], ocena bólu, funkcjonowanie wg BASFI, zapalenie rozumiane jako pytanie 5 i 6 w skali BASDAI, oraz brak pogorszenia (pogorszenie o $\geq 20\%$ lub o 1 na skali NRS). <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ASAS20 (20% poprawa wg ASAS) w 24. tygodniu,

	<p>(1)); PLC: 12 pacjentów przerwało badanie (zdarzenia niepożądane (2), brak skuteczności (2), naruszenie protokołu (6), wycofanie zgody (1), utrata z obserwacji (1)) – brak rozdziału pomiędzy chorych z ZZSK i nr-axSpA Skala Jadad: 3/5; Klasyfikacja AOTM: IIa; Wieloośrodkowe, liczba ośrodków: Tak, 83 ośrodki badawcze w Europie, Ameryce Północnej i Ameryce Łacińskiej; Okres leczenia: 24 tygodnie; Typ analizy: ITT/mITT; Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i>.</p>	<p>N= 325 (w tym ZZSK=178, nr-axSpA=147) n= 111 (CZP 200 mg) n= 107 (CZP 400 mg) n= 107 (PLC)</p>	<p>NLPZ stosowanych każdy w ciągu ≥ 2 tygodni. Zgodnie z protokołem badania $\leq 40\%$ pacjentów mogło stosować inhibitor TNFalfa > 3 miesięcy przed rozpoczęciem badania (> 28 dni w przypadku etanerceptu) jeżeli zakończenie leczenia nastąpiło z przyczyn innych niż nieskuteczność terapii.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • przewlekła lub nawracająca infekcja w wywiadzie, • ciężka lub zagrażająca życiu infekcja < 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania, • aktywna choroba lub wysokie ryzyko gruźlicy, zapalenie wątroby typu B/C, HIV, • pacjenci wcześniej przyjmujący CZP lub > 2 leki biologiczne (> 1 inhibitor TNF-α) lub u których stwierdzono nieskuteczność leczenia po zastosowaniu inhibitora TNF-α, • całkowite zeszywnienie kręgosłupa. 	<ul style="list-style-type: none"> • zmiana w stosunku do wartości początkowej wyniku w skali BASFI, BASDAI oraz BASMI w tygodniu 12. i 24., • ASAS40 (poprawa w domenach ASAS o $\geq 40\%$ bez pogorszenia), • ASAS5/6 (poprawa o $\geq 20\%$ w 5 z 6 domen ASAS, w tym w CRP i ruchomości kręgosłupa), • częściowa remisja ASAS (≤ 2 NRS we wszystkich 4 domenach), • BASDAI50.
--	--	--	---	---

* następnie faza otwarta – 92 tygodnie (badanie w toku, opublikowano wyniki z 12 tygodni fazy otwartej);

** następnie faza otwarta – 144 tygodnie (badanie w toku);

*** Wszyscy pacjenci leczeni CZP rozpoczęli leczenie od dawki początkowej (*loading dose*), po czym lek podawano w ustalonych schematach. Pacjenci z grupy placebo, którzy nie osiągnęli ASAS20 w 14 oraz 16 tygodniu leczenia byli obowiązkowo randomizowani do aktywnego leczenia. Na skutek tej zasady (*mandatory escape*) 27 pacjentów zrandomizowano do CZP 200 mg Q2W, a 29 pacjentów do CZP 400 mg Q4W; pacjenci ci przyjmowali dawkę początkową 400 mg CZP w tygodniu 16, 18 i 20.

LMPCh – leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby, w tym na metotreksat.
[opracowanie własne AOTMiT]

Uwaga AOTMiT: Ocena wiarygodności badań klinicznych w skali Jadad dokonana przez autorów analizy wnioskodawcy różniła się od oceny analityków Agencji. W opinii Agencji opis randomizacji „przeprowadzona za pomocą interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej (IXRS)” był wystarczający do dodania punktu (w AKL wnioskodawcy opis taki był uznany za „niejasny”).

Tabela 17. Opis skali i kwestionariuszy stosowanych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Nazwa skali/kwestionariusza (skrót używane w badaniach)	Opis skali/kwestionariusza	Komentarz oceniającego
<p>BASDAI (ang. Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index)</p>	<p>Ocenę aktywności choroby wykonuje się przy użyciu narzędzia BASDAI (<i>Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index</i>). Wskaźnik BASDAI zawiera się w skali od 0 do 10 pkt. Oblicza się go na podstawie odpowiedzi udzielonych na 6 pytań dotyczących uczucia zmęczenia, bólu kręgosłupa, zapalenia stawów obwodowych, zapalenia przyczepów ścięgien i porannej sztywności kręgosłupa w ciągu ostatniego tygodnia. Każde z pytań oceniane jest w oparciu o skalę NRS lub VAS od 0 pkt. (brak) do 10 pkt (bardzo wysokie natężenie).</p> <p>Pytania dla BASDAI: Q 1 Jak ocenilibyś/ocenilibyś ogólny poziom zmęczenia/męczliwości, których doświadczasz? Q 2 Jak ocenilibyś/ocenilibyś ogólne nasilenie bólu w obrębie szyi, pleców i bioder? Q 3 Jak ocenilibyś/ocenilibyś ogólne nasilenie bólu lub obrzęku w stawach innych niż szyja, plecy i biodra? Q 4 Jak ocenilibyś/ocenilibyś ogólny dyskomfort związany z wrażliwością na dotyk lub ucisk któregośkolwiek regionu ciała? Q 5 Jak ocenilibyś/ocenilibyś ogólny poziom sztywności porannej w chwili przebudzenia? Q 6 Jak długo trwa uczucie sztywności porannej od momentu przebudzenia (od 0 do 120 min).</p>	<p>Brak uwag.</p>
<p>BASFI (ang. Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index)</p>	<p>Do oceny funkcjonowania (sprawności fizycznej) wykorzystuje się wskaźnik BASFI (<i>Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index</i>). Indeks BASFI (w skali od 0 do 10 punktów) oblicza się korzystając z 10 pytań odnoszących się do stopnia sprawności przy wykonywaniu określonych czynności. Każdą czynność ocenia się w oparciu o skalę VAS od 0 do 10 (gdzie 0 oznacza pełną aktywność, a 10 – brak możliwości wykonania aktywności).</p> <p>Zadania oceniane w BASFI:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Samodzielne (bez pomocy innej osoby lub sprzętu pomocniczego) założenie skarpet lub rajstop. • Schylenie się do przodu (od pasa) i samodzielne podniesienie długopisu z podłogi. • Samodzielne sięgnięcie do wysoko umieszczonej półki. • Samodzielne wstanie z krzesła pozbawionego podłokietników bez pomocy rąk. • Samodzielne powstanie z pozycji leżącej na plecach bez żadnej pomocy. • Samodzielne (bez podparcia) stanie przez 10 minut bez uczucia dyskomfortu. • Samodzielne wejście po 12-15 stopniach schodków, stawiając jedną nogę na każdym stopniu (bez użycia poręczy lub innych pomocy). • Spoglądanie przez ramię bez konieczności odwracania całego ciała. • Wykonywanie czynności wymagających wysiłku fizycznego (np.: fizjoterapia, uprawianie ćwiczeń gimnastycznych, prac w ogrodzie). • Czynności dnia codziennego w domu i w pracy. <p>Wskaźnik BASFI jest średnią arytmetyczną z wartości wyników wszystkich 10 zadań (pytań).</p>	<p>Brak uwag.</p>

<p>BASMI (ang. Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index)</p>	<p>Ocenę ruchomości kręgosłupa wykonuje się stosując indeks BASMI (<i>Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index</i>). Wskaźnik BASMI oceniany jest w 10-punktowej, liniowej skali, gdzie 0 – nieograniczona ruchomość, a 10 – duże ograniczenie ruchomości. Na ocenę BASMI składają się następujące testy ruchomości kręgosłupa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • odległość tragus-ściana, • skłon do przodu (test Schöbera), • rotacja szyi, • zgięcie boczne kręgosłupa, • odległość międzykostkowa. <p>Wskaźnik BASMI jest średnią arytmetyczną z wartości wyników wszystkich 5 testów.</p>	<p>Brak uwag.</p>
<p>ASAS (ang. Assessment in Ankylosing Spondylitis Working Group)</p>	<p>Kryteria odpowiedzi ASAS składają się z poprawy w co najmniej 3 z 4 poniższych domen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ogólna ocena zdrowia przez pacjenta (w skali VAS lub NRS) w ciągu ostatniego tygodnia; • całkowity ból pleców i nocny ból pleców w ciągu ostatniego tygodnia (domena złożona); • niepełnosprawność funkcjonalna w skali BASFI; • zapalenie kręgosłupa (średnia z 5. i 6. podpunktu indeksu BASDAI). <p>Kryteria odpowiedzi ASAS20 obejmują co najmniej 20-procentową poprawę i przynajmniej 10 mm poprawę w skali VAS (w skali od 0 do 100 mm) dla co najmniej 3 z 4 domen oraz nie większe niż 20% i 10 mm w VAS pogorszenie dla czwartej z domen.</p> <p>Kryteria ASAS40 obejmują co najmniej 40-procentową i przynajmniej 20 mm poprawę w skali VAS dla co najmniej 3 z 4 domen oraz brak pogorszenia w czwartej z nich.</p>	<p>Brak uwag.</p>
<p>ASDAS (ang. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score)</p>	<p>Wskaźnik ASDAS (<i>Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score</i>) zaprojektowany został do mierzenia aktywności ZZSK (lecz można używać go również w przypadku nr-axSpA). Uwzględnia on między innymi poziom stanu zapalnego wyrażony zazwyczaj stężeniem białka CRP we krwi (ASDAS-CRP; rzadziej stosowana jest wersja uwzględniająca OB - ASDAS-OB):</p> $\text{ASDAS} = 0,12 \times \text{ból pleców} + 0,06 \times \text{czas trwania sztywności porannej} + 0,11 \times \text{ocena ogólna aktywności choroby przez pacjenta} + 0,07 \times \text{ból/obrzęk w obrębie stawów obwodowych} + 0,58 \times \text{Ln}(\text{CRP} + 1).$ <p>Wszystkie zmienne w powyższym wzorze poza stężeniem CRP wyrażone są w skali VAS 1-10 cm lub w 10-punktowej skali numerycznej).</p> <p>Ocena w skali ASDAS < 1,3 pkt. oznacza nieaktywną postać choroby – ASDAS ID (ang. <i>ASDAS inactive disease</i>).</p>	<p>Brak uwag.</p>

VAS (ang. *Visual Analogue Scale*) – skala wzrokowo-analogowa; **NRS** (ang. *Numerical Rating Scale*) – skala numeryczna.

[Źródło: opracowane na podstawie AKL wnioskodawcy]

3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Wszystkie włączone do przeglądu badania były wielośrodkowymi kontrolowanymi badaniami klinicznymi z randomizacją (podtyp IIA) według klasyfikacji doniesień naukowych, typu *superiority* (względem placebo), o charakterze międzynarodowym (poza badaniem Haibel 2008, które prowadzone było w Niemczech), przeprowadzonymi metodą podwójnie ślepej próby z późniejszymi fazami otwartymi. Badania te odznaczały się umiarkowanie-wysoką jakością wyrażoną w skali Jadad (0-5 punktów). Jakość wybranych do przeglądu badań oceniono na 4 punkty (badania: Dougados 2014, ABILITY-1) lub 3 punkty (badania: Haibel 2008 i RAPID-axSpA) ze względu na: brak opisów metod zaślepienia, brak lub niewystarczające opisy metod randomizacji pacjentów do poszczególnych grup w badaniach (Haibel 2008) i brak opisu chorych dla subpopulacji nr-axSpA, którzy przerwali leczenie (RAPID-axSpA).

Na 4 włączone badania tylko w badaniu RAPID-axSpA uczestniczyłyby ośrodki z Polski.

Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę:

„Głównym ograniczeniem niniejszej analizy jest **brak badań bezpośrednio porównujących** stosowanie etanerceptu z adalimumabem i certolizumabem pegol (zarejestrowanych w analizowanym wskazaniu) dotyczących docelowej populacji pacjentów, tj. chorych na ciężką postać spondyloartropatii osiowej bez zmian radiologicznych z niedostateczną odpowiedzią na leczenie niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi. W celu przeprowadzenia porównania pośredniego etanerceptu z adalimumabem i certolizumabem pegol przez wspólny komparator (placebo) - wykorzystano metodę Buchera. Należy przy tym zaznaczyć, że pomimo różnic (w przyjętych kryteriach diagnostycznych, obecności zmian w badaniu MRI i podwyższonego CRP oraz przyjmowaniu NLPZ podczas badania), charakterystyki pacjentów włączonych do badań są do siebie zbliżone (Tabela 19) i nie wykluczają możliwości takiego porównania.

Nie zidentyfikowano innych (niż włączone badanie) opublikowanych w formie pełnotekstowej dowodów naukowych dotyczących stosowania etanerceptu w wyżej wymienionym wskazaniu, co w kontekście niedawnej rejestracji analizowanego leku przez EMA (dnia 26 czerwca 2014 r.) jest zgodne z przewidywaniami.

Za ograniczenie analizy można przyjąć niedużą liczebność chorych we włączonych do analizy badaniach klinicznych. Badania przeprowadzono łącznie w grupie 593 chorych z nr-axSpA: 215 chorych w badaniu dotyczącym etanerceptu w porównaniu z placebo, 147 chorych w badaniu dotyczącym certolizumabu pegol w porównaniu z placebo i łącznie 231 chorych w badaniach dotyczących adalimumabu w porównaniu z placebo.

W badaniu RAPID-axSpA, w którym ocena docelowej populacji chorych stanowiła jedynie ocenę dodatkową (i obejmowała jedynie główne punkty końcowe; Nie przeprowadzono również oceny bezpieczeństwa, ponieważ nie raportowano zdarzeń niepożądanych w populacji docelowej), liczebność wszystkich grup pacjentów z nr-axSpA (46 osób w grupie certolizumabu pegol 200 mg, 51 osób w grupie certolizumabu pegol 400 mg i 50 osób w grupie placebo) była niższa niż wynikająca z uzasadnienia liczebności próby (105 osób w każdej grupie). Również w badaniu Haibel 2008 liczba chorych w grupie adalimumabu (N=22) była mniejsza od liczebności wymaganej (23 osoby).

Mała liczebność próby powoduje, że porównanie z certolizumabem pegol, gdzie dostępne jest tylko jedno badanie kliniczne, powinno być interpretowane szczególnie ostrożnie.

Ograniczenie siły przedstawionych dowodów może stanowić krótki czas trwania faz właściwych (prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby) w poszczególnych badaniach. Trwały one po 12 tygodni w badaniach: Dougados 2014, ABILITY-1 i Haibel 2008 oraz 24 tygodnie w badaniu RAPID-axSpA. Z powodu przejścia chorych po 12 tyg. w badaniach: Dougados 2014, ABILITY-1 i Haibel 2008 oraz po 16 tyg. w badaniu RAPID-axSpA z grupy leczonych placebo do grup leczonych aktywnie wyniki w niniejszej analizie dla wszystkich analizowanych badań dotyczą okresu 12 pierwszych tygodni leczenia.

Pewnego rodzaju ograniczeniem może być fakt, że **nie wszyscy chorzy w badaniach spełniali zawarty w definicji populacji docelowej warunek dotyczący istnienia zmian zapalnych w badaniu MRI i podwyższonego stężenia CRP**. Populację docelową dla etanerceptu w analizowanym wniosku stanowią dorośli chorzy z ciężką postacią osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych, z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia, w tym zwiększonym stężeniem białka C-reaktywnego i zmianami w badaniu MRI oraz, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na NLPZ. Wszyscy chorzy włączeni do badań: Dougados 2014, ABILITY-1 oraz RAPID-axSpA spełniali obecnie stosowane kryteria klasyfikacyjne do spondyloartropatii osiowej wg ASAS 2010. W badaniu Haibel 2008 przyjęte kryteria diagnostyczne różniły się w niewielkim stopniu od kryteriów ASAS 2010.

W badaniach nie przeprowadzono analizy w subpopulacji chorych ze zwiększonym stężeniem białka C-reaktywnego i zmianami w badaniu MRI jednocześnie. W badaniu Dougados 2014 oraz ABILITY-1 dostępne były wyniki dla pierwszorzędnego punktu końcowego, tj. odpowiedzi ASAS40, w subpopulacjach chorych ze zwiększonym i normalnym stężeniem białka C-reaktywnego oraz subpopulacjach chorych ze zmianami i bez zmian w badaniu MRI osobno, przy czym należy podkreślić, że były to analizy *post hoc*. Brak tak szczegółowych danych w badaniu RAPID-axSpA uniemożliwił przeprowadzenie porównań pośrednich pomiędzy etanerceptem i certolizumabem pegol w wymienionych podgrupach pacjentów.

Należy zauważyć, że chorzy w poszczególnych badaniach różnili się pod względem jednoczesnego przyjmowania NLPZ. W badaniu Dougados 2014 poza etanerceptem lub placebo wszyscy pacjenci otrzymywali niesteroidowe leki przeciwzapalne (jako kontynuację co najmniej 14-dniowego leczenia objawowego z użyciem tych środków), podczas gdy w badaniu ABILITY-1 udział pacjentów przyjmujących

NLPZ wynosił 79%, a w badaniu RAPID-axSpA odsetek ten wynosił 84%. Brak jest danych dotyczących stosowania NLPZ przez chorych w badaniu Haibel 2008.

Między badaniami występowały różnice w definicji kryteriów ASAS. W badaniu Haibel 2008 i w pierwszorzędnym punkcie końcowym w badaniu Dougados 2014 uwzględniono definicję wg EMA 2005, a w badaniach ABILITY-1 i RAPID-axSpA oraz w pozostałych punktach końcowych badania Dougados 2014 – definicję wg EMA 2009. W zakres kryteriów odpowiedzi ASAS20 i ASAS40 wg EMA 2005 wchodzi domena złożona z całkowitego i nocnego bólu pleców, a w ASAS20 i ASAS40 wg EMA 2009 domenę tę stanowi jedynie ocena całkowitego bólu pleców.

W ramach porównania skuteczności i bezpieczeństwa etanerceptu z adalimumabem wykorzystano wyniki badania Dougados 2014 dla etanerceptu w porównaniu z placebo i wyniki metaanalizy badań ABILITY-1 i Haibel 2008 dla adalimumabu w porównaniu z placebo. Metaanalizy wyników badań ABILITY-1 i Haibel 2008 nie przeprowadzono w dwóch przypadkach: 1) dla odsetka chorych z ASDAS ID, tj. nieaktywną postacią choroby, ze względu na brak analizy tego punktu końcowego w badaniu Haibel 2008 oraz 2) dla odsetka chorych z odpowiedzią ASAS40 ze względu na różnice w definicjach tego punktu końcowego w badaniach. W przypadku oceny odsetka chorych z odpowiedzią ASAS20 postanowiono zmetaanalizować wyniki badania Haibel 2008 i ABILITY-1 pomimo opisanej powyżej różnicy w definicjach i porównać pośrednio z wynikami badania Dougados 2014.

W przypadku porównania etanerceptu z adalimumabem w analizie nie uwzględniono ciągłych punktów końcowych ze względu na brak wystarczających danych do przeprowadzenia takiej analizy w badaniach dla adalimumabu – ABILITY-1 i Haibel 2008 (w badaniach tych podano jedynie średnią zmianę dla parametrów ciągłych).

W przypadku porównania etanerceptu z certolizumabem pegol uwzględniono punkty końcowe analizowane w obu badaniach (tj. w badaniu Dougados 2014 i w badaniu RAPID-axSpA dla docelowej populacji chorych). W związku z tym w analizie nie przeprowadzono porównania zmiany stężenia białka C-reaktywnego ze względu na brak wyników dla tego punktu końcowego w badaniu RAPID-axSpA.

Analizę bezpieczeństwa etanerceptu w porównaniu z adalimumabem przeprowadzono w odniesieniu do punktów końcowych oceny bezpieczeństwa analizowanych w badaniu Dougados 2014 i w badaniach ABILITY-1 i Haibel 2008, tj. zdarzeń niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie badania.

Ze względu na brak opublikowanych wyników dotyczących bezpieczeństwa stosowania certolizumabu pegol u chorych z nr-axSpA (dostępne dane dotyczyły populacji pacjentów ze spondyloartropatią osiową bez zmian radiologicznych i zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa łącznie) niemożliwe było wykonanie analizy bezpieczeństwa etanerceptu w porównaniu z certolizumabem pegol.”

Ograniczenia wskazane przez analityków Agencji:

- populacja przedstawiona w analizie wnioskodawcy nie odpowiada w pełni populacji zgodnej z uzgodnionym programem lekowym – brak jest uwzględnienia jednego z kryteriów włączenia do programu lekowego – obecności antygeny HLA-B27 jako obiektywnego objawu przedmiotowego zapalenia przy nr-axSpA;
- ograniczenia metodyki: w części badań niedokładny opis lub brak opisu randomizacji oraz brak opisu metody zaślepienia we wszystkich badaniach.

3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

Synteza wyników w analizie efektywności klinicznej przedłożonej przez wnioskodawcę jest przejrzysta i czytelna. Dane dla wszystkich analizowanych punktów końcowych zaprezentowano w formie tabelarycznej oraz opisowej.

Analizowane dane dotyczące miar efektywności były zmiennymi dychotomicznymi. Jako miarę przewagi jednej terapii nad drugą wykorzystano miary względne w postaci ryzyka względnego (ang. *Relative Risk*, **RR**) oraz miary bezwzględne, takie jak różnica ryzyka (ang. *Risk Difference*, **RD**). Dodatkowo siłę interwencji przedstawiono w postaci liczby chorych, których należy leczyć, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu albo uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny w określonym czasie (ang. *Number Needed To Treat*, **NNT**), lub uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny (ang. *Number Needed To Harm*, **NNH**). Dla parametrów NNT i NNH podano w

indeksie dolnym horyzont czasowy obserwacji. Dla zmiennych ciągłych różnicę oceniono z wykorzystaniem średniej różnicy (ang. *Mean Difference*, **MD**).

Dodatkowe obliczenia statystyczne wykonywano przy pomocy Microsoft Excel 2010. Metaanalizy oraz wykresy *forest plot* wygenerowano w programie RevMan wersja 5.3.

W celu porównania pośredniego etanerceptu z adalimumabem i etanerceptu z certolizumabem pegol wykorzystano metodę Buchera.

3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

Ocenę skuteczności przedstawiono na podstawie 4 randomizowanych badań klinicznych oceniających stosowanie inhibitorów TNF- α w porównaniu z placebo po nieskuteczności NLPZ u chorych ze spondyloartropatią osiową bez zmian radiologicznych.

Ze względu na brak możliwości bezpośredniego porównania etanerceptu z adalimumabem i certolizumabem pegol w analizowanej populacji (brak opublikowanych badań *head-to-head*), w niniejszej analizie przedstawiono wyniki porównania pośredniego na podstawie badania Dougados 2014 (etanercept w porównaniu z placebo) oraz badań ABILITY-1 i Haibel 2008 (adalimumab w porównaniu z placebo) oraz badania RAPID-axSpA (certolizumab pegol w porównaniu z placebo). W celu przeprowadzenia porównania pośredniego etanerceptu z adalimumabem i certolizumabem pegol przez wspólny komparator (placebo) wykorzystano metodę Buchera.

Oceniane punkty końcowe

W badaniu **Dougados 2014** pierwszorzędowy punkt końcowy stanowił odsetek chorych, którzy w 12. tygodniu badania spełnili kryteria odpowiedzi ASAS40 z uwzględnieniem definicji domeny bólu jako całkowitego i nocnego bólu pleców (wg zaleceń Europejskiej Agencji Leków dotyczących badań klinicznych w ZZSK z 2005 roku), podczas gdy inne punkty końcowe dotyczące kryteriów odpowiedzi ASAS uwzględniały jedynie całkowity ból pleców zgodnie z nowszymi zaleceniami Europejskiej Agencji Leków z 2009 r.

W badaniach **ABILITY-1 i Haibel 2008** pierwszorzędowy punkt końcowy również stanowił odsetek chorych, którzy w 12. tygodniu badania spełnili kryteria odpowiedzi ASAS40. W przypadku badania ABILITY-1 domena oceny bólu w ramach tego punktu końcowego zdefiniowana została jako całkowity ból pleców, podczas gdy w badaniu Haibel 2008 dotyczyła całkowitego i nocnego bólu pleców (brak jednoznacznego stwierdzenia w badaniu, jednakże ze względu na rok badania należy założyć, że stosowana była ta definicja). W związku z tym wyniki dla odsetka chorych z odpowiedzią ASAS40 przedstawiono osobno dla porównania pośredniego z uwzględnieniem wyników badania ABILITY-1 i Haibel 2008. W przypadku oceny odsetka chorych z odpowiedzią ASAS20 postanowiono metaanalizować wyniki badania Haibel 2008 i ABILITY-1 i porównać pośrednio z wynikami badania Dougados 2014, pomimo iż w badaniu Haibel 2008 zdefiniowano odmiennie domenę dotyczącą oceny bólu (ograniczenie analizy). W przypadku porównania etanerceptu z adalimumabem w analizie nie uwzględniono porównania w odniesieniu do ciągłych punktów końcowych ze względu na brak wystarczających danych do przeprowadzenia takiej analizy w badaniach włączonych dla adalimumabu (podano jedynie średnią zmianę dla parametrów ciągłych).

Z kolei w badaniu **RAPID-axSpA** pierwszorzędowy punkt końcowy stanowił odsetek chorych, którzy w 12. tygodniu badania spełnili kryteria odpowiedzi ASAS20.

Okres obserwacji

W badaniu **Dougados 2014** po 12-tygodniowej fazie przeprowadzonej metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną placebo chorzy z grupy placebo przechodzili do grupy leczonej etanerceptem w ramach przedłużonej fazy otwartej trwającej 92 tygodnie, stąd w analizie uwzględniono wyniki po pierwszych 12 tyg. badania, a w analizie dodatkowej przedstawiono opublikowane wyniki po 24 tyg. badania. Analizę przeprowadzono w subpopulacjach chorych ze zwiększonym i normalnym stężeniem białka C-reaktywnego oraz subpopulacjach chorych ze zmianami i bez zmian w badaniu MRI (analiza *post hoc*), jak również w populacji ogólnej chorych włączonych do badania Dougados 2014.

Skuteczność adalimumabu w porównaniu z placebo po stwierdzeniu niedostatecznej odpowiedzi na niesteroidowe leki przeciwzapalne oceniano w badaniu **ABILITY-1 i Haibel 2008**. Część prowadzona metodą podwójnie ślepej próby w przypadku obu badań wynosiła 12 tygodni.

Wyniki z badania **RAPID-axSpA** dostępne są dla 12- i 24-tyg. fazy przeprowadzonej metodą podwójnie ślepej próby (faza z grupą kontrolną placebo). Należy zauważyć, że chorzy, którzy nie osiągnęli odpowiedzi

wg kryteriów ASAS20 w tygodniach 14 i 16 przeszli w tyg. 16 z grupy placebo do grup leczonych aktywnie (przydział losowy do jednej z dwóch grup).

W związku z powyższym w analizie uwzględniono jedynie wyniki po 12 pierwszych tygodniach wszystkich badań.

Populacje

Skuteczność terapii we wszystkich badaniach włączonych do analizy oceniano w populacji chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku (populacja mITT).

Analizę przeprowadzono w subpopulacjach chorych ze zwiększonym i normalnym stężeniem białka C-reaktywnego oraz subpopulacjach chorych ze zmianami i bez zmian w badaniu MRI (analiza *post hoc*), jak również w populacji ogólnej chorych włączonych do badań Dougados 2014, ABILITY-1 i Haibel 2008, RAPID-axSpA. W badaniu Haibel 2008 analizę w subpopulacji chorych ze zwiększonym i normalnym stężeniem białka C-reaktywnego przeprowadzono dla wszystkich pacjentów łącznie po 52 tygodniach obserwacji, co uniemożliwiło przeprowadzenie porównania pośredniego.

W badaniu RAPID-axSpA nie przeprowadzono osobnych analiz w subpopulacjach chorych ze zwiększonym i normalnym stężeniem białka C-reaktywnego oraz ze zmianami i bez zmian w wyniku badania MRI, w związku z czym nie przeprowadzono porównań pośrednich pomiędzy etanerceptem i certolizumabem pegol w wymienionych podgrupach pacjentów.

Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**.

Tabela 18. Wyniki analizy skuteczności etanerceptu vs placebo (wyniki badania Dougados 2014) – zmienne dyskretne.

Punkt końcowy	Porównanie	Badanie	Czas obserw.	Grupa badana – n/N (%)	Grupa wspólnego komparatora (PLC) – n/N (%)	RR / RD (95% CI)	p	NNT (95% CI)
Odsetek chorych z odpowiedzią ASAS40, n/N (%)	ETA (+NLPZ) vs PLC (+NLPZ)	Dougados 2014	12 tyg.	35/105 (33,3)	16/108 (14,8)	RR=2,25 [95%CI: 1,33; 3,81]	p=0,003	NNT=6 [95%CI: 4; 15]
						RD=0,19 [95%CI: 0,07; 0,30]	p=0,001	
			12 tyg. hsCRP ^Z	23/48 (47,9)	8/44 (18,2)	RR=2,64 [95%CI: 1,32; 5,27]	p=0,006	NNT=4 [95%CI: 3; 9]
						RD=0,30 [95%CI: 0,12; 0,48]	p=0,001	
			12 tyg. hsCRP ^N	12/58 (20,7)	8/64 (12,5)	RR=1,66 [95%CI: 0,73; 3,76]	p=ns	-
						RD=0,08 [95%CI: -0,05; 0,21]	p=ns	
			12 tyg. MRI ^Z	29/87 (33,3)	16/87 (18,4)	RR=1,81 [1,06; 3,09]	p=0,03	NNT=7 [4; 48]
						RD=0,15 [0,02; 0,28]	p=0,02	
			12 tyg. MRI ^B	6/19 (31,6)	0/22 (0,0)	RR=14,95 [0,90;249,15]	p=ns	NNT=4 [2; 10]
						RD=0,32 [0,10; 0,53]	p=0,004	
ETA → ETA vs PLC → ETA	24 tydz.	44/100 (44,0)	54/104 (51,9)	-	-	-		
Odsetek chorych z odpowiedzią ASAS20, n/N (%)	ETA (+NLPZ) vs PLC (+NLPZ)	Dougados 2014	12 tyg.	55/105 (52,4)	39/108 (36,1)	RR=1,45 [95%CI: 1,06; 1,98]	p=0,02	NNT=7 [95%CI: 4; 34]
						RD=0,16 [95%CI: 0,03; 0,29]	p=0,02	
ETA → ETA vs PLC → ETA	24 tydz.	65/100 (65,0)	74/104 (71,2)	-	-	-		
Odsetek chorych z ASDAS ID, n/N (%)	ETA (+NLPZ) vs PLC (+NLPZ)	Dougados 2014	12 tyg.	42/105 (40,0)	19/109 (17,4)	RR=2,29 [95%CI: 1,43; 3,68]	p=0,0005	NNT= 5 [95%CI: 3; 10]
						RD=0,23 [95%CI: 0,11; 0,34]	p=0,0002	
ETA → ETA vs PLC → ETA	24 tydz.	48/102 (47,0)	62/106 (58,5)	-	-	-		
Odsetek chorych z odpowiedzią BASDAI 50, n/N (%)	ETA (+NLPZ) vs PLC (+NLPZ)	Dougados 2014	12 tyg.	46/105 (43,8)	26/109 (23,9)	RR=1,84 [95%CI: 1,23; 2,74]	p=0,003	NNT=5 [95%CI: 4; 13]
						RD=0,20 [95%CI: 0,08; 0,32]	p=0,002	
ETA → ETA vs PLC → ETA	24 tydz.	50/100 (50,0)	66/105 (62,9)	-	-	-		

hsCRP^Z – subpopulacja chorych ze zwiększonym stężeniem białka C-reaktywnego; hsCRP^N – subpopulacja chorych z normalnym stężeniem białka C-reaktywnego; MRI^Z – subpopulacja chorych ze zmianami w badaniu MRI; MRI^B – subpopulacja chorych bez zmian w badaniu MRI.

Analiza badania **Dougados 2014** wykazała, że w populacji pacjentów z nr-axSpA etanercept jest istotnie statystycznie skuteczniejszy od placebo, w zakresie następujących punktów końcowych (zmienne dyskretne):

subpopulacje

- **odsetek chorych osiągających odpowiedź ASAS40** był istotnie statystycznie większy w grupie etanerceptu niż placebo **w subpopulacji chorych ze zwiększonym stężeniem białka C-reaktywnego** (RR=2,64 [95%CI: 1,32; 5,27], p=0,006; RD=0,30 [95%CI: 0,12; 0,48], p=0,001), natomiast w subpopulacji chorych z normalnym stężeniem białka C-reaktywnego nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami; test dla interakcji dwóch grup nie był istotny statystycznie (p=0,240);
- **odsetek chorych osiągających odpowiedź ASAS40** był istotnie statystycznie większy w grupie etanerceptu niż placebo **w subpopulacji chorych ze zmianami w badaniu MRI** (RR=1,81 [95%CI: 1,06; 3,09], p=0,03; RD=0,15 [95%CI: 0,02; 0,28], p=0,02), natomiast w subpopulacji chorych bez zmian w badaniu MRI wynik RR nie osiągnął poziomu istotności statystycznej; test dla interakcji dwóch grup nie był istotny statystycznie (p=0,562).

pełna populacja

- **odsetek chorych osiągających odpowiedź ASAS40 wg EMA 2005** (pierwszorzędowy punkt końcowy) i **wg EMA 2009** był istotnie statystycznie większy w grupie etanerceptu niż w grupie placebo (odpowiednio: RR=2,06 [95%CI: 1,23; 3,45], p=0,006; RD=0,17 [95%CI: 0,05; 0,28], p=0,004] oraz RR=2,25 [95%CI: 1,33; 3,81], p=0,003; RD=0,19 [95%CI: 0,07; 0,30], p=0,001);
- **odsetek chorych z odpowiedzią ASAS20 wg EMA 2009** był istotnie statystycznie większy w grupie etanerceptu niż w grupie placebo (RR=1,45 [95%CI: 1,06; 1,98], p=0,02; RD=0,16 [95%CI: 0,03; 0,29], p=0,02);
- **odsetek chorych z ASDAS ID** był istotnie statystycznie większy w grupie etanerceptu niż w grupie placebo (RR=2,29 [95%CI: 1,43; 3,68], p=0,0005; RD=0,23 [95%CI: 0,11; 0,34], p=0,0002);
- **odsetek chorych z odpowiedzią BASDAI 50** był istotnie statystycznie większy w grupie etanerceptu niż placebo (RR=1,84 [95%CI: 1,23; 2,74], p=0,003; RD=0,20 [95%CI: 0,08; 0,32], p=0,002).

Po dodatkowych 12 tygodniach fazy otwartej w grupie chorych kontynuujących leczenie etanerceptem obserwowano dalszą poprawę w zakresie wszystkich ocenianych punktów końcowych. W grupie chorych pierwotnie randomizowanych do grupy placebo, którzy rozpoczęli leczenia etanerceptem, po zakończeniu fazy właściwej badania obserwowano poprawę w zakresie większości ocenianych punktów końcowych zbliżoną do poprawy obserwowanej w grupie leczonej etanerceptem.

Uwaga AOTMiT: W badaniu Dougados 2014 nie ma wyodrębnionej subpopulacji pacjentów spełniających 3 kryteria "obiektywnych objawów przedmiotowych zapalenia" (kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego) – zwiększone stężenie białka C-reaktywnego, zmiany w badaniu MRI, obecność antygeny HLA-B27. Powyższe dane dla subpopulacji podają jedynie wyniki w subpopulacji chorych ze zwiększonym stężeniem białka C-reaktywnego lub subpopulacji chorych ze zmianami w badaniu MRI. Natomiast w badaniu Dougados 2014 (ani w żadnym włączonym do analizy badaniu) nie ma wyników dla subpopulacji pacjentów z obecnym antygenem HLA-B27 – w publikacjach zawarto jedynie informację ile pacjentów HLA-B27 pozytywnych zostało włączonych do badania (dokładne wartości przedstawiono w tabeli poniżej).

Tabela 19. Charakterystyka populacji chorych w badaniach pierwotnych.

Badanie	Liczebność populacji, N	Wiek, lata, średnia (SD)	Mężczyźni, n (%)	Obecność antygenu HLA-27, n (%)	Czas trwania objawów, lata, średnia (SD)	BASDAI, średnia (SD)	BASFI, średnia (SD)	CRP, mg/l, średnia(SD)	Podwyższone stężenie CRP we krwi, n (%)	Obecność zmian zapalnych w obrazie MRI, n (%)
etanercept										
Dougados 2014								*	hsCRP > 3 mg/l	
ETA + NLPZ	106	31,9 (7,8)	68 (64,1)	71 (67,0)	2,4 (1,9)	6,0 (1,8)	4,2 (2,5)	6,8 (10,6)	48 (45,3)	87 (82,1)
PLA + NLPZ	109	32,0 (7,8)	62 (56,9)	83 (76,2)	2,5 (1,8)	6,0 (1,9)	3,9 (2,5)	6,4 (10,5)	44 (40,4)	87 (79,8)
adalimumab										
ABILITY-1								**	CRP > 6 mg/l	
ADA	91	37,6 (11,3)	44 (48,4)	75 (82,4)	10,1 (9,0)	6,4 (1,5)	4,5 (1,9)	6,8 (11,8)	29 (31,9)	46 (50,5)
PLA	94	38,4 (10,4)	40 (42,6)	70 (74,4)	10,1 (8,8)	6,5 (1,6)	4,9 (2,3)	7,6 (10,2)	37 (39,4)	43 (45,7)
Haibel 2008					średnia (zakres)	średnia (zakres)				
ADA	22	38 (25-64)	9 (40,9)	13 (59,1)	7 (2-16)	6,7 (4,2–7,9)	5,4 (2,0)	6,2 (5,8)	bd	12 (54,5)
PLA	24	37 (26-54)	12 (50,0)	18 (75,0)	8 (1-24)	6,3 (4,2–8,9)	4,9 (1,6)	7,8 (7,0)	bd	18 (75,0)
certolizumab pegol										
RAPID-axSpA					mediana (zakres)	mediana (zakres)	**			średnia (zakres)
CZP 200mg	46	36,6 (13,0)	20 (43,5)	34 (73,9)	4,8 (0,3-34,2)	6,5 (1,4)	4,8 (2,2)	10,0 (2,0-52,0)	bd	23 (50,0)
CZP 400mg	51	37,5 (10,8)	27 (52,9)	37 (72,5)	7,3 (0,3-25,3)	6,6 (1,6)	5,1 (2,4)	12,1 (0,1-120,0)	bd	26 (51,0)
PLA	50	38,0 (11,8)	24 (48,0)	39 (78,0)	4,5 (0,5-41,5)	6,4 (1,5)	4,9 (2,2)	13,5 (0,2-156,2)	bd	31 (62,0)

* badane testem CRP wysokiej czułości (ang. *high-sensitivity CRP*, hsCRP);

** połączenie wyniku standardowego testu na CRP (przekonwertowanego na mg/l) i wartości hsCRP.

Tabela 20. Wyniki analizy skuteczności etanerceptu vs placebo (wyniki badania Dougados 2014) – zmienne ciągłe.

Punkt końcowy	Porównanie	Badanie	Czas obserw.	Grupa badana – średnia/N (±SD)	Grupa wspólnego komparatora (PLC) – średnia/N (±SD)	MD (95% CI)	p
Zmiana oceny aktywności choroby w skali ASDAS, [pkt.]	ETA (+NLPZ) vs PLC (+NLPZ)	Dougados 2014	12 tyg.	-1,1/106 (±1,0)	-0,5/109 (±1,0)	MD=-0,60 [95%CI: -0,87; -0,33]	p<0,0001
	ETA → ETA vs PLC → ETA		24 tyg.	-1,5/106 (±1,0)	-1,6/109 (±1,0)	-	-
Zmiana oceny aktywności choroby w skali BASDAI, [pkt.]	ETA (+NLPZ) vs PLC (+NLPZ)		12 tyg.	-2,0/106 (±3,1)	-1,3/109 (±3,1)	MD=-0,70 [95%CI: -1,53, 0,13]	p=0,10
	ETA → ETA vs PLC → ETA		24 tyg.	-2,9/106 (±2,1)	-3,3/109 (±2,1)	-	-
Zmiana oceny funkcjonowania w skali BASFI, [pkt.]	ETA (+NLPZ) vs PLC (+NLPZ)		12 tyg.	-1,4/106 (±2,1)	-0,8/109 (±2,1)	MD=-0,60 [95%CI: -1,16; -0,04]	p=0,04
	ETA → ETA vs PLC → ETA		24 tyg.	-1,9/106 (±2,1)	-1,9/109 (±2,1)	-	-
Zmiana oceny ruchomości kręgosłupa w skali BASMI, [pkt.]	ETA (+NLPZ) vs PLC (+NLPZ)		12 tyg.	-0,3/106 (±2,1)	-0,3/109 (±1,0)	MD=0,00 [95%CI: -0,44; 0,44]	p=ns
	ETA → ETA vs PLC → ETA		24 tyg.	-0,5/106 (±1,0)	-0,3/109 (±1,0)	-	-
Zmiana stężenia CRP, [mg/l]	ETA (+NLPZ) vs PLC (+NLPZ)		12 tyg.	-3,0/106 (±11,3)	0,1/109 (±10,4)	MD=-3,10 [95%CI: -6,01; -0,19]	p=0,04
	ETA → ETA vs PLC → ETA		24 tyg.	-4,6/106 (±11,3)	-4,6/109 (±10,4)	-	-
Zmiana ogólnej oceny aktywności choroby przez pacjenta, [cm]	ETA (+NLPZ) vs PLC (+NLPZ)		12 tyg.	-2,1/106 (±3,1)	-1,3/109 (±3,1)	MD=-0,80 [95%CI: -1,63, 0,03]	p=0,06
	ETA → ETA vs PLC → ETA		24 tyg.	-2,9/106 (±3,1)	-3,2/109 (±2,1)	-	-
Zmiana w odniesieniu do całkowitego bólu pleców, [cm]	ETA (+NLPZ) vs PLC (+NLPZ)		12 tyg.	-2,0/106 (±3,1)	-1,1/109 (±3,1)	MD=-0,90 [95%CI: -1,73, -0,07]	p=0,03
	ETA → ETA vs PLC → ETA		24 tyg.	-2,8/106 (±3,1)	-2,9/109 (±2,1)	-	-
Zmiana poziomu sztywności porannej, [cm]	ETA (+NLPZ) vs PLC (+NLPZ)		12 tyg.	-2,3/106 (±3,1)	-1,4/109 (±3,1)	MD=-0,90 [95%CI: -1,73, -0,07]	p=0,03
	ETA → ETA vs PLC → ETA		24 tyg.	-3,7/106 (±3,1)	-4,0/109 (±3,1)	-	-
Zmiana liczby obrzękniętych stawów, [n]	ETA (+NLPZ) vs PLC (+NLPZ)		12 tyg.	-0,6/106 (±1,0)	-0,3/109 (±1,0)	MD=-0,30 [95%CI: -0,57, -0,03]	p=0,03
	ETA → ETA vs PLC → ETA		24 tyg.	-0,8/106 (±2,1)	-0,7/109 (±2,1)	-	-
Zmiana liczby bolesnych stawów, [n]	ETA (+NLPZ) vs PLC (+NLPZ)		12 tyg.	-1,6/106 (±4,1)	-1,6/109 (±4,2)	MD=0,00 [95%CI: -1,11; 1,11]	p=ns
	ETA → ETA vs PLC → ETA		24 tyg.	-2,5/106 (±4,1)	-2,8/109 (±6,3)	-	-

Zmiana oceny zapalenia przyczepów ścięgniętych wg MASES, [pkt.]	ETA (+NLPZ) vs PLC (+NLPZ)	Dougados 2014	12 tyg.	-1,4/106 (±3,1)	-0,7/109 (±3,1)	MD=-0,70 pkt. [95%CI: -1,53, 0,13]	p=0,10
	ETA → ETA vs PLC → ETA		24 tyg.	-1,8/106 (±3,1)	-1,3/109 (±3,1)	-	-
Zmiana oceny wg SPARCC zmian zapalnych stawów krzyżowo-biodrowych w badaniu MRI, [pkt.]	ETA (+NLPZ) vs PLC (+NLPZ)		12 tyg.	-3,8/106 (±7,2)	-0,8/109 (±6,3)	MD=-3,00 pkt. [-4,81, -1,19]	p=0,001
	ETA → ETA vs PLC → ETA		24 tyg.	Bd	bd	-	-
Zmiana oceny wg SPARCC zmian zapalnych kręgosłupa w badaniu MRI, [pkt.]	ETA (+NLPZ) vs PLC (+NLPZ)		12 tyg.	-2,1/106 (±5,1)	-1,2/109 (±5,2)	MD=-0,90 [95%CI: -2,28, 0,48]	p=0,001
	ETA → ETA vs PLC → ETA		24 tyg.	Bd	bd	-	-

Analiza badania **Dougados 2014** wykazała, że w populacji pacjentów z nr-axSpA etanercept jest istotnie statystycznie skuteczniejszy od placebo, w zakresie następujących punktów końcowych (zmienne ciągłe):

- zmniejszenie **oceny aktywności choroby w skali ASDAS** (zmiana korzystna) było istotnie statystycznie większe w grupie etanerceptu niż w grupie placebo (-1,1 pkt. vs -0,5 pkt., p<0,001, wyniki ANCOVA¹²);
- zmniejszenie **wskaźnika oceny funkcjonowania w skali BASFI** (zmiana korzystna) było istotnie statystycznie większe w grupie etanerceptu niż w grupie placebo (-1,4 pkt. vs -0,8 pkt., p=0,016, wyniki ANCOVA);
- zmniejszenie **stężenia białka C-reaktywnego (hsCRP) we krwi** było istotnie statystycznie większe w grupie etanerceptu niż w grupie placebo (-3,0 mg/l vs 0,1 mg/l, p=0,004, wyniki ANCOVA).

Po dodatkowych 12 tygodniach fazy otwartej w grupie chorych kontynuujących leczenie etanerceptem obserwowano dalszą poprawę w zakresie wszystkich ocenianych punktów końcowych. W grupie chorych pierwotnie randomizowanych do grupy placebo, którzy rozpoczęli leczenia etanerceptem, po zakończeniu fazy właściwej badania obserwowano poprawę w zakresie większości ocenianych punktów końcowych zbliżoną do poprawy obserwowanej w grupie leczonej etanerceptem.

¹² Wyniki modelu ANCOVA (ang. *Analysis of Covariance*) ze zmiennymi: stosowanym leczeniem, występowaniem zmian zapalnych w badaniu MRI i regionem geograficznym. [Dougados 2014]

ETANERCEPT – PORÓWNANIE POŚREDNIE Z KOMPARATORAMI (ADALIMUMAB, CERTOLIZUMAB PEGOL).

Tabela 21. Wyniki analizy skuteczności etanerceptu w porównaniu z komparatorami (adalimumab, certolizumab pegol) – zmienne dyskretne.

Punkt końcowy	Porównanie	Badanie	Czas obserw.	Grupa badana – n/N (%)	Grupa wspólnego komparatora (PLC) – n/N (%)	RR / RD (95% CI)	p	
Odsetek chorych z odpowiedzią ASAS40, n/N (%) – populacja ogólna	ETA (+NLPZ) vs PLC (+NLPZ)	Dougados 2014	12 tyg.	35/105 (33,3)	16/108 (14,8)	RR= 2,25 [95%CI: 1,33; 3,81]	p=0,003	
						RD= 0,19 [95%CI: 0,07; 0,30]	p=0,001	
	ADA vs PLC	ABILITY-1	12 tyg.	33/91 (36)	14/94 (15)	RR= 2,43 [95%CI: 1,40; 4,24]	p=0,002	
						RD= 0,21 [95%CI: 0,09; 0,34]	p<0,001	
	ETA vs ADA	PORÓWNANIA POŚREDNIE:					RR= 0,93 [95%CI: 0,43; 1,99]	p=ns
							RD= -0,02 [95%CI: -0,19; 0,15]	p=ns
	CZP [200mg] vs PLC	RAPID-axSpA	12 tyg.	22/46 (47,8)	8/50 (16,0)	RR= 2,99 [95%CI: 1,48; 6,04]	p=0,002	
						RD= 0,32 [95%CI: 0,14; 0,49]	p<0,001	
	ETA vs CZP [200mg]	PORÓWNANIA POŚREDNIE:					RR= 0,75 [95%CI: 0,31; 1,81]	p=ns
							RD= -0,13 [95%CI: -0,34; 0,08]	p=ns
	CZP [400mg] vs PLC	RAPID-axSpA	12 tyg.	24/51 (47,1)	8/50 (16,0)	RR= 2,94 [95%CI: 1,46; 5,91]	p=0,002	
						RD= 0,31 [95%CI: 0,14; 0,48]	p<0,001	
ETA vs CZP [400mg]	PORÓWNANIA POŚREDNIE:					RR= 0,77 [95%CI: 0,32; 1,84]	p=ns	
						RD= -0,12 [95%CI: -0,33; 0,09]	p=ns	
Odsetek chorych z odpowiedzią ASAS40, n/N (%) – subpopulacja hsCRP ^z	ETA (+NLPZ) vs PLC (+NLPZ)	Dougados 2014	12 tyg.	23/48 (47,9)	8/44 (18,2)	RR= 2,64 [95%CI: 1,32; 5,27]	p=0,006	
						RD= 0,30 [95%CI: 0,12; 0,48]	p=0,001	
	ADA vs PLC	ABILITY-1		16/29 (55)	4/37 (11)	RR= 5,10 [95%CI: 1,91; 13,62]	p=0,001	
						RD= 0,44 [95%CI: 0,24; 0,65]	p<0,001	
ETA vs ADA	PORÓWNANIA POŚREDNIE:					RR= 0,52 [95%CI: 0,16; 1,72]	p=ns	
						RD= -0,14 [95%CI: -0,41; 0,13]	p=ns	

Punkt końcowy	Porównanie	Badanie	Czas obserw.	Grupa badana – n/N (%)	Grupa wspólnego komparatora (PLC) – n/N (%)	RR / RD (95% CI)	p
Odsetek chorych z odpowiedzią ASAS40, n/N (%) – subpopulacja hsCRP ^N	ETA (+NLPZ) vs PLC (+NLPZ)	Dougados 2014	12 tyg.	12/58 (20,7)	8/64 (12,5)	RR= 1,66 [95%CI: 0,73; 3,76]	p=ns
	ADA vs PLC	ABILITY-1		17/62 (27)	10/57 (18)	RD= 0,08 [95%CI: -0,05; 0,21]	p=ns
	ETA vs ADA	PORÓWNANIA POŚREDNIE:				RR= 1,56 [95%CI: 0,78; 3,13]	p=ns
						RD= 0,10 [95%CI: -0,05; 0,25]	p=ns
						RR= 1,06 [95%CI: 0,36; 3,12]	p=ns
					RD= -0,02 [95%CI: -0,22; 0,18]	p=ns	
Odsetek chorych z odpowiedzią ASAS40, n/N (%) – subpopulacja MRI ^Z	ETA (+NLPZ) vs PLC (+NLPZ)	Dougados 2014	12 tyg.	29/87 (33,3)	16/87 (18,4)	RR=1,81 [95%CI: 1,06; 3,09]	p=0,03
	ADA vs PLC	ABILITY-1		17/35 (49)	6/37 (16)	RD= 0,15 [95%CI: 0,02; 0,28]	p=0,02
	ETA vs ADA	PORÓWNANIA POŚREDNIE:				RR= 3,00 [95%CI: 1,34; 6,72]	p=0,008
						RD= 0,32 [95%CI: 0,12; 0,53]	p=0,002
						RR= 0,6 [95%CI: 0,23; 1,59]	p=ns
					RD= -0,17 [95%CI: -0,41; 0,07]	p=ns	
Odsetek chorych z odpowiedzią ASAS40, n/N (%) – subpopulacja MRI ^B	ETA (+NLPZ) vs PLC (+NLPZ)	Dougados 2014	12 tyg.	6/19 (31,6)	0/22 (0,0)	RR= 14,95 [95%CI: 0,90;249,15]	p=ns
	ADA vs PLC	ABILITY-1		16/56 (29)	8/54 (15)	RD= 0,32 [95%CI: 0,10; 0,53]	p=0,004
	ETA vs ADA	PORÓWNANIA POŚREDNIE:				RR= 1,93 [95%CI: 0,90; 4,13]	p=ns
						RD= 0,14 [95%CI: -0,01; 0,29]	p=ns
						RR= 7,75 [95%CI: 0,42; 142,63]	p=ns
					RD= 0,18 [95%CI: -0,08; 0,44]	p=ns	
Odsetek chorych z odpowiedzią ASAS20, n/N (%)	ETA (+NLPZ) vs PLC (+NLPZ)	Dougados 2014	12 tyg.	55/105 (52,4)	39/108 (36,1)	RR= 1,45 [95%CI: 1,06; 1,98]	p=0,02
						RD= 0,16 [95%CI: 0,03; 0,29]	p=0,02
	ADA vs PLC	ABILITY-1	12 tyg.	47/91 (52)	29/94 (31)	RR=1,67 [95%CI:1,17; 2,40]	p=0,005
						RD= 0,21 [95%CI:0,07; 0,35]	p=0,003
		Haibel 2008	12 tyg.	15/22 (68,2)	6/24 (25,0)	RR= 2,73 [95%CI:1,29; 5,77]	p=0,009
						RD=0,43 [95%CI:0,17; 0,69]	p=0,001
		Metaanaliza				RR= 1,85 [95%CI:1,34; 2,56]	p<0,001
					RD= 0,25 [95%CI:0,13; 0,38]	p<0,001	
ETA vs ADA	PORÓWNANIA POŚREDNIE:				RR= 0,78 [95%CI:0,5; 1,23]	p=ns	

Punkt końcowy	Porównanie	Badanie	Czas obserw.	Grupa badana – n/N (%)	Grupa wspólnego komparatora (PLC) – n/N (%)	RR / RD (95% CI)	p	
						RD= -0,09 [95%CI:-0,27; 0,09]	p=ns	
	CZP [200mg] vs PLC	RAPID-axSpA	12 tyg.	27/46 (58,7)	20/50 (40,0)	RR= 1,47 [95%CI: 0,97; 2,23] RD= 0,19 [95%CI: -0,01; 0,38]	p=ns p=ns	
	ETA vs CZP [200mg]	PORÓWNANIA POŚREDNIE:				RR= 0,99 [95%CI: 0,59; 1,66] RD= -0,03 [95%CI: -0,26; 0,20]	p=ns p=ns	
	CZP [400mg] vs PLC	RAPID-axSpA	12 tyg.	32/51 (62,7)	20/50 (40,0)	RR= 1,57 [95%CI: 1,05; 2,34] RD= 0,23 [95%CI: 0,04; 0,42]	p=0,027 p=0,019	
	ETA vs CZP [400mg]	PORÓWNANIA POŚREDNIE:				RR= 0,92 [95%CI: 0,56; 1,54] RD= -0,07 [95%CI: -0,30; 0,16]	p=ns p=ns	
	Odsetek chorych z ASDAS ID, n/N (%)	ETA (+NLPZ) vs PLC (+NLPZ)	Dougados 2014	12 tyg.	42/105 (40,0)	19/109 (17,4)	RR=2,29 [95%CI: 1,43; 3,68] RD=0,23 [95%CI: 0,11; 0,34]	p=0,0005 p=0,0002
		ADA vs PLC	ABILITY-1	12 tyg.	22/91 (24)	4/94 (4)	RR= 5,68 [95%CI: 2,04; 15,84] RD= 0,20 [95%CI: 0,10; 0,30]	p<0,001 p<0,001
		ETA vs ADA	PORÓWNANIA POŚREDNIE:				RR= 0,40 [95%CI: 0,13; 0,25] RD= 0,03 [95%CI: -0,12; 0,18]	p=ns p=ns
		CZP [200mg] vs PLC	RAPID-axSpA	12 tyg.	14/46 (30,4)	0/50 (0)	RR= 31,47 [95%CI: 1,93; 512,97] RD= 0,30 [95%CI: 0,17; 0,44]	p=0,015 p<0,001
		ETA vs CZP [200mg]	PORÓWNANIA POŚREDNIE:				RR= 0,07 [95%CI: 0,004; 1,23] RD= -0,07 [95%CI: -0,25; 0,11]	p=ns p=ns
CZP [400mg] vs PLC		RAPID-axSpA	12 tyg.	13/51 (25,5)	0/50 (0)	RR= 26,48 [95%CI: 1,62; 433,80] RD= 0,25 [95%CI: 0,13; 0,38]	p=0,022 p<0,001	
ETA vs CZP [400mg]		PORÓWNANIA POŚREDNIE:				RR= 0,09 [95%CI: 0,01; 1,47] RD= -0,02 [95%CI: -0,19; 0,15]	p=ns p=ns	
Odsetek chorych z odpowiedzią BASDAI 50, n/N (%)		ETA (+NLPZ) vs PLC (+NLPZ)	Dougados 2014	12 tyg.	46/105 (43,8)	26/109 (23,9)	RR= 1,84 [95%CI: 1,23; 2,74] RD= 0,20 [95%CI: 0,08; 0,32]	p=0,003 p=0,002
	ADA vs PLC	ABILITY-1	12 tyg.	32/91 (35)	14/94 (15)	RR= 2,36 [95%CI: 1,35; 4,13] RD= 0,20 [95%CI: 0,08; 0,32]	p=0,003 p=0,001	

Punkt końcowy	Porównanie	Badanie	Czas obserw.	Grupa badana – n/N (%)	Grupa wspólnego komparatora (PLC) – n/N (%)	RR / RD (95% CI)	p
		Haibel 2008	12 tyg.	11/22 (50,0)	5/24 (20,8)	RR= 2,40 [95%CI: 0,99; 5,81]	p=ns
						RD= 0,29 [95%CI: 0,03; 0,56]	p=0,031
		Metaanaliza				RR= 2,37 [95%CI: 1,48; 3,80]	p<0,001
						RD= 0,22 [95%CI: 0,11; 0,33]	p<0,001
	ETA vs ADA	PORÓWNANIA POŚREDNIE:				RR= 0,78 [95%CI: 0,42; 1,44]	p=ns
						RD= -0,02 [95%CI: -0,18; 0,14]	p=ns
	CZP [200mg] vs PLC	RAPID-axSpA	12 tyg.	23/46 (50,0)	8/50 (16,3)	RR= 3,13 [95%CI: 1,56; 6,28]	p=0,001
						RD= 0,34 [95%CI: 0,16; 0,52]	p=0,001
	ETA vs CZP [200mg]	PORÓWNANIA POŚREDNIE:				RR= 0,59 [95%CI: 0,26; 1,31]	p=ns
						RD= -0,14 [95%CI: -0,36; 0,08]	p=ns
	CZP [400mg] vs PLC	RAPID-axSpA	12 tyg.	24/51 (47,1)	8/50 (16,3)	RR= 2,94 [95%CI: 1,46; 5,91]	p=0,002
						RD= 0,31 [95%CI: 0,14; 0,48]	p<0,001
	ETA vs CZP [400mg]	PORÓWNANIA POŚREDNIE:				RR= 0,63 [95%CI: 0,28; 1,40]	p=ns
						RD= -0,11 [95%CI: -0,32; 0,10]	p=ns

hsCRP^Z – subpopulacja chorych ze zwiększonym stężeniem białka C-reaktywnego; **hsCRP^N** – subpopulacja chorych z normalnym stężeniem białka C-reaktywnego; **MRI^Z** – subpopulacja chorych ze zmianami w badaniu MRI; **MRI^B** – subpopulacja chorych bez zmian w badaniu MRI.

Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w:

- częstości odpowiedzi ASAS40 u chorych leczonych etanerceptem i adalimumabem w subpopulacjach pacjentów ze zwiększonym i normalnym stężeniem białka C-reaktywnego;
- częstości odpowiedzi ASAS40 u chorych leczonych etanerceptem i adalimumabem w subpopulacjach pacjentów ze zmianami i bez zmian w wyniku MRI;
- odsetek chorych z odpowiedzią ASAS40 był zbliżony u chorych leczonych etanerceptem i adalimumabem / certolizumabem pegol;
- odsetek chorych z odpowiedzią ASAS20 był zbliżony u chorych leczonych etanerceptem i adalimumabem / certolizumabem pegol;
- odsetek chorych z ASDAS ID, tj. nieaktywną postacią choroby, był zbliżony u chorych leczonych etanerceptem i adalimumabem / certolizumabem pegol;
- odsetek chorych z odpowiedzią BASDAI 50 był zbliżony u chorych leczonych etanerceptem i adalimumabem / certolizumabem pegol;

W żadnym z analizowanych punktów końcowych (zmiennie dyskretne) nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy etanerceptem i adalimumabem / certolizumabem pegol.

Tabela 22. Wyniki analizy skuteczności etanerceptu w porównaniu z komparatorami (certolizumab pegol) – zmienne ciągłe.

Punkt końcowy	Porównanie	Badanie	Czas obserw.	Grupa badana – średnia/N (±SD)	Grupa wspólnego komparatora (PLC) – średnia/N (±SD)	MD (95% CI)	p
Zmiana oceny aktywności choroby w skali ASDAS, [pkt.]	ETA (+NLPZ) vs PLC (+NLPZ)	Dougados 2014	12 tyg.	-1,1/106 (±1,0)	-0,5/109 (±1,0)	MD= -0,60 [95%CI: -0,87; -0,33]	p<0,0001
	CZP [200mg] vs PLC	RAPID-axSpA	12 tyg.	-1,6/46 (±1,2)	-0,5/50 (±0,8)	MD= -1,10 [95%CI: -1,51; -0,69]	p<0,001
	ETA vs CZP [200mg]	PORÓWNANIA POŚREDNIE:				MD= 0,50 [95%CI: 0,01; 0,99]	p<0,05
	CZP [400mg] vs PLC	RAPID-axSpA	12 tyg.	-1,6/51 (±1,2)	-0,5/50 (±0,8)	MD= -1,10 [95%CI: -1,50; -0,70]	p=ns
	ETA vs CZP [400mg]	PORÓWNANIA POŚREDNIE:				MD= 0,50 [95%CI: 0,02; 0,98]	p<0,05
Zmiana oceny aktywności choroby w skali BASDAI, [pkt.]	ETA (+NLPZ) vs PLC (+NLPZ)	Dougados 2014	12 tyg.	-2,0/106 (±3,1)	-1,3/109 (±3,1)	MD= -0,70 [95%CI: -1,53; 0,13]	p=0,10
	CZP [200mg] vs PLC	RAPID-axSpA	12 tyg.	-2,8/46 (±2,3)	-1,1/50 (±1,8)	MD= -1,70 [95%CI: -2,53; -0,87]	p<0,001
	ETA vs CZP [200mg]	PORÓWNANIA POŚREDNIE:				MD= 1,00 [95%CI: -0,17; 2,17]	p=ns
	CZP [400mg] vs PLC	RAPID-axSpA	12 tyg.	-2,9/51 (±2,3)	-1,1/50 (±1,8)	MD= -1,80 [95%CI: -2,60; -1,00]	p<0,001
	ETA vs CZP [400mg]	PORÓWNANIA POŚREDNIE:				MD= 1,10 [95%CI: -0,05; 2,25]	p=ns
Zmiana oceny funkcjonowania w skali BASFI, [pkt.]	ETA (+NLPZ) vs PLC (+NLPZ)	Dougados 2014	12 tyg.	-1,4/106 (±2,1)	-0,8/109 (±2,1)	MD= -0,60 [95%CI: -1,16; -0,04]	p=0,04
	CZP [200mg] vs PLC	RAPID-axSpA	12 tyg.	-2,1/46 (±2,4)	-0,3/50 (±1,9)	MD= -1,80 [95%CI: -2,67; -0,93]	p<0,001
	ETA vs CZP [200mg]	PORÓWNANIA POŚREDNIE:				MD= 1,20 [95%CI: 0,17; 2,23]	p<0,05
	CZP [400mg] vs PLC	RAPID-axSpA	12 tyg.	-2,1/51 (±2,1)	-0,3/50 (±1,9)	MD= -1,80 [95%CI: -2,58; -1,02]	p<0,001
	ETA vs CZP [400mg]	PORÓWNANIA POŚREDNIE:				MD= 1,20 [95%CI: 0,24; 2,16]	p<0,05
Zmiana oceny ruchomości kręgosłupa w skali BASMI, [pkt.]	ETA (+NLPZ) vs PLC (+NLPZ)	Dougados 2014	12 tyg.	-0,3/106 (±2,1)	-0,3/109 (±1,0)	MD= 0,00 [95%CI: -0,44; 0,44]	p=ns
	CZP [200mg] vs PLC	RAPID-axSpA	12 tyg.	-0,5/46 (±0,9)	0,1/50 (±0,7)	MD= -0,60 [95%CI: -0,92; -0,28]	p<0,001
	ETA vs CZP [200mg]	PORÓWNANIA POŚREDNIE:				MD= 0,60 [95%CI: 0,06; 1,14]	p<0,05
	CZP [400mg] vs PLC	RAPID-axSpA	12 tyg.	-0,5/51 (±0,8)	0,1/50 (±0,7)	MD= -0,60 [95%CI: -0,89; -0,31]	p<0,001
	ETA vs CZP [400mg]	PORÓWNANIA POŚREDNIE:				MD= 0,60 [95%CI: 0,07; 1,13]	p<0,05

Stosowanie etanerceptu powodowało istotnie statystycznie **mniejsze obniżenie**:

- oceny aktywności choroby w skali ASDAS w porównaniu z certolizumabem pegol 200 mg/2 tyg. (MD=0,50 [95% CI: 0,01; 0,99], $p < 0,05$; wynik na korzyść CZP);
- oceny aktywności choroby w skali ASDAS w porównaniu z CZP 400 mg/4 tyg. (MD=0,50 [0,02; 0,98], $p < 0,05$; wynik na korzyść CZP);
- oceny funkcjonowania (sprawności fizycznej) w porównaniu z CZP 200 mg/2 tyg. (MD=1,20 [95% CI: 0,17; 2,23], $p < 0,05$; wynik na korzyść CZP);
- oceny funkcjonowania (sprawności fizycznej) w porównaniu z CZP 400 mg/4 tyg. (MD=1,20 [95% CI: 0,24; 2,16], $p < 0,05$; wynik na korzyść CZP);
- oceny ruchomości kręgosłupa w porównaniu z CZP (MD=0,60 [95% CI: 0,06; 1,14], $p < 0,05$; wynik na korzyść CZP);
- oceny ruchomości kręgosłupa w porównaniu z CZP 400 mg/4 tyg. (MD=0,60 [95% CI: 0,07; 1,13], $p < 0,05$; wynik na korzyść CZP).

W zakresie zmiany oceny aktywności choroby w skali BASDAI nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie pomiędzy porównywanymi interwencjami.

Wyniki porównania pośredniego etanerceptu z certolizumabem pegol wskazują na korzyść certolizumabu pegol (dawki: 200 mg/2 tyg. oraz 400 mg/4 tyg.) w zakresie oceny aktywności choroby w skali ASDAS, oceny funkcjonowania w skali BASFI oraz oceny ruchomości kręgosłupa w skali BASMI.

Autorzy analizy klinicznej wnioskodawcy powołują się na publikację Zochling 2011 dotycząca pomiaru symptomów i stanu choroby w ZZSK, gdzie podano **wartości minimalnej istotnej klinicznie różnicy** (MCID, ang. *Minimum Clinically Important Difference*):

- 1,1 pkt dla skali ASDAS (w porównaniu pośrednim ETA vs CZP: 0,5 pkt);
- 1 pkt dla skali BASDAI (w porównaniu pośrednim ETA vs CZP: wynik nieistotny statystycznie);
- 0,7 pkt dla skali BASFI (w porównaniu pośrednim ETA vs CZP: 1,2 pkt).

Nie odnaleziono wartości minimalnej istotnej klinicznie różnicy dla oceny ruchomości kręgosłupa w skali BASMI.

W przypadku porównania etanerceptu z adalimumabem w analizie nie uwzględniono porównania w odniesieniu do ciągłych punktów końcowych ze względu na brak wystarczających danych do przeprowadzenia takiej analizy w badaniach włączonych dla adalimumabu (podano jedynie średnią zmianę dla parametrów ciągłych).

3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Informacje z Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) Enbrel

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należą reakcje w miejscu wstrzyknięcia (takie jak ból, obrzęk, świąd, rumień i krwawienie w miejscu wkłucia), infekcje (takie jak infekcje górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, zapalenie pęcherza oraz infekcje skórne), reakcje alergiczne, powstawanie autoprzeciwciał, świąd i gorączka. Zgłaszano również ciężkie działania niepożądane dla produktu Enbrel. Antagoniści TNF, w tym Enbrel, działają na układ immunologiczny i ich stosowanie może wpływać na siły obronne organizmu przeciw infekcjom i nowotworom. Ciężkie zakażenia występują u mniej niż 1 na 100 pacjentów leczonych produktem Enbrel. Zgłoszenia obejmowały zgon oraz zagrażające życiu infekcje i sepsę. Podczas stosowania produktu Enbrel zgłaszano różne nowotwory złośliwe, w tym nowotwór piersi, płuc, skóry oraz gruczołów limfatycznych (chłoniak). Zgłaszano również ciężkie reakcje hematologiczne, neurologiczne i autoimmunologiczne, w tym rzadkie przypadki pancytopenii oraz bardzo rzadkie przypadki niedokrwistości aplastycznej. Podczas stosowania produktu Enbrel obserwowano, odpowiednio, rzadkie i bardzo rzadkie przypadki zespołów demielinizacyjnych ośrodkowego oraz obwodowego układu nerwowego. Rzadko zgłaszano przypadki toczenia rumieniowatego, zespołów toczniopodobnych oraz zapalenia naczyń.

Podana niżej lista reakcji niepożądanych została oparta na doświadczeniu z badań klinicznych przeprowadzonych u dorosłych i po wprowadzeniu produktu do obrotu. Działania niepożądane zostały podane zgodnie z klasyfikacją anatomiczną i wymienione zgodnie z częstością występowania (liczba pacjentów, u których może wystąpić dany objaw) według następującego podziału: bardzo często ($\geq 1/10$ pacjentów), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznaną (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 23. Zestawienie działań niepożądanych zgłaszanych w trakcie terapii z zastosowaniem etanerceptu

Działanie niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Infekcje (w tym infekcje górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, zapalenie pęcherza, infekcje skórne)	Bardzo często
Ciężkie infekcje (w tym zapalenie płuc, zapalenie tkanki łącznej, infekcyjne zapalenie stawów, posocznica i zarażenia pasożytnicze)	Niezbyt często
Gruźlica, zakażenia oportunistyczne (w tym zakażenia: inwazyjne grzybicze, pierwotniakowe, bakteryjne, atypowe mykobakteryjne i <i>Legionella</i>)	Rzadko
Listerioza, reaktywacja zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B	Nieznana
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	
Nieczerniakowy rak skóry	Niezbyt często
Chłoniak, czerniak	Rzadko
Białaczka, rak z komórek Merkela	Nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Trombocytopenia	Niezbyt często
Anemia, leukopenia, neutropenia, pancytopenia	Rzadko
Niedokrwistość aplastyczna	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego	
Reakcje alergiczne, powstawanie autoprzeciwciał	Często
Układowe zapalenie naczyń (w tym zapalenie naczyń z obecnością przeciwciał przeciwko cytoplazmie granulocytów obojętnochłonnych)	Niezbyt często
Ciężkie reakcje alergiczne/anafilaktyczne (w tym obrzęk naczynioruchowy, skurcz oskrzeli), sarkoidoza	Rzadko
Zespół aktywacji makrofagów*, nasilenie objawów zapalenia skórnomięśniowego	Nieznana
Zaburzenia układu nerwowego	
Drgawki Przypadki zespołów demielinizacyjnych ośrodkowego układu nerwowego, takie jak stwardnienie rozsiane lub ograniczone zespoły demielinizacji jak zapalenie nerwu wzrokowego i poprzeczne zapalenie rdzenia	Rzadko
Przypadki obwodowych polineuropatii demielinizacyjnych, w tym zespół Guillain-Barrégo, przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna, polineuropatia demielinizacyjna, wieloogniskowa neuropatia ruchowa	Bardzo rzadko
Zaburzenia oka	

Działanie niepożądane	Częstość występowania
Zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie twardówki	Niezbyt często
Zaburzenia serca	
Zaostrzenie zastoinowej niewydolności serca	Rzadko
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Choroba śródmiąższowa płuc (obejmująca zapalenie płuc oraz zwłóknienie płuc)	Niezbyt często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych, autoimmunologiczne zapalenie wątroby	Rzadko
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Świąd	Często
Obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka, wysypka, zmiany łuszczycopodobne, łuszczyca (w tym nowe zachorowanie lub pogorszenie oraz łuszczyca krostkowa, głównie dłoni i stóp)	Niezbyt często
Zapalenie naczyń skóry (w tym leukocytoklastyczne zapalenie naczyń skóry), zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy	Rzadko
Martwica toksyczno-rozplywna naskórka	Bardzo rzadko
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Podostry skórny toczeń rumieniowaty, toczeń rumieniowaty przewlekły, zespół toczniopodobny	Rzadko
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (w tym krwawienie, zasinienie, rumień, świąd, ból, obrzęk)	Bardzo często
Gorączka	Często

[ChPL Enbrel]

Wyniki analizy bezpieczeństwa na podstawie badań RCT

Bezpieczeństwo etanerceptu w porównaniu z placebo po stwierdzeniu niedostatecznej odpowiedzi na niesteroidowe leki przeciwzapalne oceniano w badaniu Dougados 2014. Okres obserwacji w badaniu wynosił 12 tygodni.

Tabela 24. Wyniki analizy bezpieczeństwa ETA vs PLC (wyniki badania Dougados 2014 po 12 i 24 tyg.)

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserw.	Grupa badana – n/N (%)	Grupa komparatora – n/N (%)	RR [95%CI] RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zdarzenia niepożądane łącznie	Dougados 2014	12 tyg.	63/111 (56,8)	51/113 (45,1)	RR= 1,26 [0,97; 1,63]	p=0,08	-
					RD= 0,12 [-0,01; 0,25]	p=ns	

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserw.	Grupa badana – n/N (%)	Grupa komparatora – n/N (%)	RR [95%CI] RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
		24 tyg.	35/102 (34,3)	53/106 (50,0)	-	-	-
Ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie	Dougados 2014	12 tyg.	2/111 (1,8)	2/113 (1,8)	RR= 1,02 [0,15; 7,10] RD= 0,0003 [-0,03; 0,04]	p=ns p=ns	-
		24 tyg.	0/102 (0,0)	1/106 (0,9)	-	-	-
Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie badania	Dougados 2014	12 tyg.	3/111 (2,7)	1/113 (0,9)	RR= 3,05 [0,32; 28,92] RD= 0,02 [-0,02; 0,05]	p=ns p=ns	-
		24 tyg.	0/102 (0,0)	1/106 (0,9)	-	-	-
Zakażenia	Dougados 2014	12 tyg.	11/111 (9,9)	10/113 (8,8)	RR= 1,12 [0,50; 2,53] RD= 0,01 [-0,07; 0,09]	p=ns p=ns	-
		24 tyg.	12/102 (11,8)	13/106 (12,3)	-	-	-
Ciężkie zakażenia	Dougados 2014	12 tyg.	0/111 (0,0)	1/113 (0,9)	RR= 0,34 [0,01; 8,24] RD= -0,01 [-0,03; 0,02]	p=ns p=ns	-
		24 tyg.	0/102 (0,0)	0/106 (0,0)	-	-	-
Całkowita liczba neutrofilii (stopień 3.)	Dougados 2014	12 tyg.	0/111 (0,0)	0/113 (0,0)	RD= 0,00 [-0,02; 0,02]	p=ns	-
		24 tyg.	0/102 (0,0)	2/106 (1,9)	-	-	-
Aminotransferaza alaninowa (stopień 3.)	Dougados 2014	12 tyg.	1/111 (0,9)	0/113 (0,0)	RR= 3,05 [0,13; 74,16] RD= 0,01 [-0,02; 0,03]	p=ns p=ns	-
		24 tyg.	0/102 (0)	1/106 (0,9)	-	-	-
Aminotransferaza asparaginianowa (stopień 3.)	Dougados 2014	12 tyg.	1/111 (0,9)	0/113 (0)	RR= 3,05 [0,13; 74,16] RD= 0,01 [-0,02; 0,03]	p=ns p=ns	-
		24 tyg.	0/102 (0)	0/106 (0)	-	-	-
Bilirubina całkowita (stopień 3.)	Dougados 2014	12 tyg.	2/111 (1,8)	2/113 (1,8)	RR= 1,02 [0,15; 7,10] RD= 0,0003 [-0,03; 0,04]	p=ns p=ns	-
		24 tyg.	1/102 (1,0)	2/106 (1,9)	-	-	-
Bilirubina całkowita (stopień 4.)	Dougados 2014	12 tyg.	0/111 (0)	0/113 (0)	RD= 0,00 [-0,02; 0,02]	p=ns	-
		24 tyg.	0/102 (0)	1/106 (0,9)	-	-	-
Stężenie potasu (stopień 4.)	Dougados 2014	12 tyg.	0/111 (0)	0/113 (0)	RD= 0,00 [-0,02; 0,02]	p=ns	-
		24 tyg.	1/102 (1,0)	1/106 (0,9)	-	-	-

ns – wynik nieistotny statystycznie.

Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w odsetku chorych, u których:

- wystąpiły zdarzenia niepożądane;
- wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane;
- wystąpiły zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie badania;
- raportowano zakażenia i ciężkie zakażenia;
- raportowano występowanie pozostałych zdarzeń niepożądanych stopnia 3., takich jak: podwyższona aktywność aminotransferazy alaninowej, podwyższona aktywność aminotransferazy asparaginianowej oraz podwyższony poziom bilirubiny.

Odsetek chorych, u których wystąpiły analizowane w badaniu zdarzenia niepożądane był zbliżony w grupie chorych leczonych etanerceptem i placebo.

Po 24 tygodniach badania uzyskano mniejszy odsetek chorych, u których odnotowano występowanie zdarzeń niepożądanych, w grupie chorych kontynuujących leczenie etanerceptem niż w tygodniu 12. (57% w 12 tyg. i 34% w 24 tyg.). Nie zaobserwowano istotnych zmian w zakresie występowania zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie badania, zakażeń oraz ciężkich zakażeń oraz pozostałych zdarzeń niepożądanych stopnia 3.

3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Komunikaty bezpieczeństwa

Europejska Agencja ds. Leków (EMA)

Na stronie Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA, ang. *European Medicines Agency*) zidentyfikowano komunikaty dotyczące bezpieczeństwa analizowanej terapii, które opisano poniżej.

Komunikat EMA z 3 października 2000 r.¹³ raportuje 10 przypadków ciężkiej dyskrazji wśród pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych etanerceptem. Występowanie pancytopenii i niedokrwistości aplastycznej, czasem ze skutkiem śmiertelnym, określono odpowiednio jako rzadkie (mniej niż 1 przypadek na 1 000 pacjentów leczonych produktem) i bardzo rzadkie (mniej niż 1 przypadek na 10 000 pacjentów leczonych produktem). Zgodnie z zaleceniami EMA należy zachować ostrożność wśród pacjentów leczonych etanerceptem z historią dyskrazji. Wszyscy pacjenci powinni być poinformowani, że w przypadku wystąpienia objawów wskazujących na dyskrazję lub infekcje podczas przyjmowania etanerceptu powinni zasięgnąć porady lekarza. Osoby te powinny być w trybie natychmiastowym poddane badaniom, w tym morfologii krwi. Jeśli dyskrazja zostanie potwierdzona, należy przerwać leczenie etanerceptem.

W dokumencie aktualizującym z 6 listopada 2000 r. zaraportowano 14 przypadków chorób demielinizacyjnych wśród chorych leczonych etanerceptem i zaleca się ostrożność przy przepisywaniu leku etanercept pacjentom z wcześniej stwierdzoną lub początkową demielinizacyjną chorobą ośrodkowego układu nerwowego.

Po wydaniu pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu EMA¹⁴ zwróciła również uwagę na możliwość występowania następujących zagrożeń przy przyjmowaniu etanerceptu: chorób śródmiąższowych płuc, rozwoju oraz reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby, podwyższenia poziomu enzymów wątrobowych, łuszczycy, wysypki łuszczycopodobnej, syndromu Stevensa-Johnsona, rumienia wielopostaciowego, martwicy toksyczno-rozplywnej naskórka, zespołu aktywacji makrofagów, infekcji oportunistycznych, nieczerniakowych nowotworów skóry, chłoniaka, białaczki, nowotworów wieku dziecięcego, raka z komórek Merkla, obwodowej polineuropatii demielinizacyjnej, sarkoidozy, autoimmunologicznego zapalenia wątroby, infekcji z udziałem bakterii *Legionella* i *Listeria*, infekcji i zakażeń pasożytniczych, zapalenia twardówki, układowego zapalenia naczyń, transłożyskowego transportu leku, choroby zapalnej jelit oraz zapalenia wyrostka robaczkowego u dzieci (dotyczy preparatu dla dzieci).

Zidentyfikowano ponadto komunikat EMA z 2003 r.¹⁵ informujący o podwyższonym ryzyku poważnej infekcji i neutropenii u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, leczonych jednocześnie etanerceptem i anakinrą (produkt leczniczy Kineret), w porównaniu z monoterapią z użyciem jednego z tych leków. Odnaleziono także informację o ryzyku znacznego spadku ilości białych krwinek wśród pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów leczonych etanerceptem i sulfasalazyną w porównaniu z pacjentami leczonymi jednym z tych leków i częstszym występowaniu zdarzeń niepożądanych wśród pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych abataceptem w połączeniu z lekami biologicznymi.

Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA)

¹³ EMA, EMEA PUBLIC STATEMENT.

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Public_statement/2010/08/WC500095440.pdf [data dostępu 12/05/2015 r.]

¹⁴ EMA, Enbrel, Procedural steps taken and scientific information after the authorization. 2014.

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/000262/WC500027366.pdf [data dostępu 12/05/2015 r.]

¹⁵ EMA, EMEA PUBLIC STATEMENT. Increased risk of serious infection and neutropenia in patients treated concurrently with Kineret (anakinra) and Enbrel (etanercept). Feb 2003.

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Public_statement/2009/12/WC500018427.pdf [data dostępu 12/05/2015 r.]

Na stronie internetowej FDA (*U.S. Food and Drug Administration*) zidentyfikowano komunikat na temat ryzyka występowania sarkoidozy u pacjentów leczonych etanerceptem. Odnaleziono również doniesienia dotyczące: ryzyka występowania poważnych zakażeń grzybiczych u chorych przyjmujących adalimumab, certolizumab pegol i etanercept oraz możliwego związku między przyjmowaniem inhibitorów TNF- α (w tym etanerceptu) a powstawaniem: nowotworów, w tym nowotworów wieku dziecięcego (dotyczy preparatów stosowanych u dzieci), chłoniaków i białaczki, chorób demielinizacyjnych, poważnych infekcji skórnych, infekcji z udziałem bakterii *Legionella* i *Listeria*, zakażeń oportunistycznych i innych poważnych zakażeń, w tym zakończonych zgonem.

Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL)

Nie zidentyfikowano raportów i komunikatów dotyczących działań niepożądanych po stosowaniu etanerceptu nadesłanych do Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) w ramach spontanicznego monitorowania bezpieczeństwa.

3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej

Do analizy klinicznej włączono 4 opublikowane randomizowane badania kliniczne spełniające kryteria włączenia: Dougados 2014 (etanercept w porównaniu z placebo, N=215), ABILITY-1 (adalimumab w porównaniu z placebo, N=185), Haibel 2008 (adalimumab w porównaniu z placebo, N=46) oraz RAPID-axSpA (certolizumab pegol 200 mg/2 tyg. i 400 mg/4 tyg. w porównaniu z placebo, N=147 chorych w docelowej populacji chorych). Nie odnaleziono opublikowanych badań bezpośrednio porównujących etanercept z dwoma innymi inhibitorami TNF- α zarejestrowanymi w analizowanym wskazaniu, tj. adalimumabem i certolizumabem pegol, stąd wykorzystano porównanie pośrednie leków z etanerceptem metodą Buchera.

Skuteczność kliniczna

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa etanerceptu w porównaniu z placebo u dorosłych chorych z ciężką postacią nr-axSpA, którzy nie wykazali wystarczającej odpowiedzi na niesteroidowe leki przeciwzapalne, w oparciu o randomizowane badanie kliniczne **Dougados 2014**, po 12 tygodniach fazy właściwej badania, wykazała, że w populacji pacjentów z nr-axSpA **etanercept jest istotnie statystycznie skuteczniejszy od placebo**, w zakresie następujących punktów końcowych:

subpopulacje

- **odsetek chorych osiągających odpowiedź ASAS40** – w subpopulacji chorych ze zwiększonym stężeniem białka C-reaktywnego (RR=2,64 [95%CI: 1,32; 5,27], p=0,006; RD=0,30 [95%CI: 0,12; 0,48], p=0,001), natomiast w subpopulacji chorych z normalnym stężeniem białka C-reaktywnego nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami; test dla interakcji dwóch grup nie był istotny statystycznie (p=0,240);
- **odsetek chorych osiągających odpowiedź ASAS40** – w subpopulacji chorych ze zmianami w badaniu MRI (RR=1,81 [95%CI: 1,06; 3,09], p=0,03; RD=0,15 [95%CI: 0,02; 0,28], p=0,02), natomiast w subpopulacji chorych bez zmian w badaniu MRI wynik RR nie osiągnął poziomu istotności statystycznej; test dla interakcji dwóch grup nie był istotny statystycznie (p=0,562).

pełna populacja (nr-axSpA)

- **odsetek chorych osiągających odpowiedź ASAS40 wg EMA 2005** (pierwszorzędowy punkt końcowy) i **wg EMA 2009** (odpowiednio: RR=2,06 [95%CI: 1,23; 3,45], p=0,006; RD=0,17 [95%CI: 0,05; 0,28], p=0,004] oraz RR=2,25 [95%CI: 1,33; 3,81], p=0,003; RD=0,19 [95%CI: 0,07; 0,30], p=0,001);
- **odsetek chorych z odpowiedzią ASAS20** (RR=1,45 [95%CI: 1,06; 1,98], p=0,02; RD=0,16 [95%CI: 0,03; 0,29], p=0,02);
- **odsetek chorych z ASDAS ID** (RR=2,29 [95%CI: 1,43; 3,68], p=0,0005; RD=0,23 [95%CI: 0,11; 0,34], p=0,0002);
- **odsetek chorych z odpowiedzią BASDAI 50** (RR=1,84 [95%CI: 1,23; 2,74], p=0,003; RD=0,20 [95%CI: 0,08; 0,32], p=0,002).
- zmniejszenie **oceny aktywności choroby w skali ASDAS** (zmiana korzystna) (-1,1 pkt. vs -0,5 pkt., p<0,001);
- zmniejszenie **wskaźnika oceny funkcjonowania w skali BASFI** (zmiana korzystna) (-1,4 pkt. vs -0,8 pkt., p=0,016);

- zmniejszenie stężenia białka C-reaktywnego (hsCRP) we krwi (-3,0 mg/l vs 0,1 mg/l, p=0,004).

Stosowanie etanerceptu w porównaniu do certolizumabu pegol powodowało istotnie statystycznie **mniej obniżenie** (wyniki na korzyść CZP):

- oceny aktywności choroby w skali ASDAS w porównaniu z CZP 200 mg/2 tyg. (MD=0,50 [95% CI: 0,01; 0,99], p<0,05);
- oceny aktywności choroby w skali ASDAS w porównaniu z CZP 400 mg/4 tyg. (MD=0,50 [0,02; 0,98], p<0,05);
- oceny funkcjonowania (sprawności fizycznej) w porównaniu z CZP 200 mg/2 tyg. (MD=1,20 [95% CI: 0,17; 2,23], p<0,05);
- oceny funkcjonowania (sprawności fizycznej) w porównaniu z CZP 400 mg/4 tyg. (MD=1,20 [95% CI: 0,24; 2,16], p<0,05);
- oceny ruchomości kręgosłupa w porównaniu z CZP 200 mg/2 tyg. (MD=0,60 [95% CI: 0,06; 1,14], p<0,05);
- oceny ruchomości kręgosłupa w porównaniu z CZP 400 mg/4 tyg. (MD=0,60 [95% CI: 0,07; 1,13], p<0,05).

W zakresie zmiany oceny aktywności choroby w skali BASDAI nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie pomiędzy porównywanymi interwencjami.

W przypadku porównania etanerceptu z adalimumabem w analizie nie uwzględniono porównania w odniesieniu do ciągłych punktów końcowych ze względu na brak wystarczających danych do przeprowadzenia takiej analizy w badaniach włączonych dla adalimumabu (podano jedynie średnią zmianę dla parametrów ciągłych).

Natomiast w przypadku częstości odpowiedzi ASAS40, ASAS20, ASDAS ID, BASDAI 50 nie wykazano istotnej statystycznie różnicy zarówno pomiędzy etanerceptem i adalimumabem jak i etanerceptem i certolizumabem pegol.

Bezpieczeństwo

Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w odsetku chorych, u których:

- wystąpiły zdarzenia niepożądane;
- wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane;
- wystąpiły zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie badania;
- raportowano zakażenia i ciężkie zakażenia;
- raportowano występowanie pozostałych zdarzeń niepożądanych stopnia 3., takich jak: podwyższona aktywność aminotransferazy alaninowej, podwyższona aktywność aminotransferazy asparaginianowej oraz podwyższony poziom bilirubiny.

Odsetek chorych, u których wystąpiły analizowane w badaniu zdarzenia niepożądane był zbliżony w grupie chorych leczonych etanerceptem i placebo.

4. Ocena analizy ekonomicznej

4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

Odnaleziono jedną publikację odnoszącą się do omawianego tematu – abstrakt konferencyjny Codreanu 2014. Publikacja dotyczy analizy ekonomicznej wykonanej dla certolizumabu pegol w reumatoidalnym zapaleniu stawów, łuszcycowym zapaleniu stawów oraz osiowej spondyloartropatii w warunkach rumuńskich. W celu przeprowadzenia analizy autorzy publikacji wykonali modele Markowa dla poszczególnych wskazań, analiza podstawowa przeprowadzona została z perspektywy płatnika publicznego w dożywotnym horyzoncie czasowym, przyjęto stopę dyskontową na poziomie 3,5% zarówno dla kosztów jak i efektów zdrowotnych. Certolizumab pegol porównywano z adalimumabem oraz etanerceptem. Uzyskane wyniki sugerują, że w spondyloartropatii osiowej certolizumab pegol dominuje nad etanerceptem (inkrementalny zysk QALY - 0,021, terapia tańsza). W publikacji nie podano wyników dla porównania certolizumab pegol vs etanercept w spondyloartropatii osiowej bez zmian radiologicznych.

4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy jest weryfikacja opłacalności stosowania etanerceptu w leczeniu dorosłych chorych z ciężką postacią osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia, w tym zwiększonym stężeniem białka C-reaktywnego (CRP) i zmianami w badaniu rezonansu magnetycznego (MRI), którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) w porównaniu do leczenia objawowego, adalimumabu i certolizumabu pegol.

Populacja

Populację docelową dla analizowanych opcji terapeutycznych stanowią dorośli chorzy z ciężką postacią osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia, w tym zwiększonym stężeniem białka C-reaktywnego (CRP) i zmianami w badaniu rezonansu magnetycznego (MRI), którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ).

Analizę kosztów użyteczności przeprowadzono w populacji szerszej niż wnioskowana, tj. w modelu uwzględniono chorych pochodzących z badania *Dougados 2014*, w którym uwzględniono pacjentów ze zwiększonym stężeniem białka C-reaktywnego (CRP) i (lub) zmianami w badaniu rezonansu magnetycznego (MRI), podczas gdy zapisy wnioskowanego programu lekowego wymagają występowania obu tych czynników łącznie oraz dodatkowo wymagana jest obecność antygenu HLA B27.

W modelu uwzględniono pacjentów w średnim wieku około 32 lat, odsetek mężczyzn przyjęto na poziomie 60%, wyjściowa wartość BASDAI – 5,9, wyjściowa wartość BASFI – 4,0, odsetek pacjentów z antygenem HLA-B27 – 73% (na podstawie badania *Dougados 2014*).

W przypadku porównania ETA vs CZP oraz ETA vs ADA nie modelowano efektów zdrowotnych, więc nie definiowano populacji. Przyjęto założenie, że pacjenci przyjmują leki przez pełny okres 1 roku.

Technika analityczna

Dla porównania z BSC wykonano analizę kosztów-użyteczności.

Dla porównania z CZP oraz z ADA wykonano analizę minimalizacji kosztów.

Komentarz analityka AOTMiT:

Należy zwrócić uwagę, że w ramach analizy klinicznej wykazano różnice pomiędzy ETA a CZP, z tego powodu przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów wydaje się nieprawidłowe w przypadku tego porównania.

Interwencja

- Etanercept – produkt leczniczy Enbrel. Dawkowanie leku przyjęto na podstawie badania *Dougados 2014*, które jest zgodne z ChPL – 50 mg raz w tygodniu.

Komparator

Leczenie objawowe (BSC) – na podstawie wyników badania ankietowego wśród 3 polskich ekspertów ([REDACTED]) przyjęto, że w ramach leczenia objawowego stosowane są [REDACTED]

Dawkowanie oraz częstość stosowania poszczególnych interwencji przyjęto na podstawie wyników ankiety wśród ekspertów klinicznych.

- Certolizumab pegol (CZP) – produkt leczniczy Cimzia. Certolizumab pegol nie jest aktualnie refundowany w Polsce w ocenianym wskazaniu. Dawkowanie leku przyjęto zgodnie z ChPL – dawka początkowa wynosi 400 mg w tygodniach 0, 2, 4, a następnie pacjenci przyjmują dawki podtrzymujące: 200 mg co 2 tygodnie lub 400 mg co 4 tygodnie.
- Adalimumab (ADA) – produkt leczniczy Humira. Adalimumab nie jest aktualnie refundowany w Polsce w ocenianym wskazaniu. Dawkowanie leku przyjęto zgodnie z ChPL – 40 mg co 2 tygodnie.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy poszerzonej (NFZ + pacjent).

Horyzont czasowy

Dla porównania ETA vs BSC analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywotnym (50 lat).

W przypadku porównania ETA vs ADA i ETA vs CZP przyjęto założenie o takiej samej efektywności klinicznej z tego powodu przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów w rocznym horyzoncie czasowym.

Komentarz analityka AOTMiT:

Należy zwrócić uwagę, że przyjęcie horyzontu czasowego na poziomie 1 roku może prowadzić do zawyżania kosztu terapii CZP w porównaniu z ETA, ze względu na początkowy okres nasycenia certolizumabem (częstsze dawkowanie w początkowym okresie). Z tego powodu autorzy AE wnioskodawcy przedstawili wyniki dla CZP w pierwszym i kolejnych latach terapii niezależnie. Proponowany program lekowy zakłada maksymalną długość leczenia – 18 miesięcy (istnieje jednak możliwość ponownego włączenia do programu), więc przyjmowanie horyzontu czasowego dłuższego niż 18 miesięcy nie byłoby uzasadnione. Należy również zwrócić uwagę na fakt, że po 12 tygodniach następuje ocena skuteczności terapii i w przypadku braku stwierdzenia adekwatnej odpowiedzi pacjent jest wyłączany z programu, więc część pacjentów będzie leczona jedynie przez okres około 3 miesięcy. Powyższe może mieć szczególny wpływ na wyniki dla porównania ETA vs CZP, ze względu na występowanie wstępnego nasycenia certolizumabem (w pierwszym miesiącu leczenia występuje dodatkowa dawka leku, więc im krótszy horyzont czasowy tym większy wpływ wstępnego wysycania na koszty inkrementalne). Różna długość horyzontu czasowego będzie również wpływać na wyniki analizy ze względu na różne koszty terapii w jednostce czasu (im dłuższy horyzont czasowy tym większa różnica, lecz kierunek wnioskowania nie będzie ulegał zmianie). Parametr ten powinien zostać przetestowany w ramach analizy wrażliwości.

Dyskontowanie

Dla porównania z BSC przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

Ze względu na przyjęty horyzont czasowy dla porównania ETA z CZP oraz ETA z ADA nie uwzględniono dyskontowania.

Koszty

W ramach porównania ETA vs BSC (analiza kosztów-użyteczności) zużycie zasobów oszacowano na podstawie wyników badania ankietowego, które przeprowadzono wśród 3 polskich ekspertów w dziedzinie reumatologii. Na podstawie wyników ankiety odnośnie zużytych zasobów przypisano koszty jednostkowe i oszacowano koszty z perspektywy NFZ oraz z perspektywy poszerzonej (NFZ + pacjent). Ostatecznie uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- koszty leków,
- koszty podania,
- koszty kwalifikacji do leczenia,
- koszty standardowego monitorowania chorego,
- koszty leczenia ciężkich zakażeń (w ramach analizy wrażliwości),
- koszty zużycia zasobów w zależności od wyników BASDAI i BASFI (w ramach analizy wrażliwości)

Składowe leczenie objawowego, tj. stosowane leki (wraz z dawkami dobowymi) i zabiegi oraz długość ich stosowania i odsetek chorych, u których są stosowane przyjęto w oparciu o wyniki badania ankietowego. Zgodnie z wynikami badania ankietowego w ramach leczenia objawowego stosowane są

Koszty leków refundowanych (tj.) przypisano na podstawie Obwieszczenia MZ. Koszty leków nierefundowanych przyjęto na podstawie Indeksu Leków Medycyny Praktycznej. Koszty zabiegów oszacowano w oparciu o wartość punktową na podstawie Zarządzenia Nr 80/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 16 grudnia 2013 i wycenę punktu na podstawie informacji o umowach zawartych przez poszczególne

Oddziały Wojewódzkie NFZ w 2014 roku. Koszt łączny leczenia objawowego, uwzględniony w modelu, oszacowano na 206,86 PLN z perspektywy NFZ oraz na 418,52 PLN z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta.

Przyjęto założenie, że pacjenci będą przyjmowali etanercept

roczne koszty podania oszacowano na 1 248 PLN (wartość aktualna na dzień przekazania AWA – zgodna z Zarządzeniem Nr 21/2015/DGL Prezesa NFZ). Analogiczne założenie przyjęto dla wszystkich leków uwzględnionych w analizie minimalizacji kosztów – na tej podstawie uznano koszty podania za koszty nieróżnicujące. Przyjęto założenie, że koszty związane z podaniem leków w ramach BSC są równe 0 PLN.

Koszty kwalifikacji i weryfikacji leczenia biologicznego w ramach programu lekowego w przypadku etanerceptu przyjęto na podstawie Zarządzenia Nr 57/2014/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2014 r. (). Wartość tego świadczenia oszacowano na 325 PLN rocznie (wartość aktualna na dzień przekazania AWA – zgodna z Zarządzeniem Nr 21/2015/DGL Prezesa NFZ).

Założono, że monitorowanie chorych z nr-axSpA leczonych etanerceptem w ramach dedykowanego programu lekowego będzie finansowane przez NFZ na zasadach zgodnych z obowiązującymi dla programu B.36. Leczenie inhibitorami TNF alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), zgodnie z Zarządzeniem Nr 57/2014/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2014 r. (jako diagnostyka w programie leczenia inhibitorami TNF alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK)). Wartość tego świadczenia oszacowano na 748,80 PLN rocznie (wartość aktualna na dzień przekazania AWA – zgodna z Zarządzeniem Nr 21/2015/DGL Prezesa NFZ).

Zgodnie z wynikami badania ankietowego chorzy leczeni objawowo będą monitorowani w ramach (). Wartość tego świadczenia oszacowano na 262,33 PLN rocznie (zgodnie z Zarządzeniem Nr 82/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 17 grudnia 2013 r.).

Ze względu na to, iż w badaniu klinicznym oceniającym stosowanie etanerceptu w leczeniu nr-axSpA nie raportowano występowania ciężkich zakażeń, nie zostały one uwzględnione w analizie podstawowej. Również koszty zużycia zasobów w zależności od wyników BASDAI i BASFI uwzględniono wyłącznie w analizie wrażliwości ze względu na brak specyficznych danych w warunkach polskich. Wykorzystano 3 algorytmy: TA143 (<http://www.nice.org.uk/guidance/TA143>), TA233 (<https://www.nice.org.uk/guidance/ta233>) oraz 1 algorytm opublikowany w badaniu *Rafia 2012*. Wszystkie poniższe algorytmy powstały w oparciu o pacjentów z ZZSK:

- TA143: $£351,31 * 1,0665 * \text{BASDAI} * 1,1707 * \text{BASFI}$,
- TA143: $£708,45 + £750 * \text{BASDAI}$,
- McLeod 2007 i TA233: $£1585,30 * \exp(0,1832 * \text{BASFI})$,
- Rafia 2012:

o BASDAI <40: roczny koszt: £151,96,

o $40 \leq \text{BASDAI} < 60$: roczny koszt: £311,08,

o BASDAI ≥ 60 : roczny koszt: £1039,16.

Przyjęto założenie, że powyższe algorytmy przekładają się na pacjentów z nr-axSpA. Koszty przeliczono na PLN. Powyższe koszty uwzględniono jedynie w ramach analizy wrażliwości jako koszty dodatkowe.

W ramach porównania ETA vs CZP oraz ETA vs ADA (analiza minimalizacji kosztów) uwzględniono jedynie koszty leków, pozostałe kategorie kosztów (koszty podania, koszty diagnostyki i monitorowania oraz kwalifikacji do leczenia) uznano za nieróżnicujące. Przyjęto założenie, że etanercept finansowany będzie w ramach proponowanego programu lekowego, zaś certolizumab oraz adalimumab finansowane będą na dotychczasowym poziomie. Koszty CZP oraz ADA przyjęto zgodnie z Obwieszczeniem MZ, są one aktualne na dzień przekazywania AWA.

Komentarz analityka AOTMiT:

Autorzy AE wnioskodawcy nie uwzględnili możliwości istnienia RSS dla komparatorów i wyliczenia oparli wyłącznie na Obwieszczeniu MZ. Zasadne wydaje się również przedstawienie wariantu bazującego na cenach poszczególnych leków oszacowanych na podstawie komunikatu Prezesa NFZ w sprawie wartości wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach lekowych i chemioterapii

(<http://nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/komunikaty-prezesa-nfz/refundacja-styczen-pazdziernik-2014-r-4780.html>).

W poniższej tabeli przedstawiono ceny poszczególnych leków uwzględnione w ramach analizy minimalizacji kosztów

Tabela 25. Koszty leków przyjęte w analizie minimalizacji kosztów

Lek	Zawartość opakowania	Koszt pojedynczej dawki (fiolki dla infliksymabu)	Źródło
Certolizumab pegol	400 mg	4 225,28 PLN	Obwieszczenie MZ
Certolizumab pegol	400 mg	3 106,01 PLN	Komunikat Prezesa NFZ (wariant nieuwzględniony w AE wnioskodawcy)
Adalimumab	80 mg	4 363,63 PLN	Obwieszczenie MZ
Adalimumab	80 mg	4 130,78 PLN	Komunikat Prezesa NFZ (wariant nieuwzględniony w AE wnioskodawcy)

Koszty wnioskowanego leku przedstawiono w poniższej tabeli (przyjęto je na takim samym poziomie w analizie kosztów-użyteczności oraz w analizie minimalizacji kosztów.

Tabela 26. Koszt wnioskowanego leku uwzględniony w AE wnioskodawcy

Lek	Zawartość opakowania	Koszt pojedynczej dawki (fiolki dla infliksymabu)	Źródło
Etanercept (bez RSS)	200 mg	4 195,80 PLN	Obwieszczenie MZ
Etanercept (z RSS)	200 mg		Dane wnioskodawcy
Etanercept (bez RSS)	100 mg	2 097,90 PLN	Obwieszczenie MZ
Etanercept (z RSS)	100 mg		Dane wnioskodawcy

Odpłatność i grupa limitowa

Wnioskowane jest finansowanie etanerceptu w ramach proponowanego programu lekowego „Leczenie etanerceptem świadczeniobiorców z ciężką postacią osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia (ICD-10 M46)”, a więc bezpłatnie dla pacjenta.

Przyjęto założenie o włączeniu wyżej wymienionego wskazania do istniejącej grupy limitowej „1050.2 - blokery TNF – etanercept”, przy zachowaniu wysokości limitu finansowania na poziomie ceny hurtowej brutto (wysokość limitu finansowania równa cenie hurtowej wnioskowanego leku).

Instrument podziału ryzyka

Wnioskodawca zaproponował instrument dzielenia ryzyka (RSS) [redacted]

Model

Porównanie z BSC (analiza kosztów-użyteczności)

Ze względu na przyjęcie dłuższego horyzontu czasowego niż w dostępnym badaniu klinicznym, w analizie kosztów-użyteczności wykorzystano podejście oparte na modelowaniu. Model uwzględniony w niniejszej analizie jest brytyjskim modelem zaadaptowanym do polskich realiów. Parametry dotyczące skuteczności leków zostały przyjęte zgodnie z pierwotnymi założeniami autorów modelu, dostosowano natomiast parametry kosztowe. Dane kosztowe specyficzne dla warunków polskiego systemu opieki zdrowotnej, określono na podstawie badania ankietowego, którego celem było zbadanie aktualnej praktyki klinicznej w Polsce, zużycia zasobów i kosztów.

W modelu następuje wygenerowanie hipotetycznej kohorty pacjentów, w której każdy chory ma przypisany zestaw wyjściowych parametrów klinicznych: wiek, płeć, wskaźniki BASDAI i BASFI, masę ciała, czas trwania choroby, zmęczenie wg VAS, stężenie białka C-reaktywnego (CRP) oraz obecność HLA-B27. W analizie podstawowej zastosowano losowanie ze zwracaniem bezpośrednio z badania Dougados 2014 (charakterystyka pacjentów bezpośrednio na podstawie tego badania). Oznacza to, że każdy pacjent uwzględniony w próbie może zostać wybrany ponownie, co umożliwia utrzymanie korelacji pod względem charakterystyki wyjściowej pacjentów bez odwoływania się do założeń rozkładu.

Model startuje po niepowodzeniu dwóch niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) - pacjent jest włączany w momencie rozpoczęcia leczenia etanerceptem. Następnie pacjent przechodzi przez leczenie objawowe do zgonu. U każdego chorego oceniane jest stosowanie obu analizowanych opcji terapeutycznych przed wylosowaniem nowego pacjenta. Początkowa odpowiedź na leczenie, tj. zmiana wskaźników BASDAI i BASFI w 12 tygodniu, szacowana jest za pomocą regresji wielorakiej z uwzględnieniem charakterystyki wyjściowej pacjentów. Skorelowane zmiany w wynikach BASDAI i BASFI w 12 tygodniu oszacowano na podstawie reszt w równaniu regresji wielorakiej, u których założono wielowymiarowy rozkład normalny. W celu określenia zmiany wyników BASDAI i BASFI dla leczenia objawowego, uwzględniono efekty względne na podstawie wyników porównania z etanerceptem.

Zgodnie z treścią nowego programu lekowego, jak również programu B.36 dla ZZSK, wskazaniem do przerwania leczenia inhibitorami TNF- α jest m.in. wystąpienie działań niepożądanych oraz brak uzyskania adekwatnej odpowiedzi na zastosowany inhibitor TNF alfa, definiowanej jako zmniejszenie wartości BASDAI przynajmniej o 50% w stosunku do wartości sprzed leczenia (lub o 2 jednostki) oraz zmniejszenie bólu kręgosłupa na skali VAS o co najmniej 2 cm, po 12 tygodniach terapii. W związku z powyższym założono, że pacjenci przerywają leczenie etanerceptem w przypadku nietolerancji leku lub braku wystąpienia adekwatnej odpowiedzi na leczenie, którą zdefiniowano, jako zmniejszenie wartości BASDAI o co najmniej 50% w stosunku do wartości sprzed leczenia (BASDAI 50) w 12 tygodniu.

Komentarz analityka AOTMiT:

Należy zwrócić uwagę, że w zapisach proponowanego programu lekowego adekwatna odpowiedź uzależniona jest od ASDAS-CRP nie natomiast od BASDAI. Z tego powodu przedstawiony model może nie do końca odpowiadać rzeczywistości, co stanowi ograniczenie jego wiarygodności.

U pacjentów, którzy kontynuowali przyjmowanie etanerceptu (tj. chorych, którzy odpowiedzieli na leczenie) założono dalszą poprawę w okresie 12-48 tygodni w celu uniknięcia niedoszacowania zysku QALY - zgodnie z wynikami badań klinicznych poprawa wskaźników BASDAI i BASFI trwa przez około 2 lata od rozpoczęcia leczenia anty-TNF- α . Przy zastosowaniu regresji wielorakiej uwzględniającej parametry wyjściowe oraz dodatkowo zmianę wyników BASDAI i BASFI w 12 tygodniu, szacowana jest zmiana wyników BASDAI i BASFI w 48 tygodniu dla etanerceptu. U pacjentów leczonych objawowo przyjęto brak poprawy po upływie 12 tygodni - założono, że wyniki BASDAI i BASFI w 12 tygodniu wracają do stanu początkowego.

Komentarz analityka AOTMiT:

Należy zwrócić uwagę, że na podstawie badania *Dougados 2014* można stwierdzić, że pacjenci w grupie PLC (przyjmujący jedynie leczenie objawowe) również wykazywali poprawę stanu zdrowia zarówno w skali BASDAI (poprawa o 1,3 punktu po 12 tygodniach terapii) jak i w skali BASFI (poprawa o 0,8 punktu po 12 tygodniach terapii). Przyjęcie założenia o braku poprawy stanu zdrowia u pacjentów w grupie BSC nie jest uzasadnione i ma niewątpliwie wpływ na wyniki analizy (w wyniku tego założenia zaniżono efekty zdrowotne uzyskiwane w ramieniu BSC).

Po określeniu odpowiedzi na leczenie w 12 tygodniu, pacjenci narażeni są na:

- progresję BASFI (założono, że wyniki BASDAI są stałe),
- przerwanie leczenia,
- zgon.

Komentarz analityka AOTMiT:

Autorzy analizy przyjęli założenie o stałej progresji współczynnika BASFI na poziomie 0,7 punktu (wartość tą przyjęto na podstawie zidentyfikowanych analiz ekonomicznych) u pacjentów leczonych objawowo po 12 tygodniach. Część publikacji zakłada niższy wzrost roczny rzeczonoego współczynnika (m. in. Wyeth 2007 – wzrost o 0,3 pkt. rocznie, Abbot 2007 – wzrost o 0,5 pkt. rocznie). Przyjęcie wzrostu BASFI na najniższym poziomie (0,3 pkt. rocznie) skutkuje wzrostem wartości ICUR o około 10%. Należy zauważyć, że wartość 0,3 pkt. pojawia się w publikacjach znacznie rzadziej niż wartość przyjęta przez autorów AE wnioskodawcy.

Dodatkowo autorzy AE testowali wpływ tego parametru w ramach analizy wrażliwości, jednak jako wartość minimalną przyjęto wartość 0,4 pkt.).

Założono, że po przerwaniu terapii etanerceptem, wyniki BASDAI i BASFI wracają do poziomu początkowego (tzw. efekt odbicia). Przyjęcie takiego założenia poparte jest m. in. obserwacjami z rejestru DANBIO (*Danish Nationwide Registry of Biological Therapies*). Czas potrzebny do powrotu do stanu początkowego przyjęto na 6 miesięcy.

W modelu nie uwzględniono innych aspektów choroby, takich jak zapalenie lub progresja radiologiczna, ze względu na brak długoterminowych danych oraz brak możliwości powiązania tego typu wyników z kosztami oraz innymi ekonomicznymi punktami końcowymi.

Strukturę modelu przedstawiono na rycinie poniżej.

Rysunek 1. Schemat modelu zastosowanego przez wnioskodawcę.

W celu oszacowania użyteczności dla poszczególnych stanów zdrowia wykonano specjalny model regresji. Z wykorzystaniem tego modelu przyporządkowywano odpowiednie wartości użyteczności w zależności od stanu zdrowia pacjenta na podstawie skali BASDAI oraz BASFI, wieku oraz płci danego pacjenta. Analitycy przetestowali w ramach analizy wrażliwości zastosowanie odmiennego algorytmu (na podstawie publikacji McLeod 2007) służącego szacowaniu użyteczności.

Porównanie z CZP oraz ADA (analiza minimalizacji kosztów)

W celu przeprowadzenia porównania ETA vs CZP oraz ETA vs ADA przyjęto założenie o takiej samej efektywności klinicznej porównywanych interwencji (pomimo wykazanych w analizie klinicznej różnic w porównaniu ETA vs CZP). Z tego powodu porównywano jedynie koszty poszczególnych terapii. Kalkulacji dokonano w aplikacji Microsoft Excel. Obliczenia polegały na prostym oszacowaniu kosztu rocznej terapii poszczególnym lekiem, przy założeniu, że pacjent leczony jest przez cały okres horyzontu czasowego analizy (nie wypada z programu, przyjmuje wszystkie dawki leku).

Analiza wrażliwości

Ze względu na niepewność przyjętych założeń autorzy AE wnioskodawcy testowali ich wpływ w ramach jednokierunkowej, deterministycznej analizy wrażliwości. W poniższej tabeli przedstawiono testowane parametry wraz z ich wartościami.

Tabela 27. Parametry analizy testowane w ramach analizy wrażliwości

Wariant	Parametr	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości
1A	odpowiedź na leczenie objawowe	natychmiastowy powrót do wyjściowych wyników BASDAI i BASFI w 12 tyg.	brak odpowiedzi na leczenie w 12 tyg. (wyjściowe BASDAI i BASFI przez cały okres leczenia)
1B			wyniki BASDAI i BASFI wracają stopniowo do poziomu wyjściowego w okresie pomiędzy 12 i 48 tygodniem
2A	progresja wskaźnika BASFI po 12 tyg. w grupie BSC	0,7/rok	0,4/rok
2B			1/rok
3A	prawdopodobieństwo przerwania leczenia (po 12 tyg.)	5%	0,5 wartości domyślnej
3B			2 x wartość domyślna
4A	czas odbicia	powrót BASDAI i BASFI do wartości wyjściowych w ciągu 6 miesięcy	powrót w ciągu 3 miesięcy
4B			natychmiastowy powrót
4C			powrót do trajektorii leczenia objawowego
5	SMR (standaryzowany współczynnik umieralności)	1	1,5 (na podstawie badań dla ZZSK)
6	użyteczność stanu zdrowia	Uwzględnienie wpływu płci oraz wieku	Brak uwzględnienia wpływu płci oraz wieku
7	koszty ciężkich zakażeń	nie uwzględniono	uwzględniono (na podstawie badań dla ZZSK)
8A	koszty zużycia zasobów w zależności od wyników BASDAI i BASFI	nie uwzględniono	uwzględniono
8B			
8C			
9	horyzont czasowy	dożywotni (50 lat)	25 lat
10A	stopy dyskontowe	5% koszty i 3,5% efekty	5% koszty i efekty
10B			0%* koszty i efekty
10C			5% koszty i 0%* efekty
11A	koszt leczenia objawowego	206,86/418,52	165,49/334,81 (-20%)
11B			248,23/502,22 (+20%)

Dla analizy minimalizacji kosztów autorzy AE wnioskodawcy nie przeprowadzili analizy wrażliwości. Analitycy AOTMiT w części „Obliczenia własne Agencji” przeprowadzili obliczenia w ramach, których uwzględniono koszty komparatorów na podstawie komunikatu Prezesa NFZ, przedstawiono również wyniki w 3-miesięcznym horyzoncie czasowym.

Ograniczenia według wnioskodawcy

„W analizie kosztów-użyteczności parametry skuteczności etanerceptu i leczenia objawowego przyjęto na podstawie danych nieopublikowanych dla pojedynczych pacjentów pochodzących z badania Dougados 2014. Założono, że wyniki zdrowotne ekstrapolowane poza okres obserwacji badania klinicznego przedstawiają wiarygodne oszacowania rzeczywistych wyników.

Analizę kosztów użyteczności przeprowadzono w populacji szerszej niż wnioskowana, tj. w modelu uwzględniono chorych pochodzących z badania Dougados 2014. W badaniu chorzy mieli zwiększone stężenie białka C-reaktywnego (CRP) i (lub) zmiany w badaniu rezonansu magnetycznego (MRI). Należy

jednak zaznaczyć, że mając na uwadze wyniki badania Dougados 2014, wskazujące na większą częstość odpowiedzi na leczenie etanerceptem w porównaniu do grupy placebo u chorych ze zwiększonym stężeniem białka C-reaktywnego i zmianami w badaniu MRI względem chorych z normalnym stężeniem białka C-reaktywnego oraz brakiem zmian w badaniu MRI, można założyć, że w przypadku uwzględnienia wyłącznie chorych zgodnie z wnioskowanym wskazaniem (tj. zwiększone stężenie CRP i zmiany w badaniu MRI) oszacowany współczynnik efektywności kosztowej byłby niższy od oszacowanego.

W przypadku testowania wpływu przyjętej stopy dyskontowej dla kosztów i efektów zdrowotnych na wyniki analizy wprowadzenie wartości 0%, ze względu na ograniczenia modelu powoduje wystąpienie błędu, w związku z czym niezbędne było zastosowanie wartości 0,00001% zamiast 0% (dotyczy analizy wrażliwości). Ograniczenie ma wymiar techniczny i wpływa na wnioskowanie.

Oszacowanie długoterminowej zmiany użyteczności stanu zdrowia w zależności od wskaźników BASDAI i BASFI wymagało zastosowania metody mapowania. W ramach przeglądu systematycznego zidentyfikowano badania, w których zastosowano mapowanie, jednak opracowane algorytmy dotyczyły populacji chorych z ZZSK. W związku z tym, w populacji chorych z nr-axSpA niezbędne było opracowanie algorytmu *de novo*.

W przypadku porównania etanerceptu z adalimumabem i certolizumabem pegol za ograniczenie analizy może zostać uznane wykorzystanie jedynie danych kosztowych i przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów. Powyższe założenie jest uzasadnione brakiem dowodów klinicznych wskazujących na przewagę któregośkolwiek z analizowanych inhibitorów TNF- α w analizowanej populacji chorych.

Założenie o braku istotnych różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy etanerceptem oraz adalimumabem i certolizumabem pegol oraz ocena wyłącznie kosztów terapii jest założeniem upraszczającym analizy, ale uzasadnionym w kontekście zebranych dowodów.

W analizie minimalizacji kosztów finansowanie adalimumabu i certolizumabu pegol założono na obecnym poziomie zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ, pomimo braku finansowania obecnie tych leków w leczeniu chorych z nr-axSpA (założenie konserwatywne).

W analizie uwzględniono roczne koszty zakupu inhibitorów TNF- α , tj. ETN, ADA i CZP. Koszt zakupu ETN i ADA jest jednakowy w każdym roku terapii. Koszt zakupu CZP oszacowano osobno dla I roku oraz kolejnych lat terapii, ze względu na odmienne dawkowanie leku na początku leczenia i na dalszych etapach terapii - 400 mg w 0, 2 i 4 tygodniu, następnie 200 mg/2 tyg. (lub 400 mg/4 tyg.).

Komentarz analityka AOTMiT:

Należy zwrócić uwagę, że podczas szacowania kosztu terapii certolizumabem w pierwszym roku terapii autorzy AE wnioskodawcy przyjęli, że wzrost kosztu związany z większą częstością dawkowania w pierwszym miesiącu terapii będzie związany z podaniem dodatkowych 3 dawek CZP po 200 mg (w sumie 600 mg CZP). Zdaniem Agencji wzrost kosztu będzie wynikał z dodatkowej dawki w 2 tygodniu leczenia, więc wzrost zużycia w stosunku do kolejnych lat terapii będzie wynosił 400 mg CZP.

Etanercept, adalimumab i certolizumab pegol podawane są we wstrzyknięciu podskórnym. Zgodnie z wynikami badania ankietowego [redacted]. Przyjęto, że koszty podania leków, kwalifikacji do leczenia i monitorowania leczenia dla ADA i CZP będą takie same jak dla ETN, tj. że koszty badań w ramach kwalifikacji i monitorowania do leczenia poza programem będą pokrywać się z kosztami w programie lekowym.

W analizie minimalizacji kosztów przyjęto upraszczające założenie o pełnym przestrzeganiu zaleceń lekarskich i braku możliwości zmiany lub przerwania terapii w analizowanym horyzoncie czasowym.

W ramach niniejszej analizy nie zidentyfikowano opublikowanych pełnotekstowo badań, w których oszacowano efektywność kosztową etanerceptu stosowanego w leczeniu nr-axSpA oraz wartości użyteczności stanów zdrowia u pacjentów z nr-axSpA."

4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 28. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	

Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	Założenia odnośnie BSC przyjęto na podstawie ankiety wśród 3 ekspertów klinicznych. Bazowanie jedynie na opinii ekspertów obarczone jest pewną niepewnością, jednak brak jest precyzyjnych danych w tej materii, z tego powodu podejście wnioskodawcy jest uzasadnione.
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	?	Analizę kosztów użyteczności przeprowadzono w populacji szerszej niż wnioskowana (uwzględniono chorych, którzy mieli zwiększone stężenie białka C-reaktywnego (CRP) i (lub) zmiany w badaniu rezonansu magnetycznego (MRI) – populacja badania Dougados 2014.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK / NIE	Dla porównania z BSC przyjęto właściwą technikę analityczną. Wątpliwości analityków budzi jednak zastosowanie techniki minimalizacji kosztów dla porównania z certolizumabem pegol, w stosunku do którego wykazano istotne klinicznie różnice w efektywności klinicznej (analiza kliniczna wykazała różnice na korzyść certolizumabu).
Czy określono perspektywę analizy?	TAK	
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Można jednak zauważyć, że ze względu na przewlekły charakter choroby, prowadzący do ograniczenia pełnienia ról społecznych, zasadnym byłoby przeprowadzenie analizy z perspektywy społecznej. Wnioskodawca uzasadnia jednak: „brak wiarygodnych danych dotyczących kosztów utraconej produktywności związanych bezpośrednio z nr-axSpA oraz jej powikłaniami, co oznacza, że całkowite koszty leczenia chorych z nr-axSpA mogą być niedoszacowane. Dodatkowo, brak spójnej metodyki dotyczącej szacowania tej kategorii kosztów znacznie ogranicza możliwość wiarygodnego wnioskowania”.
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?	TAK / NIE	Dla porównania ETA vs BSC dodatkowy efekt wykazano w ramach analizy klinicznej. Dla porównania ETA vs CZP analiza kliniczna wykazała istotne klinicznie różnice między porównywanymi interwencjami, więc zastosowania techniki minimalizacji kosztów budzi wątpliwości.
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywotnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	TAK	Dla porównania z BSC analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywotnym. W przypadku porównania z adalimumabem oraz certolizumabem przyjęto roczny horyzont czasowy – wynika to z przyjętej techniki analitycznej.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK	Nie pominięto.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo	TAK	

przeprowadzony?		
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	TAK	
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?*	NIE	Podczas szacowania kosztu terapii certolizumabem w pierwszym roku terapii autorzy AE wnioskodawcy przyjęli, że wzrost kosztu związany z większą częstością dawkowania w pierwszym miesiącu terapii będzie związany z podaniem dodatkowych 3 dawek CZP po 200 mg (w sumie 600 mg CZP). Zdaniem Agencji wzrost kosztu będzie wynikał z dodatkowej dawki w 2 tygodniu leczenia, więc wzrost zużycia w stosunku do kolejnych lat terapii będzie wynosił 400 mg CZP.

* - parametry jakości określono na podst. kontrolnej listy pytań stosowanej w raportach ERG dla NICE (modyfikacja własna Agencji)

** - nie dotyczy struktury i danych wejściowych do modelu (wyniki oceny modelu zostały przedstawione w kolejnym rozdziale AWA)

4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

W AOTMiT przeprowadzono walidację wewnętrzną dostarczonych przez wnioskodawcę modeli poprzez:

- sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu,
- sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w kalkulatorze z wartościami zawartymi w opisie analizy ekonomicznej wnioskodawcy,
- sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym,
- sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące efektów klinicznych i użyteczności są zgodne z deklarowanymi źródłami.

W obu weryfikowanych modelach nie odnaleziono błędów obniżających wiarygodność prowadzonych z ich wykorzystaniem obliczeń.

4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Porównanie ETA vs BSC (analiza kosztów-użyteczności)

Tabela 29. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych dla porównania ETA vs BSC w dożywotnim horyzoncie czasowym

Parametr	ETA	BSC	ETA vs BSC (wartość inkrementalna)
QALY	11,41	9,83	1,58

Tabela 30. Zestawienie kosztów dla porównania ETA vs BSC w dożywotnim horyzoncie czasowym

Kategoria kosztu	Perspektywa NFZ			Perspektywa NFZ + pacjent		
	ETA	BSC	ETN vs BSC	ETA	BSC	ETA vs BSC
Koszty całkowite [PLN]	217 949 / []	7 666	210 283 / []	220 712 / []	11 151	209 560 / []

* wartość bez RSS / z RSS

Struktura modelu nie pozwala wyodrębnić kosztów związanych jedynie kosztami wnioskowanej technologii.

Tabela 31. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy dla porównania ETA vs BSC w dożywotnim horyzoncie czasowym

Parametr	Perspektywa NFZ	Perspektywa NFZ + pacjent
ICUR [PLN/QALYG]	132 786 /	132 330 /

Parametr	Perspektywa NFZ	Perspektywa NFZ + pacjent

Na podstawie analizy podstawowej wnioskodawcy można stwierdzić, że wartość współczynnika ICUR z perspektywy płatnika publicznego wynosi 132 786 PLN/QALYG bez RSS i [redacted] z RSS. ICUR z perspektywy poszerzonej (NFZ + pacjent) oszacowano na 132 330 PLN/QALYG bez RSS i [redacted] z RSS.

Porównanie ETA vs ADA oraz ETA vs CZP (analiza minimalizacji kosztów)

Wyniki uwzględniają jedynie koszty leków (założono, że wszystkie leki będą wydawane pacjentowi bezpłatnie), dlatego wyniki z perspektywy płatnika publicznego są tożsame z wynikami z perspektywy poszerzonej.

Wyniki dla porównania ETA vs CZP przedstawiono niezależnie dla pierwszego roku terapii oraz dla kolejnych lat terapii (ze względu na schemat dawkowania CZP w pierwszym miesiącu terapii).

Należy zwrócić uwagę, że podczas szacowania kosztu terapii certolizumabem w pierwszym roku terapii autorzy AE wnioskodawcy błędnie przyjęli, że wzrost kosztu związany z większą częstością dawkowania w pierwszym miesiącu terapii będzie związany z podaniem dodatkowych 3 dawek CZP po 200 mg (w sumie 600 mg CZP). Zdaniem Agencji wzrost kosztu będzie wynikał z dodatkowej dawki w 2 tygodniu leczenia, więc wzrost zużycia w stosunku do kolejnych lat terapii będzie wynosił 400 mg CZP. Poniższe wyniki uwzględniają założenie, że w pierwszym roku terapii wzrost zużycia CZP w stosunku do kolejnych lat wynosić będzie 400 mg.

Tabela 32. Wyniki analizy minimalizacji kosztów w rocznym horyzoncie czasowym

Terapia	Analiza z RSS	Analiza bez RSS
ETA	[redacted]	[redacted]
ADA	56 920,83	56 920,83
ETA vs ADA	[redacted]	[redacted]
CPZ – I rok	59 341,42	59 341,42
ETA vs CPZ – I rok	[redacted]	[redacted]
CPZ – kolejne lata	55 116,14	55 116,14
ETA vs CPZ – kolejne lata	[redacted]	[redacted]

W wyniku analizy minimalizacji kosztów oszacowano, że terapia ETA jest najtańszą terapią. Terapia ETA jest tańsza od terapii ADA o [redacted] PLN bez RSS; [redacted] PLN z RSS w rocznym horyzoncie czasowym. Terapia ETA jest tańsza od terapii CZP w 1-szym roku terapii o [redacted] PLN bez RSS; [redacted] PLN z RSS, oraz tańsza od terapii CZP w kolejnych latach terapii o [redacted] PLN bez RSS; [redacted] PLN z RSS w rocznym horyzoncie czasowym.

Koszt etanerceptu, przy którym koszt jego stosowania równy jest kosztowi stosowania adalimumabu oszacowano na [redacted] PLN netto za opakowanie zawierające 200 mg etanerceptu oraz [redacted] PLN netto za opakowanie zawierające 100 mg etanerceptu.

Koszt etanerceptu, przy którym koszt jego stosowania równy jest kosztowi stosowania certolizumabu w 1-szym roku terapii oszacowano na [redacted] PLN netto za opakowanie zawierające 200 mg etanerceptu oraz [redacted] PLN netto za opakowanie zawierające 100 mg etanerceptu.

Koszt etanerceptu, przy którym koszt jego stosowania równy jest kosztowi stosowania certolizumabu w kolejnych latach terapii oszacowano na [redacted] PLN netto za opakowanie zawierające 200 mg etanerceptu oraz [redacted] PLN netto za opakowanie zawierające 100 mg etanerceptu.

4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

W rozpatrywanym przypadku nie zachodzą okoliczności opisane w art. 13. ust. 3 z powodu braku refundowanego aktywnego komparatora.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej i prognozie opłacalności wynoszącym 119 577 PLN, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Enbrel wynosi 3 321,81 PLN za opakowanie zawierające 200 mg etanerceptu oraz 1 660,91 PLN za opakowanie zawierające 100 mg etanerceptu. Powyższe ceny progowe odnoszą się do perspektywy płatnika publicznego. Z perspektywy poszerzonej ceny te to odpowiednio 3 334,88 PLN i 1 667,43 PLN.

4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Wyniki analizy wrażliwości wskazują na dużą stabilność wyników modelu. Zmiana wyników w ramach wszystkich scenariuszy (poza zmianą stóp dyskontowych oraz uwzględnieniem zużycia dodatkowych zasobów w zależności od BASDAI i BASFI) nie przekraczała 8,1% w stosunku do wyniku analizy podstawowej. Uwzględnienie zużycia zasobów w zależności od BASDAI i BASFI (na podstawie danych z Wielkiej Brytanii; im gorszy stan pacjenta, tym wyższe koszty) skutkuje obniżeniem współczynnika ICUR o około 28%. Skrócenie horyzontu czasowego analizy skutkuje wzrostem wartości ICUR – przyjmując horyzont czasowy na poziomie 25 lat współczynnik ICUR rośnie o około 8%.

Należy mieć na uwadze, że powyższe zmiany kumulują się i zakładając jednoczesną zmianę kilku parametrów można spodziewać się większych zmian.

Dla analizy minimalizacji kosztów autorzy AE wnioskodawcy nie przeprowadzili analizy wrażliwości. Analitycy AOTMiT w części „Obliczenia własne Agencji” przeprowadzili obliczenia w ramach, których uwzględniono koszty komparatorów na podstawie komunikatu Prezesa NFZ, przedstawiono również wyniki w 3-miesięcznym horyzoncie czasowym.

4.5.4. Obliczenia własne Agencji

Obliczenia własne AOTMiT w przypadku analizy kosztów-użyteczności potwierdzają wyniki analizy wnioskodawcy (wykonano je jedynie w celu szacowania zmienności wyników w zależności od przyjętych założeń).

Dodatkowo analitycy AOTMiT przeprowadzili obliczenia uwzględniając algorytm zmiany użyteczności w zależności od BASDAI, BASFI, wieku oraz płci opisany w publikacji McLeod 2007:

$$\text{użyteczność} = 0,8772 - 0,0323 \cdot \text{BASFI} - 0,0384 \cdot \text{BASDAI} - 0,0279 \cdot \text{wiek dla mężczyzn} + 0,002 \cdot \text{wiek}$$

Wartość współczynnika ICUR oszacowanego na podstawie powyższego algorytmu dla użyteczności poszczególnych stanów zdrowia (bez zmian pozostałych parametrów modelu) oszacowano na 150 193 PLN/QALYG bez RSS; [] PLN/QALYG z RSS z perspektywy NFZ. Wartość ICUR z perspektywy poszerzonej oszacowano na 150 395 PLN/QALYG bez RSS; [] PLN/QALYG.

Poniżej przedstawiono wyniki analizy minimalizacji kosztów z uwzględnieniem cen komparatorów na podstawie komunikatu Prezesa NFZ (patrz tabela 26).

Tabela 33. Wyniki analizy minimalizacji kosztów z uwzględnieniem cen komparatorów na podstawie komunikatu NFZ, 1 roczny horyzont czasowy

Terapia	Analiza z RSS	Analiza bez RSS
ETA	[]	[]
ADA	53 883,44	53 883,44
ETA vs ADA	[]	[]
CPZ – I rok	43 621,97	43 621,97
ETA vs CPZ – I rok	[]	[]
CPZ – kolejne lata	40 515,96	40 515,96
ETA vs CPZ – kolejne lata	[]	[]

W wyniku analizy minimalizacji kosztów, uwzględniając ceny komparatorów na podstawie komunikatu Prezesa NFZ w rocznym horyzoncie czasowym oszacowano, że terapia ETA jest droższa od terapii ADA o [] PLN bez RSS, lecz tańsza z RSS o [] PLN. Terapia ETA jest droższa od terapii CZP w

pierwszym roku terapii o ████████ PLN bez RSS; ████████ PLN z RSS oraz droższa od terapii CZP w kolejnych latach terapii o ████████ PLN bez RSS; ████████ PLN z RSS.

Koszt etanerceptu, przy którym koszt jego stosowania w rocznym horyzoncie czasowym równy jest kosztowi stosowania adalimumabu oszacowano na ████████ PLN netto za opakowanie zawierające 200 mg etanerceptu oraz ████████ PLN netto za opakowanie zawierające 100 mg etanerceptu.

Koszt etanerceptu, przy którym koszt jego stosowania w rocznym horyzoncie czasowym równy jest kosztowi stosowania certolizumabu w 1-szym roku terapii oszacowano na ████████ PLN netto za opakowanie zawierające 200 mg etanerceptu oraz ████████ PLN netto za opakowanie zawierające 100 mg etanerceptu.

Koszt etanerceptu, przy którym koszt jego stosowania w rocznym horyzoncie czasowym równy jest kosztowi stosowania certolizumabu w kolejnych latach terapii oszacowano na ████████ PLN netto za opakowanie zawierające 200 mg etanerceptu oraz ████████ PLN netto za opakowanie zawierające 100 mg etanerceptu.

Dodatkowo przedstawiono wyniki analizy w 3-miesięcznym horyzoncie czasowym z uwzględnieniem cen komparatorów na podstawie komunikatu Prezesa NFZ.

Tabela 34. Wyniki analizy minimalizacji kosztów z uwzględnieniem cen komparatorów na podstawie komunikatu NFZ, 3-miesięczny horyzont czasowy

Terapia	Analiza z RSS	Analiza bez RSS
ETA	████████	████████
ADA	13 470,86	13 470,86
ETA vs ADA	████████	████████
CPZ – I rok	13 235,00	13 235,00
ETA vs CPZ – I rok	████████	████████
CPZ – kolejne lata	10 128,99	10 128,99
ETA vs CPZ – kolejne lata	████████	████████

W wyniku analizy minimalizacji kosztów, uwzględniając ceny komparatorów na podstawie komunikatu Prezesa NFZ w 3-miesięcznym horyzoncie czasowym oszacowano, że terapia ETA jest droższa od terapii ADA o ████████ PLN bez RSS, lecz tańsza z RSS o ████████ PLN. Terapia ETA jest droższa od terapii CZP w pierwszym roku terapii o ████████ PLN bez RSS, lecz tańsza z RSS o ████████ PLN. Terapia ETA jest droższa od terapii CZP w kolejnych latach terapii o ████████ PLN bez RSS; ████████ PLN z RSS.

Koszt etanerceptu, przy którym koszt jego stosowania w 3-miesięcznym horyzoncie czasowym równy jest kosztowi stosowania adalimumabu oszacowano na ████████ PLN netto za opakowanie zawierające 200 mg etanerceptu oraz ████████ PLN netto za opakowanie zawierające 100 mg etanerceptu.

Koszt etanerceptu, przy którym koszt jego stosowania w 3-miesięcznym horyzoncie czasowym równy jest kosztowi stosowania certolizumabu w 1-szym roku terapii oszacowano na ████████ PLN netto za opakowanie zawierające 200 mg etanerceptu oraz ████████ PLN netto za opakowanie zawierające 100 mg etanerceptu.

Koszt etanerceptu, przy którym koszt jego stosowania w 3-miesięcznym horyzoncie czasowym równy jest kosztowi stosowania certolizumabu w kolejnych latach terapii oszacowano na ████████ PLN netto za opakowanie zawierające 200 mg etanerceptu oraz ████████ PLN netto za opakowanie zawierające 100 mg etanerceptu.

4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej

Celem analizy była weryfikacja opłacalności stosowania etanerceptu w leczeniu dorosłych chorych z ciężką postacią osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia, w tym zwiększonym stężeniem białka C-reaktywnego (CRP) i zmianami w badaniu rezonansu magnetycznego (MRI), którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) w porównaniu do leczenia objawowego (BSC), adalimumabu (ADA) i certolizumabu pegol (CZP).

Dla porównania z BSC wykonano analizę kosztów-użyteczności, natomiast dla porównania z CZP oraz z ADA wykonano analizę minimalizacji kosztów. Należy jednak zwrócić uwagę, że w ramach analizy klinicznej

wykazano różnice pomiędzy ETA a CZP, z tego powodu przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów w przypadku porównania ETA vs CZP wydaje się nieprawidłowe.

Analizę kosztów użyteczności (ETA vs BSC) przeprowadzono w populacji szerszej niż wnioskowana, tj. w modelu uwzględniono chorych pochodzących z badania *Dougados 2014*, w którym uwzględniono pacjentów ze zwiększonym stężeniem białka C-reaktywnego (CRP) i (lub) zmianami w badaniu rezonansu magnetycznego (MRI), podczas gdy zapisy wnioskowanego programu lekowego wymagają występowania obu tych czynników łącznie oraz dodatkowo wymagana jest obecność antygeny HLA B27. W modelu uwzględniono pacjentów w średnim wieku około 32 lat, odsetek mężczyzn przyjęto na poziomie 60%, wyjściowa wartość BASDAI – 5,9, wyjściowa wartość BASFI – 4,0, odsetek pacjentów z antygenem HLA B27 – 73% (na podstawie badania *Dougados 2014*). W przypadku porównania ETA vs CZP oraz ETA vs ADA nie modelowano efektów zdrowotnych, więc nie definiowano populacji. Założono, że uwzględnieni pacjenci będą przyjmowali Danę terapię przez okres 1 roku przestrzegając w pełni zaleceń (przyjęcie wszystkich dawek).

Ocenianą interwencję - produkt leczniczy Enbrel (etanercept) w dawkowaniu na podstawie badania *Dougados 2014*, które jest zgodne z ChPL (50 mg raz w tygodniu) - porównywano z:

- leczeniem objawowym (BSC) – na podstawie wyników badania ankietowego wśród 3 polskich ekspertów ([redacted]) przyjęto, że w ramach leczenia [redacted] [redacted] Dawkowanie oraz częstość stosowania poszczególnych interwencji przyjęto na podstawie wyników ankiety wśród ekspertów klinicznych (analiza kosztów-użyteczności).
- certolizumabem pegol (CZP) – produkt leczniczy Cimzia. Certolizumab pegol nie jest aktualnie refundowany w Polsce w ocenianym wskazaniu. Dawkowanie leku przyjęto zgodnie z ChPL – dawka początkowa wynosi 400 mg w tygodniach 0, 2, 4, a następnie pacjenci przyjmują dawki podtrzymujące: 200 mg co 2 tygodnie lub 400 mg co 4 tygodnie.
- adalimumabem (ADA) – produkt leczniczy Humira. Adalimumab nie jest aktualnie refundowany w Polsce w ocenianym wskazaniu. Dawkowanie leku przyjęto zgodnie z ChPL – 40 mg co 2 tygodnie.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy poszerzonej (NFZ + pacjent). Dla porównania ETA vs BSC analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywotnym (50 lat), natomiast w przypadku porównania ETA vs ADA i ETA vs CZP przyjęto założenie o takiej samej efektywności klinicznej z tego powodu przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów w rocznym horyzoncie czasowym.

Dla porównania z BSC przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych. Ze względu na przyjęty horyzont czasowy dla porównania ETA z CZP oraz ETA z ADA nie uwzględniono dyskontowania.

W ramach analizy kosztów użyteczności uwzględniono koszty leków, koszty podania leków, koszty kwalifikacji do leczenia, koszty standardowego monitorowania chorego. W ramach analizy minimalizacji kosztów uwzględniono jedynie koszty leków.

Ze względu na niepewność przyjętych założeń, w ramach analizy kosztów-użyteczności, autorzy AE wnioskodawcy testowali ich wpływ w ramach jednokierunkowej, deterministycznej analizy wrażliwości. Należy zauważyć, że przedstawiony model cechuje się kilkoma ograniczeniami (m. in. inna definicja odpowiedzi na leczenie czy charakterystyka populacji wejściowej), lecz wnioskowanie na jego podstawie, uwzględniając ograniczenia, wydaje się wiarygodne.

Wnioskowane jest finansowanie etanerceptu w ramach proponowanego programu lekowego „Leczenie etanerceptem świadczeniobiorców z ciężką postacią osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia (ICD-10 M46)”, a więc bezpłatnie dla pacjenta. Przyjęto założenie o włączeniu wyżej wymienionego wskazania do istniejącej grupy limitowej „1050.2 - blokery TNF – etanercept”, przy zachowaniu wysokości limitu finansowania na poziomie ceny hurtowej brutto (wysokość limitu finansowania równa cenie hurtowej leku).

Wnioskodawca zaproponował instrument dzielenia ryzyka (RSS) [redacted]

Wyniki

Porównanie ETA vs BSC (analiza kosztów-użyteczności)

Na podstawie analizy podstawowej wnioskodawcy można stwierdzić, że wartość współczynnika ICUR z perspektywy płatnika publicznego wynosi 132 786 PLN/QALYG bez RSS i [REDACTED] z RSS. ICUR z perspektywy poszerzonej (NFZ + pacjent) oszacowano na 132 330 PLN/QALYG bez RSS i [REDACTED] z RSS.

Wyniki analizy wrażliwości wskazują na dużą stabilność wyników modelu. Zmiana wyników w ramach wszystkich scenariuszy jednokierunkowej analizy wrażliwości (poza zmianą stóp dyskontowych oraz uwzględnieniem zużycia dodatkowych zasobów w zależności od BASDAI i BASFI) nie przekraczała 8,1% w stosunku do wyniku analizy podstawowej. Uwzględnienie zużycia zasobów w zależności od BASDAI i BASFI (na podstawie danych z Wielkiej Brytanii) skutkuje obniżeniem współczynnika ICUR o około 28%. Skrócenie horyzontu czasowego analizy skutkuje wzrostem wartości ICUR – przyjmując horyzont czasowy na poziomie 25 lat współczynnik ICUR rośnie o około 8%.

W rozpatrywanym przypadku nie zachodzą okoliczności opisane w art. 13. ust. 3 z powodu braku refundowanego aktywnego komparatora.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej i progu opłacalności wynoszącym 119 577 PLN, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Enbrel wynosi **3 321,81 PLN** za opakowanie zawierające 200 mg etanerceptu oraz **1 660,91 PLN** za opakowanie zawierające 100 mg etanerceptu. Powyższe ceny progowe odnoszą się do perspektywy płatnika publicznego. Z perspektywy poszerzonej ceny te to odpowiednio **3 334,88 PLN** i **1 667,43 PLN**.

Porównanie ETA vs ADA oraz ETA VS CZP (analiza minimalizacji kosztów)

W wyniku analizy minimalizacji kosztów oszacowano, że terapia ETA jest najtańszą terapią. Terapia ETA jest tańsza od terapii ADA o [REDACTED] PLN bez RSS; [REDACTED] PLN z RSS w rocznym horyzoncie czasowym. Terapia ETA jest tańsza od terapii CZP w 1-szym roku terapii o [REDACTED] PLN bez RSS; [REDACTED] PLN z RSS, oraz tańsza od terapii CZP w kolejnych latach terapii o [REDACTED] PLN bez RSS; [REDACTED] PLN z RSS w rocznym horyzoncie czasowym.

Koszt etanerceptu, przy którym koszt jego stosowania równy jest kosztowi stosowania adalimumabu oszacowano na [REDACTED] PLN netto za opakowanie zawierające 200 mg etanerceptu oraz [REDACTED] PLN netto za opakowanie zawierające 100 mg etanerceptu.

Koszt etanerceptu, przy którym koszt jego stosowania równy jest kosztowi stosowania certolizumabu w 1-szym roku terapii oszacowano na [REDACTED] PLN netto za opakowanie zawierające 200 mg etanerceptu oraz [REDACTED] PLN netto za opakowanie zawierające 100 mg etanerceptu.

Koszt etanerceptu, przy którym koszt jego stosowania równy jest kosztowi stosowania certolizumabu w kolejnych latach terapii oszacowano na [REDACTED] PLN netto za opakowanie zawierające 200 mg etanerceptu oraz [REDACTED] PLN netto za opakowanie zawierające 100 mg etanerceptu.

Obliczenia własne Agencji:

W wyniku analizy minimalizacji kosztów, uwzględniając ceny komparatorów na podstawie komunikatu Prezesa NFZ w rocznym horyzoncie czasowym oszacowano, że terapia ETA jest droższa od terapii ADA o [REDACTED] PLN bez RSS, lecz tańsza z RSS o [REDACTED] PLN. Terapia ETA jest droższa od terapii CZP w pierwszym roku terapii o [REDACTED] PLN bez RSS; [REDACTED] PLN z RSS oraz droższa od terapii CZP w kolejnych latach terapii o [REDACTED] PLN bez RSS; [REDACTED] PLN z RSS.

Koszt etanerceptu, przy którym koszt jego stosowania w rocznym horyzoncie czasowym równy jest kosztowi stosowania adalimumabu oszacowano na [REDACTED] PLN netto za opakowanie zawierające 200 mg etanerceptu oraz [REDACTED] PLN netto za opakowanie zawierające 100 mg etanerceptu.

Koszt etanerceptu, przy którym koszt jego stosowania w rocznym horyzoncie czasowym równy jest kosztowi stosowania certolizumabu w 1-szym roku terapii oszacowano na [REDACTED] PLN netto za opakowanie zawierające 200 mg etanerceptu oraz [REDACTED] PLN netto za opakowanie zawierające 100 mg etanerceptu.

Koszt etanerceptu, przy którym koszt jego stosowania w rocznym horyzoncie czasowym równy jest kosztowi stosowania certolizumabu w kolejnych latach terapii oszacowano na [REDACTED] PLN netto za opakowanie zawierające 200 mg etanerceptu oraz [REDACTED] PLN netto za opakowanie zawierające 100 mg etanerceptu.

W wyniku analizy minimalizacji kosztów, uwzględniając ceny komparatorów na podstawie komunikatu Prezesa NFZ w 3-miesięcznym horyzoncie czasowym oszacowano, że terapia ETA jest droższa od terapii ADA o [redacted] PLN bez RSS, lecz tańsza z RSS o [redacted] PLN. Terapia ETA jest droższa od terapii CZP w pierwszym roku terapii o [redacted] PLN bez RSS, lecz tańsza z RSS o [redacted] PLN. Terapia ETA jest droższa od terapii CZP w kolejnych latach terapii o [redacted] PLN bez RSS; [redacted] PLN z RSS.

Koszt etanerceptu, przy którym koszt jego stosowania w 3-miesięcznym horyzoncie czasowym równy jest kosztowi stosowania adalimumabu oszacowano na [redacted] PLN netto za opakowanie zawierające 200 mg etanerceptu oraz [redacted] PLN netto za opakowanie zawierające 100 mg etanerceptu.

Koszt etanerceptu, przy którym koszt jego stosowania w 3-miesięcznym horyzoncie czasowym równy jest kosztowi stosowania certolizumabu w 1-szym roku terapii oszacowano na [redacted] PLN netto za opakowanie zawierające 200 mg etanerceptu oraz [redacted] PLN netto za opakowanie zawierające 100 mg etanerceptu.

Koszt etanerceptu, przy którym koszt jego stosowania w 3-miesięcznym horyzoncie czasowym równy jest kosztowi stosowania certolizumabu w kolejnych latach terapii oszacowano na [redacted] PLN netto za opakowanie zawierające 200 mg etanerceptu oraz [redacted] PLN netto za opakowanie zawierające 100 mg etanerceptu.

5. Ocena analizy wpływu na budżet

5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych jest oszacowanie przyszłych wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leków Enbrel (etanercept) w ramach programu lekowego „Leczenie etanerceptem pacjentów z ciężką, aktywną postacią osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia (ICD-10 M 46)”.

Populacja

Zgodnie z ChPL wnioskowanych produktów leczniczych Enbrel, wnioskowana technologia może być stosowana w następujących wskazaniach:

- reumatoidalne zapalenie stawów (RZS);
- młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS);
- łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS);
- osiowa spondyloartropatia, w tym:
 - zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK);
 - osiowa spondyloartropatia bez zmian radiologicznych (nr-axSpA);
- łuszczycyca zwykła (plackowata);
- łuszczycyca zwykła (plackowata) u dzieci i młodzieży.

Wnioskowane produkty lecznicze są już refundowane we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach poza osiową spondyloartropatią bez zmian radiologicznych. Populacja wnioskowana do objęcia refundacją jest w tym przypadku węższa od wskazania rejestracyjnego leku - wskazanie zarejestrowane dotyczy leczenia dorosłych z ciężką postacią osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia, w tym zwiększonym stężeniem białka C-reaktywnego (ang. C-reactive protein, CRP) i (**lub**) zmianami w badaniu rezonansu magnetycznego (MR), którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ). Wskazanie wnioskowane do objęcia refundacją jest węższe ponieważ wymaga stwierdzenia zwiększonego stężenia białka C-reaktywnego (ang. C-reactive protein, CRP) i zmian w badaniu rezonansu magnetycznego (MR). Wnioskodawca podkreśla, że ograniczenie to ma na celu zapewnić dostępność do terapii najbardziej potrzebującym pacjentom, u których spodziewane jest uzyskanie najwyższych korzyści klinicznych z leczenia (w analizie klinicznej jednakowoż nie przedstawiono wyników dla subpopulacji pacjentów spełniających oba wymienione kryteria łącznie. Eksperti, do których zwrócono się z prośbą o opinię spodziewają się jednak lepszej skuteczności inhibitorów

TNF alfa w przedmiotowej grupie chorych). Jednocześnie ograniczenie ma służyć zachowaniu optymalnej kontroli budżetu płatnika.

Szacowanie wielkości populacji docelowej oparto na założeniu, że liczba pacjentów z nr-axSpA kwalifikujących się do leczenia etanerceptem w ramach wnioskowanego programu lekowego odpowiadać będzie liczbie chorych leczonych **aktywnie** w ramach programu lekowego B.36 dla **ZZSK**. Założenie to obciążone jest **znaczną niepewnością** i wiąże się z brakiem wiarygodnych danych epidemiologicznych dla chorych na nr-axSpA. Wnioskodawca podaje, że w badaniu Strand 2013 (na przedmiotowe badanie powołują się również eksperci, do których zwrócono się z prośbą o opinię – Prof. dr hab. n. med. Piotr Wiland oraz Dr n. med. Bogdan Batko) rozpowszechnienie zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa oraz spondyloartropatii osiowej bez zmian radiologicznych oceniono na tym samym poziomie, tj. 0,35% (350/100 000 osób). Ponadto, w badaniu Poddubnyy 2012 wykazano, że jeżeli objawy choroby trwają 1-6 lat prawdopodobieństwo ZZSK i nr-axSpA jest porównywalne (52,5% ZZSK i 47,5% nr-axSpA). Na podstawie powyższych danych przyjęto, że chorobowość ZZSK i nr-axSpA jest bardzo podobna. Istnieją jednak źródła, które sugerują, że rozpowszechnienie nr-axSpA przewyższa rozpowszechnienie ZZSK. Jedno z ostatnio opublikowanych badań szacuje rozpowszechnienie spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych w populacji amerykańskiej na poziomie 1,0-1,4%, a ZZSK w przedziale 0,52-0,55% (Reveille 2013). Dane te wskazują, że rozpowszechnienie spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych jest 1,9-2,5 razy większe niż w przypadku ZZSK. Stosunek liczby chorych ze wskazaniem spondyloartropatii osiowej bez zmian radiologicznych do liczby chorych ze zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa na **2 do 1** oszacowali również Konsultant Krajowy w dziedzinie reumatologii Prof. dr hab. n. med. Witold Tlustochowicz oraz Konsultant Wojewódzki (lubelskie) w dziedzinie reumatologii Prof. dr hab. n. med. Maria Majdan. Dane pochodzące od ogółu ekspertów w zakresie szacowania wielkości populacji docelowej są jednak wysoce niespójne, stąd duża niepewność związana z przedmiotowym szacowaniem.

Liczbę pacjentów z nr-axSpA kwalifikujących się do leczenia etanerceptem w ramach dedykowanego programu lekowego odpowiadającą liczbie chorych z ZZSK **aktywnie** leczonych lekami biologicznymi (zakwalifikowane, w toku, nawrót) w ramach programu lekowego B.36 dla ZZSK wyznaczono na podstawie protokołów z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych z założeniem wzrostowego trendu liniowego ze względu na najlepsze dopasowanie.

W analizie uwzględniono dane od kwietnia 2012 r. – sposób raportowania w dostępnych protokołach za okres styczeń 2011-marzec 2012 uniemożliwił wykorzystanie tych danych w analizie.

W analizie podstawowej przyjęto **średnią liczbę chorych w danym roku**, w scenariuszu minimalnym – wartość ze stycznia, natomiast w scenariuszu maksymalnym – wartość z grudnia.

Prognozowaną liczbę chorych w kolejnych latach analizy na podstawie protokołów z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych przedstawia się w tabeli poniżej.

Tabela 35. Prognozowana liczba chorych w kolejnych latach analizy na podstawie protokołów z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych

Wariant	I rok	II rok
analiza podstawowa	1627	1820
scenariusz minimalny	1538	1732
scenariusz maksymalny	1716	1909

Biorąc pod uwagę kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego, za kluczowe uznano: obiektywne objawy przedmiotowe zapalenia, tj. zwiększone stężenie białka C-reaktywnego (CRP) i zmiany w badaniu rezonansu magnetycznego (MRI) (nie odnoszono się do wymogu obecności antygenu HLA-B27). Ponieważ kryteria te nie stanowią kryterium włączenia do programu lekowego dla ZZSK, uwzględniono je przy szacowaniu populacji.

Ze względu na brak bardziej wiarygodnych danych w populacji polskiej, odsetki pacjentów przyjęto na podstawie badania Dougados 2014:

- zwiększone stężenie CRP występowało u średnio 43% pacjentów;
- zmiany w badaniu MRI występowały u średnio 81% pacjentów;
- nie raportowano odsetka pacjentów, u których zwiększone stężenie CRP i zmiany w badaniu MRI występowały jednocześnie.

W związku z powyższym, w analizie podstawowej przyjęto założenie, zgodnie z którym u wszystkich chorych ze zwiększonym stężeniem CRP (43%) występują zmiany w badaniu rezonansu magnetycznego (100%).

W ramach analizy wrażliwości testowano wariant, w którym zmiany w badaniu rezonansu magnetycznego (MRI) występują u 81% chorych ze zwiększonym stężeniem CRP (43%).

Tym samym roczną liczebność populacji docelowej, wskazanej we wniosku, oszacowano jak poniżej:

Tabela 36. Roczna liczebność populacji docelowej, wskazanej we wniosku

Wariant	I rok	II rok
analiza podstawowa	697	780
scenariusz minimalny	659	742
scenariusz maksymalny	735	818
analiza wrażliwości	564	631

Nie jest to jednak wielkość populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją analizowanej interwencji. Wnioskodawca założył, uwzględniając doświadczenia rynkowe i oczekiwania pacjentów z nr-axSpA, że w pierwszym roku refundacji etanercept przejmie [] rynku, a w roku drugim []. Biorąc pod uwagę brak **aktywnego, refundowanego** leczenia w rozpoznaniu nr-axSpA, w przypadku wydania decyzji o objęciu produktów Enbrel refundacją należy się spodziewać szybkiego wysycania się rynku etanerceptem. Należy jednak zwrócić uwagę, że w lutym 2015 r. pozytywną rekomendację o ewentualnym objęciu refundacją w ocenianym wskazaniu uzyskał produkt leczniczy Cimzia (certolizumab pegol) (rekomendacja nr 11/2015 z dnia 9 lutego 2015 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Cimzia (certolizumab pegol), 200 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 2 ampułkostrzykawki w opakowaniu, w ramach programu lekowego „Leczenie certolizumabem pacjentów z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) oraz spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD10: M45, M46.8)”). Oznacza to, że w przypadku wydania ostatecznie pozytywnej decyzji o objęciu refundacją leku Cimzia oraz w przypadku pozytywnej decyzji dla leku wnioskowanego, certolizumab pegol i etanercept będą rywalizować o udziały w rynku leków biologicznych, stosowanych w ocenianym wskazaniu. Taka dynamiczna sytuacja rynkowa utrudnia ocenę założeń co do prognozowanych udziałów w rynku leku wnioskowanego w przypadku jego objęcia refundacją.

Uwzględniając założenia wnioskodawcy co do udziałów w rynku etanerceptu w przypadku jego objęcia refundacją we wskazaniu wnioskowanym, roczna liczebność populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją przedstawia się następująco.

Tabela 37. Roczna liczebność populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją analizowanej interwencji

Wariant	I rok	II rok
analiza podstawowa	349	780
scenariusz minimalny	330	742
scenariusz maksymalny	368	818

Zwraca uwagę, że pomimo **znacznych różnic** w przyjętych założeniach (w BIA wnioskodawcy dla leku Cimzia z powodu braku wiarygodnych źródeł dotyczących rozpowszechnienia nr-axSpA w populacji polskiej, liczebność populacji docelowej dla tego wskazania również oparto o dane z rejestru chorób reumatycznych, dotyczące ZZSK, ale założono, że liczba chorych ze wskazaniem SpA, kwalifikujących się do programu będzie kształtowała się na poziomie dwa razy wyższym niż liczba pacjentów z ZZSK (spełniających kryteria kwalifikacji do programu); zachodziły również odmienne kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego, a udział w rynku certolizumabu pegol przyjęto na 100% od pierwszego roku refundacji), w analizie wnioskodawcy przedłożonej dla leku Cimzia populację docelową dla wnioskowanej substancji czynnej oszacowano na koniec pierwszego roku refundacji na 454 pacjentów (stan na 12.2015), a na koniec

drugiego roku refundacji – na 812 chorych (stan na 12.2016). Są to zatem wielkości dość zbliżone do przyjętych w niniejszej analizie.¹⁶

Perspektywa

W analizie wpływu na budżet płatnika publicznego przedstawiono wyniki z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej (NFZ i pacjenta – współpłacenie za leczenie objawowe).

Horyzont czasowy

2-letni (lata 2016-2017).

Rozpatrywane scenariusze

Scenariusz istniejący – brak finansowania etanerceptu ze środków publicznych w leczeniu nr-axSpA, tj. stosowanie leczenia objawowego.

Scenariusz nowy – finansowanie etanerceptu ze środków publicznych w leczeniu nr-axSpA, tj. stosowanie etanerceptu w ramach dedykowanego programu lekowego oraz stosowanie leczenia objawowego.

Koszty

W analizie uwzględniono koszty leków, koszty podania leków, koszty kwalifikacji do leczenia oraz koszty standardowego monitorowania chorego. Koszty uwzględnione w ramach analizy wpływu na budżet są **tożsame z kosztami przyjętymi w analizie ekonomicznej** wnioskodawcy.

Kluczowe założenia

Produkty lecznicze Enbrel (etanercept) mają być dostępne w ramach **istniejącej grupy limitowej** 1050.2 - blokery TNF - etanercept, w której podstawę limitu finansowania wyznacza Enbrel (etanercept), EAN: 5909990618255 (50 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce). Etanercept ma być dostępny w ramach programu lekowego, a więc bezpłatnie dla pacjenta.

Wnioski refundacyjne zawierają propozycję instrumentu dzielenia ryzyka

Analiza wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości wnioskodawca testował: odsetek pacjentów ze zmianami w badaniu MRI, wysycenie rynku etanerceptem w I roku analizy oraz koszty leczenia objawowego, uwzględniając następujące scenariusze.

Tabela 38. Analiza wrażliwości – założenia scenariuszy

SA	Parametr	Analiza podstawowa		Analiza wrażliwości	
		Wartość	Źródło	Wartość	Źródło
1A	% pacjentów ze zmianami w badaniu MRI	100%	założenie konserwatywne	81%	Dougados 2014
2A	wysycenie rynku etanerceptem w I roku analizy		założenie		
2B					
3A	koszty leczenia objawowego, perspektywa NFZ/NFZ+pacjent,	koszty zakupu leków, koszty monitorowania	wyniki badania ankietowego		
3B					

¹⁶ Gdyby przyjąć 100% udział w rynku etanerceptu już w pierwszym roku refundacji, wielkość populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana w I roku refundacji oszacowana została w niniejszej analizie na 697 chorych i znacznie przewyższa szacunek wykonany dla leku Cimzia, pomimo założenia w analizach dla leku Cimzia, że liczba chorych ze wskazaniem SpA, kwalifikujących się do programu będzie kształtowała się na poziomie dwa razy wyższym niż liczba pacjentów z ZZSK. W analizach dla leku Cimzia przyjęto jednak również, że odsetek pacjentów przerywających leczenie jest stały w czasie i wynosi średnio 1,94% (jest 2 razy wyższy niż ma to miejsce wśród pacjentów z ZZSK – 0,97%, ze względu na brak możliwości wdrożenia II linii leczenia w przedmiotowym wskazaniu).

SA	Parametr	Analiza podstawowa		Analiza wrażliwości	
		Wartość	Źródło	Wartość	Źródło
	PLN/rok	206,86/418,52 262,33/262,33			

Ograniczenia wg wnioskodawcy:

„Wśród ograniczeń analizy zidentyfikowano brak jednoznacznych danych dotyczących liczby chorych z nr-axSpA bezpośrednio kwalifikujących się do programu leczenia etanerceptem w Polsce. Mając na uwadze konieczność dążenia w oszacowaniach do wyniku najbardziej zbliżonego do stanu rzeczywistego przyjęto, że najbardziej wiarygodnych danych o potencjalnym zużyciu leku w kolejnych latach dostarczą protokoły z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych. Ze względu na zbliżoną chorobowość (badania Strand 2013 i Poddubnyy 2012) oraz podobne kryteria włączenia do programu leczenia nr-axSpA i ZZSK przyjęto, że liczba pacjentów z nr-axSpA kwalifikujących się do leczenia etanerceptem w ramach dedykowanego programu lekowego odpowiada liczbie chorych z ZZSK aktywnie leczonych lekami biologicznymi (zakwalifikowane, w toku, nawrót) w ramach programu lekowego B.36 dla ZZSK, którą wyznaczono z założeniem wzrostowego trendu liniowego ze względu na najlepsze dopasowanie. W analizie uwzględniono dane od kwietnia 2012 roku – sposób raportowania w dostępnych protokołach za okres styczeń 2011-marzec 2012 uniemożliwił wykorzystanie tych danych w analizie. Liczebność populacji docelowej następnie zawężono o dodatkowe parametry stanowiące kryterium włączenia do programu leczenia nr-axSpA, które nie występują w programie dla ZZSK, tj. zwiększone stężenie białka C-reaktywnego (43% na podstawie badania Dougados 2014) i zmiany w badaniu MRI (w analizie podstawowej 100% - założenie konserwatywne, w analizie wrażliwości 81% - na podstawie badania Dougados 2014). Mając na uwadze doświadczenie rynkowe wnioskodawcy i oczekiwania pacjentów z nr-axSpA założono wysycenie rynku ETA w I roku i wysycenie rynku ETA w II roku analizy.

Zgodnie z opinią ekspertów obecnie w Polsce żyje 50-96 tys. chorych z nr-axSpA, z czego do leczenia etanerceptem będzie kwalifikowało się 2,5-3,5 tys. chorych, przy czym podkreślono, że oszacowania te mogą być obarczone bardzo dużym stopniem niepewności, na co wskazują rozbieżności w podanych wartościach. Mając na uwadze dodatkowe warunki ograniczające nałożone przez program lekowy przyjęto, że bardziej uzasadnionym podejściem analitycznym będzie oszacowanie populacji docelowej w oparciu o liczebność chorych kwalifikujących się do leczenia w programie ZZSK, zakładając podobną epidemiologię oraz dostęp do leczenia.

Zgodnie z treścią nowego programu lekowego dla nr-axSpA, jak również programu B.36 dla ZZSK, wskazaniem do kontynuacji leczenia inhibitorami TNF- α jest m.in. uzyskanie adekwatnej odpowiedzi na zastosowany inhibitor TNF alfa, definiowanej jako zmniejszenie wartości BASDAI przynajmniej o 50% w stosunku do wartości sprzed leczenia po 12 tygodniach terapii. Adekwatną odpowiedź po 12 tygodniach terapii etanerceptem uzyskało 44% pacjentów z nr-axSpA zgodnie z wynikami badania Dougados 2014 oraz 57%-60% pacjentów z ZZSK na podstawie badań Brandt 2003 i van der Heijde 2006, w związku z czym przyjęto konserwatywne założenie, zgodnie z którym włączanie nowych chorych do programu leczenia nr-axSpA oraz wykluczanie chorych z programu z powodu braku skuteczności ma podobną dynamikę, jak w przypadku programu B.36 dla ZZSK.

Bazując na liczebności populacji oszacowanej na podstawie protokołów, określono liczbę chorych aktualnie leczonych niezależnie od momentu rozpoczęcia terapii i jej kontynuacji. W związku z tym, parametr skuteczności determinujący dalszą terapię jest zaincorporowany w oszacowanej liczebności aktywnie leczonych chorych (uwzględniającej chorych przerywających leczenie i rozpoczynających terapię).

Zgodnie z opinią ankietowanych czas trwania leczenia etanerceptem w ramach dedykowanego programu lekowego w leczeniu nr-axSpA wyniesie 9 miesięcy, 12 miesięcy lub 2-3 lata. W badaniu Nell-Duxneuner 2012 wykazano, że etanercept stosowany jest średnio przez 1-2 lata. Czas trwania terapii etanerceptem w ramach dedykowanego programu lekowego w leczeniu nr-axSpA można zatem przyjąć na ok. 1 rok. W związku z powyższym oraz bazując na liczbie aktywnych terapii (niezależnie od momentu rozpoczęcia i przerwania terapii) koszt kwalifikacji do leczenia naliczono każdemu choremu w każdym roku analizy.

W scenariuszu istniejącym uwzględniono wyłącznie stosowanie leczenia objawowego. W scenariuszu nowym przyjęto, że chorzy będą stosowali etanercept w ramach dedykowanego programu lekowego i leczenie objawowe. W analizie nie uwzględniono adalimumabu i certolizumabu pegol ze względu na brak finansowania tych substancji czynnych w leczeniu nr-axSpA oraz wysoki koszt zakupu leków dla chorego.

W analizie nie zostały uwzględnione koszty pośrednie, ze względu na brak wiarygodnych danych dotyczących kosztów utraconej produktywności związanych bezpośrednio z nr-axSpA i jej powikłaniami.

Dodatkowo, brak spójnej metodyki dotyczącej szacowania tej kategorii kosztów znacznie ogranicza możliwość wiarygodnego wnioskowania. W analizie nie uwzględniono kosztów pośrednich, co oznacza, że całkowite koszty leczenia chorych z nr-axSpA mogą być niedoszacowane.

Przyjęto upraszczające założenie o pełnym przestrzeganiu zaleceń lekarskich i braku możliwości zmiany lub przerwania terapii w analizowanym horyzoncie czasowym.

Parametry kosztowe oszacowano specyficznie dla polskiego systemu ochrony zdrowia w oparciu o badanie ankietowe przeprowadzone w listopadzie 2014 r. wśród 3 polskich ekspertów w dziedzinie reumatologii.”

Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków AOTMiT:

- Liczebność populacji docelowej dla wnioskowanego leku została oszacowana na podstawie danych dostępnych dla populacji pacjentów z **ZZSK** przy założeniu, że populacja chorych z nr-axSpA jest do niej zbliżona (w oparciu o dane epidemiologiczne). Założenie to jest jednak obciążone niepewnością - istnieją źródła, które sugerują, że rozpowszechnienie nr-axSpA przewyższa rozpowszechnienie ZZSK. Jedno z ostatnio opublikowanych badań szacuje rozpowszechnienie spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych w populacji amerykańskiej na poziomie 1,0-1,4%, a ZZSK w przedziale 0,52-0,55% (Reveille 2013). Dane te wskazują, że rozpowszechnienie spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych jest 1,9-2,5 razy większe niż w przypadku ZZSK. Stosunek liczby chorych ze wskazaniem spondyloartropatia osiowa bez zmian radiologicznych do liczby chorych ze zeszytniającym zapaleniem stawów kręgosłupa na **2 do 1** oszacowali również Konsultant Krajowy w dziedzinie reumatologii Prof. dr hab. n. med. Witold Tłustochowicz oraz Konsultant Wojewódzki (lubelskie) w dziedzinie reumatologii Prof. dr hab. n. med. Maria Majdan. Dane pochodzące od ogółu ekspertów w zakresie szacowania wielkości populacji docelowej są jednak wysoce niespójne (eksperti określają przedmiotowy szacunek również na 1:1, 1:4 czy 2:3), trudno więc wskazać opcję najbardziej wiarygodną;
- Szacując wielkość populacji odnoszono się do liczby chorych z ZZSK **aktywnie** leczonych lekami biologicznymi (zakwalifikowane, w toku, nawrót) w ramach programu lekowego B.36, którzy stanowią tylko część populacji potencjalnie kwalifikującej się do leczenia. Liczbę chorych szacowano na podstawie danych od kwietnia 2012 r. do listopada 2014 r., do których dopasowano linię trendu aby uzyskać prognozowaną liczbę pacjentów. Dynamika napływu pacjentów do programu, który dopiero zaczyna funkcjonowanie (dla SpA) może odbiegać od przyrostu pacjentów do programu już funkcjonującego (dla ZZSK);
- W analizie nie analizowano comiesięcznego przyrostu chorych, lecz upraszczająco przyjęto że wielkość populacji odpowiada **średniej liczbie chorych w danym roku**. Przyjęto upraszczające założenie, zgodnie z którym włączanie nowych chorych do programu leczenia nr-axSpA oraz wykluczanie chorych z programu z powodu braku skuteczności ma podobną dynamikę, jak w przypadku programu B.36 dla ZZSK, podczas gdy w przypadku wskazania SpA odsetek pacjentów przerywających leczenie może być inny;
- Odsetek pacjentów ze zwiększonym stężeniem CRP i zmianami w badaniu MRI oszacowano na 43% ogólnej populacji z SpA na podstawie badania Dougados 2014. Eksperti do których zwrócono się z prośbą o opinię oszacowali ten odsetek w sposób zróżnicowany – najczęściej na 20%, ale również na 30%, a Konsultant Krajowy w dziedzinie reumatologii Prof. dr hab. n. med. Witold Tłustochowicz na 70%. Parametr ten jest więc obciążony niepewnością;
- Założenie odnośnie udziałów w rynku leku wnioskowanego pochodzi od wnioskodawcy i jest trudne do zweryfikowania. Można się spodziewać, że rynek leków biologicznych w SpA będzie podlegał dynamicznym zmianom, a stabilizacja w okresie 2 lat jest mało prawdopodobna (możliwość wprowadzenia finansowania kolejnych leków - certolizumabu pegol, który uzyskał pozytywną rekomendację AOTMiT – oraz adalimumabu);
- Składowe leczenie objawowego, ich dawkowanie i czas stosowania, a także odsetek leczonych chorych przyjęto w oparciu o dane ankietowe zebrane wśród 3 polskich ekspertów;
- Szacując koszt podania leku wnioskowanego wnioskodawca przyjął, że lek podawany jest [redacted]. Biorąc pod uwagę schemat dawkowania etanerceptu w ocenianym wskazaniu (zalecane dawkowanie polega na podawaniu dwa razy w tygodniu 25 mg produktu Enbrel lub 50 mg raz w tygodniu), oznacza to założenie wnioskodawcy, że podanie [redacted] odbywa się odpowiednio w 87,5% oraz 75% przypadków (w zależności od przyjętego schematu dawkowania). Eksperti, do których zwrócono się z prośbą o opinię

odsetek dawek [redacted] oszacowali na od 70% do 95%, co odpowiada szacunkom wnioskodawcy. Wyjątek stanowi oszacowanie Konsultanta Krajowego w dziedzinie reumatologii Prof. dr hab. n. med. Witolda Tłustochowicza, który przedmiotowy odsetek oszacował na 0%, uznając że 100% podań odbywa się [redacted].

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 39. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK/?	Brak jest wiarygodnych oszacowań dotyczących wskaźników epidemiologicznych dla chorych na nr-axSpA, dlatego szacowanie wielkości populacji docelowej obciążone jest dużą niepewnością.
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK/?	Można się spodziewać, że rynek leków biologicznych w SpA będzie podlegał dynamicznym zmianom, a stabilizacja w okresie 2 lat jest mało prawdopodobna (możliwość wprowadzenia finansowania kolejnych leków - certolizumabu pegol, który uzyskał pozytywną rekomendację AOTMiT – oraz adalimumabu).
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?	TAK	
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Udziały w rynku leków określono na podstawie założeń własnych wnioskodawcy, w związku z czym parametr ten jest dotknięty znaczną niepewnością.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Na dzień składania AWA nie uzyskano odpowiedzi NFZ na pismo AOTMiT-OT-4351-13/AZa/2015.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	TAK	
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	TAK	
Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?	nd	
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	TAK	

Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	TAK	.
---	------------	---

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

Tabela 40. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej

Populacja	Roczna liczba pacjentów
Pacjenci, u których może być stosowany wnioskowany lek	Rok I: 8 192 Rok II: 9 272
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	Rok I: 697 Rok II: 780
Pacjenci (ze wskazaniem wnioskowanym), u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana*	0
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku negatywnego rozpatrzenia wniosku (sc. istniejący)	Rok I: 0 Rok II: 0
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku (sc. nowy)	Rok I: 349 Rok II: 780









*Ze względu na fakt refundacji etanerceptu w innych wskazaniach oszacowano, że populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana wynosi 1 515 chorych

W ramach analizy wpływu na budżet dla rozpoznania nr-axSpA w analizie wnioskodawcy porównywano koszty ponoszone na finansowanie świadczeń związanych z wykonaniem proponowanego programu lekowego oraz koszty ponoszone przez płatnika na leczenie objawowe.

Tabela 41. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz istniejący

Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych		
Etanercept	0	0
Koszt zakupu etanerceptu	0	0
Leczenie objawowe	327 077	365 994
ŁĄCZNIE	327 077	365 994
Perspektywa wspólna		
Etanercept	0	0
Koszt zakupu etanerceptu	0	0
Leczenie objawowe	474 626	531 100
ŁĄCZNIE	474 626	531 100

Tabela 42. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz nowy

Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych		
Etanercept*	19 886 187 / 	44 504 702 / 
Koszt zakupu etanerceptu*	19 076 914 / 	42 693 573 / 
Leczenie objawowe	163 538	0
ŁĄCZNIE*	20 049 726 	44 504 702 / 
Perspektywa wspólna		
Etanercept*	19 886 187 / 	44 504 702 / 

Koszt zakupu etanerceptu*	19 076 914 /	42 693 573 /
Leczenie objawowe	237 313	0
ŁĄCZNI*	20 123 500 /	44 504 702 /

* - bez RSS/z RSS

Tabela 43. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – wariant podstawowy

	Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2
WARIANT PODSTAWOWY	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych		
	Etanercept*	19 886 187 /	44 504 702 /
	Koszt zakupu etanerceptu*	19 076 914 /	42 693 573 /
	Leczenie objawowe	-163 538	-365 994
	ŁĄCZNI*	19 722 649 /	44 138 708 /
	Perspektywa wspólna		
	Etanercept*	19 886 187 /	44 504 702 /
	Koszt zakupu etanerceptu*	19 076 914 /	42 693 573 /
	Leczenie objawowe	-237 313	-531 100
	ŁĄCZNI*	19 648 874 /	43 973 602 /

* - bez RSS/z RSS

Tabela 44. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – warianty skrajne

	Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2	
WARIANT MINIMALNY	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych			
	Etanercept*	18 801 695 /	42 335 718 /	
	Koszt zakupu etanerceptu*	18 036 556 /	40 612 857 /	
	Leczenie objawowe	-154 620	-348 157	
	ŁĄCZNI*	18 647 075 /	41 987 561 /	
	Perspektywa wspólna			
	Etanercept*	18 801 695 /	42 335 718 /	
	Koszt zakupu etanerceptu*	18 036 556 /	40 612 857 /	
	Leczenie objawowe	-224 371	-505 216	
	ŁĄCZNI*	18 577 324 /	41 830 502 /	
	WARIANT MAKSYMALNY	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych		
		Etanercept*	20 970 679 /	46 673 685 /
		Koszt zakupu etanerceptu*	20 117 273 /	44 774 290 /
		Leczenie objawowe	-172 457	-383 831
ŁĄCZNI*		20 798 222 /	46 289 854 /	
Perspektywa wspólna				
Etanercept*		20 970 679 /	46 673 685 /	
Koszt zakupu etanerceptu*		20 117 273 /	44 774 290 /	
Leczenie objawowe		-250 255	-556 984	
ŁĄCZNI*		20 720 424 /	46 116 702 /	

* - bez RSS/z RSS

Analiza wrażliwości

Uwzględnienie odsetka pacjentów ze zmianami w badaniu MRI na poziomie 81% zgodnie z badaniem Dougados 2014 spowodowało obniżenie dodatkowych obciążeń budżetowych o 19,1% w porównaniu do scenariusza podstawowego.

Zmniejszenie i zwiększenie wysycenia rynku etanerceptem w I roku analizy o [] spowodowało odpowiednio zmniejszenie i zwiększenie dodatkowych obciążeń budżetowych o 20% w I roku analizy w porównaniu do scenariusza podstawowego.

Zmniejszenie i zwiększenie kosztów leczenia objawowego (zakupu leków i standardowego monitorowania chorego; przyjęto zerowy koszt podania leków i kwalifikacji do leczenia) oszacowanych na podstawie wyników badania ankietowego o [] spowodowało odpowiednio zwiększenie i zmniejszenie dodatkowych obciążeń budżetowych o 0,2%-0,3% w porównaniu do scenariusza podstawowego.

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Obliczenia własne Agencji potwierdzają wyniki analizy wnioskodawcy.

Jeżeli przyjąć, że stosunek liczby chorych ze wskazaniem spondyloartropatia osiowa bez zmian radiologicznych do liczby chorych ze zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa wynosi 2 do 1, zamiast - jak wnioskodawca - 1:1, wydatki płatnika publicznego w związku z objęciem refundacją leków Enbrel będą 2-krotnie wyższe niż wykazała to analiza wnioskodawcy.

5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet

Celem analizy wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych jest oszacowanie przyszłych wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leków Enbrel (etanercept) w ramach programu lekowego „Leczenie etanerceptem pacjentów z ciężką, aktywną postacią osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia (ICD-10 M 46)”.

Wnioskowane produkty lecznicze są już refundowane we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach poza osiową spondyloartropatią bez zmian radiologicznych. Populacja wnioskowana do objęcia refundacją jest w tym przypadku węższa od wskazania rejestracyjnego leku - wskazanie zarejestrowane dotyczy leczenia dorosłych z ciężką postacią osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia, w tym zwiększonym stężeniem białka C-reaktywnego (ang. C-reactive protein, CRP) i (lub) zmianami w badaniu rezonansu magnetycznego (MR), którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ). Wskazanie wnioskowane do objęcia refundacją jest węższe ponieważ wymaga stwierdzenia zwiększonego stężenia białka C-reaktywnego (ang. C-reactive protein, CRP) i zmian w badaniu rezonansu magnetycznego (MR).

Szacowanie wielkości populacji docelowej oparto na założeniu, że liczba pacjentów z nr-axSpA kwalifikujących się do leczenia etanerceptem w ramach wnioskowanego programu lekowego odpowiadać będzie liczbie chorych leczonych **aktywnie** w ramach programu lekowego B.36 dla **ZZSK**. Założenie to obciążone jest **znaczną niepewnością** i wiąże się z brakiem wiarygodnych danych epidemiologicznych dla chorych na nr-axSpA. Liczebność populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją analizowanej interwencji oszacowana została na **349** i **780** pacjentów odpowiednio w I i II roku analizy zgodnie z założeniami analizy podstawowej, 330 i 742 pacjentów zgodnie z założeniami scenariusza minimalnego oraz 368 i 818 pacjentów zgodnie z założeniami scenariusza maksymalnego.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz wspólnej NFZ i pacjenta w dwuletnim horyzoncie czasowym.

Rozpatrywano scenariusze:

Scenariusz istniejący – brak finansowania etanerceptu ze środków publicznych w leczeniu nr-axSpA, tj. stosowanie leczenia objawowego.

Scenariusz nowy – finansowanie etanerceptu ze środków publicznych w leczeniu nr-axSpA, tj. stosowanie etanerceptu w ramach dedykowanego programu lekowego oraz stosowanie leczenia objawowego.

Koszty uwzględnione w ramach analizy wpływu na budżet są **tożsame z kosztami przyjętymi w analizie ekonomicznej** wnioskodawcy.

Produkty lecznicze Enbrel (etanercept) mają być dostępne w ramach **istniejącej grupy limitowej** 1050.2 - blokery TNF - etanercept, w której podstawę limitu finansowania wyznacza Enbrel (etanercept), EAN: 5909990618255 (50 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce). Etanercept ma być dostępny w ramach programu lekowego, a więc bezpłatnie dla pacjenta.

Wnioski refundacyjne zawierają propozycję instrumentu dzielenia ryzyka

Wyniki:

Dodatkowe obciążenia budżetowe związane z wprowadzeniem finansowania etanerceptu w leczeniu nr-axSpA w ramach dedykowanego programu lekowego wyniosą **19,7 mln PLN** () i **44,1 mln PLN** () z perspektywy NFZ oraz **19,6 mln PLN** () i **43,9 mln PLN** () z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta odpowiednio w I i II roku analizy.

W scenariuszu minimalnym, dodatkowe obciążenia budżetowe związane z wprowadzeniem finansowania etanerceptu w leczeniu nr-axSpA w ramach dedykowanego programu lekowego wyniosą **18,6 mln PLN** () i **42,0 mln PLN** () z perspektywy NFZ oraz **18,6 mln PLN** () i **41,8 mln PLN** () z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta odpowiednio w I i II roku analizy.

Dodatkowe obciążenia budżetowe w scenariuszu minimalnym są niższe o 5,5% i 4,9% odpowiednio w I i II roku analizy w porównaniu do scenariusza podstawowego.

W scenariuszu maksymalnym, dodatkowe obciążenia budżetowe związane z wprowadzeniem finansowania etanerceptu w leczeniu nr-axSpA w ramach dedykowanego programu lekowego wyniosą **20,8 mln PLN** () i **46,3 mln PLN** () z perspektywy NFZ oraz **20,7 mln PLN** () i **46,1 mln PLN** () z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta odpowiednio w I i II roku analizy.

Dodatkowe obciążenia budżetowe w scenariuszu maksymalnym są wyższe o 5,5% i 4,9% odpowiednio w I i II roku analizy w porównaniu do scenariusza podstawowego.

Jeżeli przyjąć, że stosunek liczby chorych ze wskazaniem spondyloartropatia osiowa bez zmian radiologicznych do liczby chorych ze zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa wynosi 2 do 1, zamiast - jak wnioskodawca - 1:1, wydatki płatnika publicznego w związku z objęciem refundacją leków Enbrel będą 2-krotnie wyższe niż wykazała to analiza wnioskodawcy.

Analiza wrażliwości wykazała, że uwzględnienie odsetka pacjentów ze zmianami w badaniu MRI na poziomie 81% zgodnie z badaniem Dougados 2014 spowodowało obniżenie dodatkowych obciążeń budżetowych o 19,1% w porównaniu do scenariusza podstawowego.

Zmniejszenie i zwiększenie wysycenia rynku etanerceptem w I roku analizy o spowodowało odpowiednio zmniejszenie i zwiększenie dodatkowych obciążeń budżetowych o 20% w I roku analizy w porównaniu do scenariusza podstawowego.

Zmniejszenie i zwiększenie kosztów leczenia objawowego (zakupu leków i standardowego monitorowania chorego; przyjęto zerowy koszt podania leków i kwalifikacji do leczenia) oszacowanych na podstawie wyników badania ankietowego o spowodowało odpowiednio zwiększenie i zmniejszenie dodatkowych obciążeń budżetowych o 0,2%-0,3% w porównaniu do scenariusza podstawowego.

6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka



Brak uwag.

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Poniżej zebrano informacje odnośnie uwag ekspertów do proponowanego programu lekowego.

Tabela 45. Opinie ankietowanych ekspertów klinicznych na temat wnioskowanego programu lekowego.

Ekspert	Proszę podać własne stanowisko / uwagi do zapisów wnioskowanego programu lekowego (program w załączeniu).
Prof. dr hab. n. med. Witold Tlustochowicz – Konsultant Krajowy w dziedzinie reumatologii	„Program nowocześnie napisany zgodnie z najnowszymi rekomendacjami europejskimi. Jedyne w punkcie 1. 2). d) doszło do pomyłki w tekście i powinien on brzmieć: niezadawalająca odpowiedź na co najmniej dwa niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), z których każdy stosowany był w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez pacjenta dawce w monoterapii, łącznie przez co najmniej 4 tygodnie; aby wykazać itd.”

Dr n. med. Bogdan Batko – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie reumatologii	„Nie wnoszę uwag.”
Prof. dr hab. n. med. Maria Majdan – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie reumatologii	„Wnioskowany program lekowy bardzo szczegółowo i jednoznacznie określa grupę chorych kwalifikowanych do leczenia w programie lekowym oraz sposób prowadzenia leczenia.”
	„Program napisany jest w sposób klarowny, i nie budzi żadnych zastrzeżeń merytorycznych.”
	<p>„Moje obawy budzi jednak zapis ograniczający czas leczenia - do 18 miesięcy.</p> <p>Ponadto dość niefortunny jest zapis wymagający nagłego odstawienia leku, a nie stopniowego zmniejszania dawki leku lub odstępu między nimi, co z punktu widzenia finansów publicznych może się okazać korzystne. Obecnie większość chorych na ZZSK ma nawroty choroby po nagłym odstawieniu bardzo szybko i wymaga ponownego włączenia, a koncepcja stopniowego odstawienia dostosowana indywidualnie do chorego zgodnie z rekomendacjami międzynarodowymi byłaby bardziej uzasadniona.</p> <p>Nie ma też rekomendacji leczenia, które by zalecały odstawianie inhibitora TNF w przypadku jego skuteczności - jest to rozwiązanie bardzo kontrowersyjne - sztywne ustawienie maksymalnego czasu leczenia na 18 miesięcy.”</p> <p>„Wiele badań wykazało, iż u około 10-12% chorych z postacią przedradiologicznej spondyloartropatii pr-SpA dochodzi w ciągu 2 lat do progresji w ZZSK, co przemawia za koncepcją, iż jest to ta sama choroba. Większe prawdopodobieństwo tej progresji w krótkim czasie mają chorzy ze zwiększonym stężeniem CRP [Poddubny] oraz obecnością aktywnego zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych w badaniu RM [Bennett]. Dane z rejestru niemieckiego German Spondyloarthritis Inception Cohort (GESPIC) opublikowane w 2009 roku pokazały, że nie ma istotnej statystycznej różnicy pomiędzy ZZSK a przedradiologiczną SpA w odniesieniu do częstości występowania zapalnego bólu krzyża, odsetka HLA-B27 oraz objawów obwodowych [Rudwaleit]. Wnioski oparte na rejestrach i badaniach klinicznych z użyciem inhibitorów TNF (adalimumabu, certolizumabu i etanerceptu) pozwalają na stwierdzenie, że u pacjentów z przedradiologiczną SpA, podobnie jak w ZZSK, stosowanie leków biologicznych powoduje zmniejszenie aktywności choroby, redukcję zapalenia (układowego i w stawach krzyżowo-biodrowych) a także poprawę jakości życia i nie obserwowano zwiększenia częstości objawów niepożądanych. Stąd przyjmuje się, iż są przesłanki, aby stwierdzić, iż odpowiednio wczesne zastosowanie tych leków w przedradiologicznej SpA może zahamować progresję do ZZSK. Adalimumab, certolizumab i etanercept okazały się również skuteczne i bezpieczne w leczeniu przedradiologicznej SpA w przeprowadzonych badaniach III fazy [Sieper, Landewe, Dougados]. W przypadku adalimumabu przeprowadzono badanie ABILITY-1, certolizumabu, badanie RAPID-axSpA, zaś etanerceptu badanie B1801031-Study. Poprawę ASAS40 po 12 tygodniach w przedradiologicznej postaci SpA osiągnięto odpowiednio u leczonych adalimumabem w 36%, certolizumabem u 32% oraz etanerceptem wśród 48% chorych. We wszystkich trzech próbach obserwowano istotnie statystyczną różnicę w odniesieniu do grupy placebo. Kryteria wejścia do tych prób różniły się nieznacznie pomiędzy sobą. W badaniu z adalimumabem nie były wymagane obiektywne kryteria czynnego zapalenia i nie było ograniczeń co do czasu trwania choroby. W próbie klinicznej z etanerceptem czas trwania choroby był ograniczony do 5 lat, zaś w badaniu z certolizumabem konieczne było wykazanie albo zwiększonego stężenia CRP lub aktywnego zapalenia widocznego w badaniu RM. Niemniej jednak w badaniu ABILITY-1 odpowiedź ASAS40 po 12 tygodniach u chorych ze zwiększonym stężeniem CRP przed podaniem leku wynosiła 55%, zaś jeśli obecne było albo zwiększenie CRP lub aktywne sacroiliitis w RM odpowiedź ASAS40 wynosiła 41%. Podobne wyniki stwierdzono u chorych leczonych etanerceptem. W badaniu ESTHER, w którym porównywano efekt leczenia etanerceptem względem podawania salazopiryny we wczesnej SpA (zarówno radiologicznej jak i nieradiologicznej SpA o czasie trwania krótszym niż 5 lat), u chorych leczonych etanerceptem po 48 tygodniach uzyskano u 70% chorych odpowiedź ASAS40, zaś częściową remisję ASAS u 50% chorych. Porównywano w tym badaniu również odpowiedź na podawanie etanerceptu pod względem tych parametrów u chorych na przedradiologiczną SpA (n=20) i ZZSK (n=20) i była ona do siebie zbliżona; 65% i 75% oraz 60% i 40%. Podobne porównanie pomiędzy tymi dwiema podgrupami chorych analizowano wśród chorych</p>

leczonych certolizumabem w badaniu RAPID-axSpA.”

8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej w ocenianych wskazaniach.

W analizie wpływu na budżet, w wariantcie podstawowym, autorzy BIA wnioskodawcy oszacowali, że dodatkowe wydatki związane z wprowadzeniem finansowania etanerceptu w analizowanym wskazaniu wyniosą 19,7 mln PLN (17,9 mln PLN z RSS) i 44,1 mln PLN (40,1 mln PLN z RSS) z perspektywy NFZ oraz 19,6 mln PLN (17,8 mln PLN z RSS) i 43,9 mln PLN (39,9 mln PLN z RSS) z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta odpowiednio w I i II roku analizy.

W poszukiwaniu możliwych źródeł oszczędności dla budżetu płatnika publicznego, które pozwoliłyby na pokrycie dodatkowych kosztów związanych z objęciem refundacją produktów leczniczych Enbrel (etanercept) w omawianym wskazaniu, autorzy AR wnioskodawcy zaproponowali rozwiązanie oparte na założeniu redukcji ceny detalicznej leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych stanowiących podstawy limitów w swoich grupach limitowych (redukcja limitu finansowania). W analizie oszacowano oszczędności wynikające z wprowadzenia odpowiedników dla trastuzumabu (Herceptin, grupa limitowa 1082.0).

Wybór leku uwzględnionego w analizie wynika ze zbliżającego się terminu wygaśnięcia praw ochrony patentowej dla wymienionej substancji. Wymieniony lek jest stosowany w ramach programu lekowego, w związku z czym jest refundowany w 100% (kategoria odpłatności dla pacjenta: bezpłatny). W związku z powyższym, wprowadzenie preparatów generycznych tego leku spowoduje obniżenie limitu finansowania (zgodnie z zapisami ustawy refundacyjnej) ze środków publicznych nie powodując jednocześnie żadnych dodatkowych obciążeń dla świadczeniobiorców.

W analizie przyjęto założenie zgodne z art. 13 pkt. 6 ustawy o refundacji, które mówi, że urzędowa cena zbytu pierwszego nowego odpowiednika w grupie limitowej nie może być wyższa niż 75% urzędowej ceny zbytu jedyne odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.

Koszty refundacji preparatu oryginalnego z perspektywy NFZ w ciągu roku przyjęto zgodnie z komunikatem DGL na 2013 r.

Wyniki przedstawiono w ujęciu rocznym, które pokazuje proporcjonalne oszczędności (uwolnienie środków) wynikające z wprowadzenia odpowiedników dla leku będącego przedmiotem analizy racjonalizacyjnej, tj. trastuzumabu.

Poniższa tabela przedstawia rozwiązanie zaproponowane przez wnioskodawcę, mające zapewnić uwolnienie środków w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów inkrementalnych oszacowanych w analizie wpływu na budżet.

Tabela 46. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Rozwiązanie	Wielkość uwolnionych środków (rocznie) [PLN]
Wprowadzenie odpowiedników trastuzumabu, które spowoduje redukcję kosztów refundacji leku o 25%	57 357 134

Wykazane oszczędności pokrywają wzrost wydatków na refundację wynikający z analizy wpływu na budżet w związku z objęciem refundacją etanerceptu w ocenianych wskazaniach.

9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

9.1. Rekomendacje kliniczne

W tabeli poniżej zebrano odnalezione rekomendacje kliniczne dotyczące stosowania etanerceptu w leczeniu nr-axSpA.

Tabela 47. Rekomendacje kliniczne

Autorzy rekomendacji	Rekomendacja	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
SPARTAN (międzynarodowa) 2014	Pozytywna?	Pomimo wykazanej skuteczności inhibitorów TNF-alfa w leczeniu zarówno ZZSK i nr-axSpA, nie są one zatwierdzone w USA do leczenia nr-axSpA (z powodu niespełniania przez tą grupę pacjentów kryteriów zmian radiograficznych). Natomiast w Europie EMA zatwierdziła stosowanie 3 inhibitorów TNF-alfa (etanercept, adalimumab i certolizumab pegol) w leczeniu nr-axSpA. Na spotkaniu Spondyloarthritis Research and Treatment Network / Assessment in SpondyloArthritis international Society w styczniu 2014 r. ekspertom ze Stanów Zjednoczonych i Europy nie udało się dojść do konsensusu.
NICE (Wielka Brytania) 2015	W trakcie	Aktualnie NICE przygotowuje rekomendację dotyczącą stosowania adalimumabu, certolizumabu pegol, etanerceptu, golimumabu i infliksymabu w zesztywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa oraz w spondyloartropatii osiowej bez zmian radiologicznych.
ASAS-EULAR (międzynarodowa) 2010	Pozytywna	Autorzy rekomendacji ASAS/EULAR z 2010 r. powołują się na dane, które potwierdzają skuteczność inhibitorów TNF-alfa we wczesnych stadiach choroby (stwierdzenie <i>sacroiliitis</i> w obrazie rezonansu magnetycznego, ale nie na RTG). Oceniono, iż skuteczność we wczesnym stadium może być nawet wyższa niż w późnym stadium choroby (w wytycznych definiowane jako zmiany widoczne na RTG).
ACR (Stany Zjednoczone) 2015	W trakcie	Aktualnie American College of Rheumatology przygotowuje rekomendację dotyczącą leczenia spondyloartropatii osiowych.
CRA/SPARCC (Kanada) 2014	Pozytywna	Według wytycznych CRA/SPARCC inhibitory TNF-alfa są skuteczne w leczeniu osiowej spondyloartropatii. Powołując się na meta-analizę wyników z lat 2005-2009 potwierdziło wysoką skuteczność inhibitorów TNF-alfa oraz ich porównywalną skuteczność w leczeniu ZZSK i nr-axSpA.

ACR – American College of Rheumatology, **NICE** – National Institute for Health and Care Excellence, **SPARTAN** – Spondyloarthritis Research and Treatment Network, **ASAS** – Assessments in Ankylosing Spondylitis International Society, **EULAR** – European League Against Rheumatism, **CRA** – Canadian Rheumatology Association, **SPARCC** – Spondyloarthritis Research Consortium of Canada.
[opracowanie własne AOTMiT]

9.2. Rekomendacje refundacyjne

Tabela 48. Rekomendacje refundacyjne

Autorzy rekomendacji	Rekomendacja	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
All Wales Medicines Strategy Group, AWMSG 2014	Wstrzymana	NICE zapowiedział wydanie rekomendacji na temat stosowania etanerceptu (produktów leczniczych Enbrel) oraz innych inhibitorów TNF-alfa w leczeniu nr-axSpA. Fakt ten powodował wykluczenie oceniania leku przez All Wales Medicines Strategy Group .
National Institute for Health Research - Horizon Scanning Centre, NIHR HSC 2013	Pozytywna	NIHR HSC 2013 rekomenduje finansowania etanerceptu w leczeniu nr-axSpA.
Pan Mersey NHS 2014	Negatywna	Na chwilę obecną Pan Mersey NHS nie rekomenduje finansowania etanerceptu w leczeniu nr-axSpA. Rewizja rekomendacji nastąpi po opublikowaniu przez NICE zaleceń dotyczących leczenia nr-axSpA.

[opracowanie własne AOTMiT]

9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Tabela 49. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące stosowania etanerceptu (produkty lecznicze Enbrel) w leczeniu nr-axSpA – podsumowanie

Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja	
		Rekomendacja	Uwagi
Rekomendacje kliniczne			
międzynarodowe	SPARTAN 2014	Pozytywna?	
	ASAS-EULAR	Pozytywna	
Kanada	CRA/SPARCC 2014	Pozytywna	
Rekomendacje refundacyjne			
Wielka Brytania	NIHR HSC 2013	Pozytywna	
	Pan Mersey NHS 2014	Negatywna	Rewizja rekomendacji nastąpi po opublikowaniu przez NICE zaleceń dotyczących leczenia nr-axSpA.

[opracowanie własne AOTMiT]

Odnaleziono wytyczne 3 organizacji i towarzystw zajmujących się problemami reumatologicznymi (**SPARTAN**, **ASAS-EULAR** oraz kanadyjskie **CRA/SPARCC**). Wszystkie wytyczne odnosiły się pozytywnie do stosowania etanerceptu w leczeniu nr-axSpA.

Odnaleziono 2 brytyjskie rekomendacje refundacyjne dotyczące stosowania etanerceptu w leczeniu nr-axSpA. Rekomendacja **NIHR HSC** z 2013 r. jest pozytywna, natomiast **Pan Mersey NHS** (w 2014 r.) nie zaleca finansowania etanerceptu w tym wskazaniu, biorąc jednak pod uwagę możliwą rewizję rekomendacji po opublikowaniu przez NICE wytycznych postępowania w nr-axSpA.

10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

Tabela 50. Warunki finansowania wnioskowanych leków ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Kraj	Refundacja (tak/nie)			Poziom refundacji (%)			Warunki refundacji (ograniczenia)			Instrumenty podziału ryzyka (tak/nie)		
	25 mg ¹	50 mg ²	50 mg ³	25 mg ¹	50 mg ²	50 mg ³	25 mg ¹	50 mg ²	50 mg ³	25 mg ¹	50 mg ²	50 mg ³
Austria	Tak			100%			Preskrypcja inicjowana i kontrolowana przez lekarzy reumatologów i w specjalistycznych Centrach Reumatologicznych.			Nie		
Belgia	Brak			Nie dotyczy			Nie dotyczy			Nie dotyczy		
Bulgaria	Brak			Nie dotyczy			Nie dotyczy			Nie dotyczy		
Cypr	Tak			100%			Brak			Tak		
Czechy	Brak			Nie dotyczy			Nie dotyczy			Nie dotyczy		
Dania	Tak			100%			Produkt szpitalny			Nie		
Estonia	Tak			100%			Ograniczona preskrypcja			Nie		
Finlandia	Tak			65%			Preskrypcja ograniczona do lekarzy specjalistów.			Nie		
Francja	Brak			Nie dotyczy			Nie dotyczy			Nie dotyczy		
Grecja	Tak			100%			Brak			Nie		
Hiszpania	Brak			Nie dotyczy			Nie dotyczy			Nie dotyczy		
Holandia	Brak			Nie dotyczy			Nie dotyczy			Nie dotyczy		
Irlandia	Tak			100%			Brak			Nie		
Islandia	Tak			100%			Produkt szpitalny			Nie		
Liechtenstein	Brak			Nie dotyczy			Nie dotyczy			Nie dotyczy		
Litwa	Brak			Nie dotyczy			Nie dotyczy			Nie dotyczy		
Luksemburg	Brak			Nie dotyczy			Nie dotyczy			Nie dotyczy		
Łotwa	Tak			100%			Ograniczona preskrypcja			Tak		
Malta	Tak			100%			Brak			Tak		
Niemcy	Tak			100%			Brak			Nie		
Norwegia	Tak			100%			Brak			Nie		
Portugalia	Brak			Nie dotyczy			Nie dotyczy			Nie dotyczy		
Rumunia	Tak			100%			Kwalifikacja do leczenia przez Komisję Kwalifikującą.			Nie		
Słowacja	Brak			Nie dotyczy			Nie dotyczy			Nie dotyczy		
Słowenia	Brak			Nie dotyczy			Nie dotyczy			Nie dotyczy		
Szwajcaria	Brak			Nie dotyczy			Nie dotyczy			Nie dotyczy		

Kraj	Refundacja (tak/nie)			Poziom refundacji (%)			Warunki refundacji (ograniczenia)			Instrumenty podziału ryzyka (tak/nie)		
	25 mg ¹	50 mg ²	50 mg ³	25 mg ¹	50 mg ²	50 mg ³	25 mg ¹	50 mg ²	50 mg ³	25 mg ¹	50 mg ²	50 mg ³
Szwecja	Tak			100%			Brak			Nie		
Węgry	Tak			100%			Refundacja tylko w specjalistycznych klinikach po indywidualnej kwalifikacji do leczenia.			Nie		
Wielka Brytania	Brak			Nie dotyczy			Nie dotyczy			Nie dotyczy		
Włochy	Brak			Nie dotyczy			Nie dotyczy			Nie dotyczy		

25 mg¹ – Enbrel (etanercept), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 25 mg, EAN: 5909990777938

50 mg² – Enbrel (etanercept), roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg, EAN: 5909990618255

50 mg³ – Enbrel (etanercept), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 50 mg, EAN: 5909990712755

[Źródło: wnioski refundacyjne – stan na 11/02/2015 r.]

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę leki Enbrel (EAN: 5909990777938, 5909990618255, 5909990712755) są finansowane 15 krajach UE i EFTA (na 30, dla których informacje przekazano). W większości krajów, w których produkty lecznicze Enbrel są refundowane – leki są finansowane w 100% (jedynie w Finlandia refundowany jest w 65%).

W przypadku 7 krajów finansowanie wnioskowanej technologii nie było poddane ograniczeniom, natomiast w pozostałych 8 krajach jest ograniczone – ograniczona preskrypcja (Austria, Finlandia, Estonia i Łotwa), produkt szpitalny (Dania i Islandia), kwalifikacja do leczenia przez Komisję Kwalifikującą (Rumunia), refundacja tylko w specjalistycznych klinikach po indywidualnej kwalifikacji do leczenia (Węgry). W trzech spośród 15 krajów, w których produkty lecznicze Enbrel są refundowane, stosuje się instrumenty dzielenia ryzyka.

Rozpatrywane leki są finansowane w 5 krajach o zbliżonym do Polski poziomie PKB *per capita*¹⁷ (w tabeli oznaczone czcionką **bold**, brak danych odnośnie Chorwacji), a w pozostałych 2 nie jest finansowany ze środków publicznych. We wspomnianych krajach lek jest finansowany w 100%. Na Cyprze i w Grecji refundacja nie podlega ograniczeniom, natomiast na Węgrzech wnioskowana technologia medyczna refundowana jest tylko w specjalistycznych klinikach po indywidualnej kwalifikacji do leczenia, a w Estonii i Łotwie stosuje się ograniczoną preskrypcję. Instrumenty podziału ryzyka są stosowane na Cyprze i w Łotwie.

¹⁷ Na podstawie danych publikowanych przez Eurostat (http://epp.eurostat.ec.europa.eu/tgm/refreshTableAction.do?tab=table&plugin=1&pcode=tec00114&language=en), stan na 2012 r.

11. Opinie ekspertów



Opinie ekspertów klinicznych

Poniższa tabela zawiera zestawienie opinii ekspertów klinicznych w sprawie finansowania leków Enbrel we wnioskowanym wskazaniu.

Tabela 51. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania leków Enbrel w leczeniu nr-axSpA.

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych
<p>Prof. dr hab. n. med. Witold Tlustochowicz – Konsultant Krajowy w dziedzinie reumatologii</p>	<p>„Spondyloartropatie są schorzeniami dotyczącymi osób młodych (szczyt zachorowań to 20-25 rok życia) prowadzącymi do utraty pracy przez 70% chorych na przestrzeni 10 lat. Niesteroidowe leki przeciwzapalne są skuteczne u około 70% chorych. U pozostałych istnieją wskazania do leczenia lekami anty TNF. Leki te nie hamują postępu choroby ale mają istotny wpływ na ustąpienie dolegliwości, tym samym ułatwiają rehabilitację i powrót do pracy.</p> <p>Powyższe spostrzeżenia mogą ulec zmianie po wczesnym wdrożeniu leków biologicznych, w okresie przed wystąpieniem zmian radiologicznych, ale już widocznych w badaniu rezonansem magnetycznym. Nowe kryteria rozpoznania ASAS umożliwiają uchwycenie chorych z przedradiologiczną postacią (bez zmian w stawach krzyżowo-biodrowych typowych dla ZZSK w klasycznym zdjęciu radiologicznym). Co prawda tylko około połowa z rozpoznaną w ten sposób spondyloartropatią na przestrzeni 10 lat rozwija ZZSK, ale wyróżnikiem jest tutaj wysokie stężenie białka CRP.”</p>
<p>Dr n. med. Bogdan Batko – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie reumatologii</p>	<ul style="list-style-type: none"> • „Skuteczność i bezpieczeństwo leku potwierdzono w dużym, wieloośrodkowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu klinicznym, w którym uczestniczyło łącznie 215 pacjentów z osiową postacią SpA bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (nr-axSpA). Do badania kwalifikowano chorych z wysoką aktywnością choroby (BASDAI \geq4), nieskutecznie leczonych co najmniej dwoma NLPZ. • W badaniu uzyskano istotnie wyższe wskaźniki poprawy w tygodniu 12 u pacjentów leczonych etanerceptem w porównaniu z grupą placebo w zakresie pierwszorzędowych i dodatkowych punktów końcowych (ASAS40, ASDAS $<$1,3, ASAS20, ASDAS-CRP, BASDAI 50, BASFI, oraz objawów zapalenia w stawach krzyżowo-biodrowych i trzonach kręgów w ocenie wskaźnika SPARCC w badaniu MRI). Korzystny efekt działania etanerceptu obserwowano przez cały okres badania do 24 tygodnia. W analizie post hoc wykazano większy odsetek pacjentów z poprawą wg ASAS40 w grupie leczonej etanerceptem i podwyższonym stężeniem CRP niż prawidłowym stężeniem białka C-reaktywnego. • Ponadto w badaniu ESTHER potwierdzono efektywność etanerceptu w obserwacji długoterminowej (3 letni okres terapii) w osiowej SpA, w tym nr-axSpA.”
<p>Prof. dr hab. n. med. Maria Majdan – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie reumatologii</p>	<p>„Wskazania do finansowania leczenia etanerceptem świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych (nr-axSpA) z obiektywnymi objawami zapalenia (w tym zwiększonym stężeniem białka C-reaktywnego [CRP] i zmianami w badaniu rezonansu magnetycznego [MRI] oraz obecnym antygenem HLA B27, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na niesteroidowe leki przeciwzapalne [NLPZ] są bardzo szczegółowo określone – chorzy z tą postacią spondyloartropatii przy braku skuteczności NLPZ nie mają obecnie żadnej skutecznej alternatywy. Osiowa spondyloartropatia nie zawsze przebiega z wysokimi parametrami zapalenia i najczęściej reaguje na systematycznie leczenie NLPZ. Jest jednak wśród chorych na nr-axSpA grupa młodych osób (są w niej stosunkowo często również kobiety) dla której możliwość zastosowania leczenia lekiem biologicznym (inhibitorem TNF) jest jedyną szansą na opanowanie zapalenia; w wielu wypadkach zatrzymanie procesu nieuchronnie prowadzącego do niepełnosprawności stosunkowo młodości ludzi. Z tego powodu uważam, że finansowanie ze środków publicznych terapii etanerceptem lekiem zarejestrowanym na podstawie wiarygodnych długotrwałych (ponad 3 lata) badań klinicznych jest w pełni uzasadnione.”</p>
<p>[REDAKTOWANE]</p>	<p>„Spondyloartropatie osiowe bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK to grupa spondyloartropatii, w której u większości chorych po wielu latach trwania choroby pojawiają się typowe dla ZZSK zmiany radiologiczne w stawach</p>

	<p>krzyżowo-biodrowych.</p> <p>Największą skuteczność w leczeniu spondyloartropatii osiowych osiąga się przy jak najwcześniejszym włączeniu skutecznego leczenia, co powoduje powstrzymanie powstawania strukturalnych zmian w kręgosłupie charakterystycznych dla tych chorób oraz uzyskanie długotrwałej remisji.</p> <p>Stosowanie inhibitorów TNF alfa w spondyloartropatiach osiowych jest najskuteczniejsze w przypadku włączenia leczenia w bardzo wczesnym okresie choroby, a więc przed pojawieniem się zmian w badaniu radiologicznym, które są zmianami późnymi i często pojawiają się po 10-15 latach trwania choroby.</p> <p>Etanercept jest skuteczny w nieradiologicznych postaciach spondyloartropatii osiowych co potwierdziły badania kliniczne.”</p>
	<p>„Powinno być finansowane ze środków publicznych, daje szansę na leczenie chorych z obecnymi zmianami w MRI, jeszcze przed nieodwracalnymi zmianami w RTG, w tych przypadkach jest większa szansa na utrzymanie się remisji objawów chorobowych w porównaniu do chorych na ZZSK.”</p>
	<p>Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych</p>
<p>Prof. dr hab. n. med. Witold Tlustochowicz – Konsultant Krajowy w dziedzinie reumatologii</p>	<p>„Średnie ceny leków biologicznych stosowanych w reumatologii są w Europie Centralnej, w tym w Polsce, o 100 % wyższe od cen w Europie Zachodniej. Wprowadzenie programu zdecydowanie powiększy grupę leczonych chorych. Cena leku powinna być więc zrównana z ceną w krajach Europy gdyż program do Polski wprowadza standard europejski. W przeciwnym razie brak uzasadnienia do finansowania.”</p>
<p>Dr n. med. Bogdan Batko – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie reumatologii</p>	<p>-</p>
<p>Prof. dr hab. n. med. Maria Majdan – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie reumatologii</p>	<p>„Uważam, że technologia w określonych warunkach klinicznych powinna być finansowana ze środków publicznych.”</p>
	<p>„Ograniczeniem finansowania leczenia może być tylko za wysoka cena leku.”</p>
	<p>„Nie znajduję argumentów przeciw.”</p>
	<p>Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu</p>
<p>Prof. dr hab. n. med. Witold Tlustochowicz – Konsultant Krajowy w dziedzinie reumatologii</p>	<p>„Wskazania do refundacji zależą od proponowanej ceny. Jeśli nie będzie ona porównywalna do ceny w Europie Zachodniej nie należy wdrażać programu. Program napisany jest według standardów europejskich na które istotny wpływ ma także cena.”</p>
<p>Dr n. med. Bogdan Batko – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie reumatologii</p>	<p>„Uwzględniając dostępne dowody naukowe wydaje się zasadnym refundowanie etanerceptu w leczeniu zdefiniowanej w ramach programu lekowego populacji pacjentów z aktywną postacią nr-axSpA przy założeniu co najmniej porównywalnej efektywności kosztowej z innymi zarejestrowanymi w tym wskazaniu lekami neutralizującymi TNF alfa.”</p>
<p>Prof. dr hab. n. med. Maria Majdan – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie reumatologii</p>	<p>„Termin podtypu: osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych (nr-axSpA) został ostatnio wprowadzony w celu wczesnej identyfikacji chorych z osiową SpA zanim będą mogły być stwierdzone zmiany strukturalne w stawach krzyżowo-biodrowych widoczne już na zdjęciach radiologicznych. Te zmiany sygnalizują już bardzo zaawansowany okres choroby i sygnalizują duże ryzyko rozwoju niepełnosprawności. Nr-axSpA może być wczesną formą ZZSK, ale również innych chorób z tej grupy. Identyfikacja tej grupy chorych z nr-axSpA to istotny krok ku wczesnej diagnozie ZZSK, a co za tym idzie w możliwości leczenia tych chorych i w niektórych wypadkach co udowodniono w długotrwałych obserwacjach – zatrzymania procesu nieodwracalnych zmian.</p> <p>Wiele obserwacji wskazuje, że nr-axSpA będzie ewaluowała w kierunku ZZSK w czasie, ale naturalna ewolucja nie do końca jest określona – nie wszystkie postacie ewoluują.</p> <p>Odsetek pacjentów cierpiących na nr-axSpA wśród pacjentów ze świeżo</p>

	<p>zdiagnozowaną spondyloartropatią osiową zwykle wynosi między 23% a 80%, W zależności od czasu trwania objawów, kryteriów selekcji i innych parametrów, np. dostępności i interpretacji wyników MRI.</p> <p>Rozwój choroby może przybrać trzy opcje-drogi – całkowitego zatrzymania objawów, stopniowej progresji do ZZSK lub progresji do innych postaci spondyloartropatii np. ŁZS.</p> <p>Trudna do określenia grupa chorych może mieć z czasem całkowitą spontaniczną remisję.</p> <p>Wiadomo, że wysokie wskaźniki ostrej fazy są największym czynnikiem ryzyka progresji nr-axSpA, że blisko 60% chorych na nr-axSpA będzie miało zmiany strukturalne w czasie 10 lat. To pozwala zaliczyć nr-axSpA jako wczesna formę ZZSK i ocenić, że progresja zależy od czasu trwania choroby. Skuteczność inhibitorów TNF (adalimumab, certolizumab, etanercept) wydaje się być większa u chorych z podwyższonym stężeniem CRP i z nasilonymi zmianami w MRI.</p> <p>W badaniach klinicznych udowodniono, że etanercept tak jak i inne inhibitory TNF jest znacznie bardziej skuteczny w porównaniu do placebo w ciągu 12 tygodni leczenia. Etanercept w leczeniu wczesnej nr-axSpA działa szybko i odpowiedź utrzymuje się przez 3 lata; potwierdzono również możliwość zahamowania stanu zapalnego kości (<i>kontynuacja badania ESTHER</i>). Skuteczność ETA w nr-axSpA jest podobna jak w <i>długotrwałym ZZSK</i>. Profil bezpieczeństwa u długotrwanie leczonych chorych z nr-axSpA jest dobry.</p> <p>Biorąc pod uwagę wyżej przytoczone argumenty uważam, że grupie chorych na nr-axSpA z wysokimi parametrami ostrej fazy (przy kryteriach określonych w warunkach refundacji) etanercept powinien być refundowany."</p>
	<p>„Od kilku lat zajmuję się diagnostyką i leczeniem nieradiologicznych postaci spondyloartropatii i uważam, że u chorych spełniających kryteria ASAS dla spondyloartropatii osiowych z dużą aktywnością choroby: wysokie parametry zapalne (OB. i CRP), duży obrzęk szpiku w badaniu MRI stawów krzyżowo-biodrowych z obecnym antygenem HLA B27 należy jak najszybciej stosować skuteczne i efektywne leczenie i po 2-4 tygodniach braku skuteczności NLPZ należy włączyć inhibitory TNF alfa (w tym etanercept). Wysokie OB., CRP, duży obrzęk szpiku w badaniu MRI stawów krzyżowo-biodrowych, płęć męska i obecny antygen HLA B27 należą do bardzo złych czynników prognostycznych i świadczą o szybkim postępie choroby.”</p>
	<p>„Powinno być finansowane ze środków publicznych.</p> <p>Moje obawy budzi jednak zapis ograniczający czas leczenia - do 18 miesięcy.</p> <p>Ponadto dość niefortunny jest zapis wymagający nagłego odstawienia leku, a nie stopniowego zmniejszania dawki leku lub odstępu między nimi, co z punktu widzenia finansów publicznych może się okazać korzystne. Obecnie większość chorych na ZZSK ma nawroty choroby po nagłym odstawieniu bardzo szybko i wymaga ponownego włączenia, a koncepcja stopniowego odstawienia dostosowana indywidualnie do chorego zgodnie z rekomendacjami międzynarodowymi byłaby bardziej uzasadniona.</p> <p>Nie ma też rekomendacji leczenia, które by zalecały odstawianie inhibitora TNF w przypadku jego skuteczności - jest to rozwiązanie bardzo kontrowersyjne - sztywne ustawienie maksymalnego czasu leczenia na 18 miesięcy.”</p>

[Źródło: stanowiska ekspertów]

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Wnioski o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktów leczniczych Enbrel (etanercept):

- proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 25 mg, EAN: 5909990777938,
- roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg, EAN: 5909990618255,
- roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 50 mg, EAN: 5909990712755,

w ramach programu lekowego „**Leczenie etanerceptem świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia (ICD-10 M 46)**” wpłynął do AOTMiT dnia 25 marca 2015 r., pismem znak: PLA.4600.88.2015.RS.4, w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji. Do wniosku dołączono komplet analiz farmakoekonomicznych.

Problem zdrowotny

Zapalenia stawów z zajęciem kręgosłupa określane jako **spondyloartropatie (SpA)**, to choroby, w których dochodzi do zapalenia stawów kręgosłupa i tkanek okołokręgosłupowych, stawów obwodowych, przyczepów ścięgniastych oraz zmian zapalnych w wielu innych układach i narządach. W surowicy nie stwierdza się czynnika reumatoidalnego klasy IgM. Często obecny jest antygen HLA-B27. W ramach spondyloartropatii osiowej wyróżnia się **spondyloartropatię osiową bez zmian radiograficznych (nr-axSpA, ang. *Non-radiographic Axial Spondyloarthritis*)** oraz zeszytniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK), które jest radiograficzną formą SpA.

Alternatywne technologie medyczne

Jako komparatory dla etanerceptu (produkty lecznicze Enbrel) w analizie wnioskodawcy wskazano inne inhibitory TNF-alfa zarejestrowane w leczeniu nr-axSpA (adalimumab i certolizumab pegol).

Skuteczność kliniczna

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa etanerceptu w porównaniu z placebo u dorosłych chorych z ciężką postacią nr-axSpA, którzy nie wykazali wystarczającej odpowiedzi na niesteroidowe leki przeciwzapalne, w oparciu o randomizowane badanie kliniczne **Dougados 2014**, po 12 tygodniach fazy właściwej badania, wykazała, że w populacji pacjentów z nr-axSpA **etanercept jest istotnie statystycznie skuteczniejszy od placebo**, w zakresie następujących punktów końcowych:

subpopulacje

- **odsetek chorych osiągających odpowiedź ASAS40** – w subpopulacji chorych ze zwiększonym stężeniem białka C-reaktywnego (RR=2,64 [95%CI: 1,32; 5,27], p=0,006; RD=0,30 [95%CI: 0,12; 0,48], p=0,001), natomiast w subpopulacji chorych z normalnym stężeniem białka C-reaktywnego nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami; test dla interakcji dwóch grup nie był istotny statystycznie (p=0,240);
- **odsetek chorych osiągających odpowiedź ASAS40** – w subpopulacji chorych ze zmianami w badaniu MRI (RR=1,81 [95%CI: 1,06; 3,09], p=0,03; RD=0,15 [95%CI: 0,02; 0,28], p=0,02), natomiast w subpopulacji chorych bez zmian w badaniu MRI wynik RR nie osiągnął poziomu istotności statystycznej; test dla interakcji dwóch grup nie był istotny statystycznie (p=0,562).

pełna populacja (nr-axSpA)

- **odsetek chorych osiągających odpowiedź ASAS40 wg EMA 2005** (pierwszorzędowy punkt końcowy) i **wg EMA 2009** (odpowiednio: RR=2,06 [95%CI: 1,23; 3,45], p=0,006; RD=0,17 [95%CI: 0,05; 0,28], p=0,004] oraz RR=2,25 [95%CI: 1,33; 3,81], p=0,003; RD=0,19 [95%CI: 0,07; 0,30], p=0,001);
- **odsetek chorych z odpowiedzią ASAS20** (RR=1,45 [95%CI: 1,06; 1,98], p=0,02; RD=0,16 [95%CI: 0,03; 0,29], p=0,02);

- **odsetek chorych z ASDAS ID** (RR=2,29 [95%CI: 1,43; 3,68], p=0,0005; RD=0,23 [95%CI: 0,11; 0,34], p=0,0002);
- **odsetek chorych z odpowiedzią BASDAI 50** (RR=1,84 [95%CI: 1,23; 2,74], p=0,003; RD=0,20 [95%CI: 0,08; 0,32], p=0,002).
- zmniejszenie **oceny aktywności choroby w skali ASDAS** (zmiana korzystna) (-1,1 pkt. vs -0,5 pkt., p<0,001);
- zmniejszenie **wskaźnika oceny funkcjonowania w skali BASFI** (zmiana korzystna) (-1,4 pkt. vs -0,8 pkt., p=0,016);
- zmniejszenie **stężenia białka C-reaktywnego (hsCRP) we krwi** (-3,0 mg/l vs 0,1 mg/l, p=0,004).

Stosowanie etanerceptu w porównaniu do certolizumabu pegol powodowało istotnie statystycznie **mniej obniżenie** (wyniki na korzyść CZP):

- oceny aktywności choroby w skali ASDAS w porównaniu z CZP 200 mg/2 tyg. (MD=0,50 [95% CI: 0,01; 0,99], p<0,05);
- oceny aktywności choroby w skali ASDAS w porównaniu z CZP 400 mg/4 tyg. (MD=0,50 [0,02; 0,98], p<0,05);
- oceny funkcjonowania (sprawności fizycznej) w porównaniu z CZP 200 mg/2 tyg. (MD=1,20 [95% CI: 0,17; 2,23], p<0,05);
- oceny funkcjonowania (sprawności fizycznej) w porównaniu z CZP 400 mg/4 tyg. (MD=1,20 [95% CI: 0,24; 2,16], p<0,05);
- oceny ruchomości kręgosłupa w porównaniu z CZP 200 mg/2 tyg. (MD=0,60 [95% CI: 0,06; 1,14], p<0,05);
- oceny ruchomości kręgosłupa w porównaniu z CZP 400 mg/4 tyg. (MD=0,60 [95% CI: 0,07; 1,13], p<0,05).

W zakresie zmiany oceny aktywności choroby w skali BASDAI nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie pomiędzy porównywanymi interwencjami.

W przypadku porównania etanerceptu z adalimumabem w analizie nie uwzględniono porównania w odniesieniu do ciągłych punktów końcowych ze względu na brak wystarczających danych do przeprowadzenia takiej analizy w badaniach włączonych dla adalimumabu (podano jedynie średnią zmianę dla parametrów ciągłych).

Natomiast w przypadku częstości odpowiedzi ASAS40, ASAS20, ASDAS ID, BASDAI 50 nie wykazano istotnej statystycznie różnicy zarówno pomiędzy etanerceptem i adalimumabem jak i etanerceptem i certolizumabem pegol.

Bezpieczeństwo

Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w odsetku chorych, u których:

- wystąpiły zdarzenia niepożądane;
- wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane;
- wystąpiły zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie badania;
- raportowano zakażenia i ciężkie zakażenia;
- raportowano występowanie pozostałych zdarzeń niepożądanych stopnia 3., takich jak: podwyższona aktywność aminotransferazy alaninowej, podwyższona aktywność aminotransferazy asparaginianowej oraz podwyższony poziom bilirubiny.

Odsetek chorych, u których wystąpiły analizowane w badaniu zdarzenia niepożądane był zbliżony w grupie chorych leczonych etanerceptem i placebo.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Porównanie ETA vs BSC (analiza kosztów-użyteczności)

Na podstawie analizy podstawowej wnioskodawcy można stwierdzić, że wartość współczynnika ICUR z perspektywy płatnika publicznego wynosi 132 786 PLN/QALYG bez RSS i [redacted] z RSS.

ICUR z perspektywy poszerzonej (NFZ + pacjent) oszacowano na 132 330 PLN/QALYG bez RSS i [REDACTED] z RSS.

Wyniki analizy wrażliwości wskazują na dużą stabilność wyników modelu. Zmiana wyników w ramach wszystkich scenariuszy jednokierunkowej analizy wrażliwości (poza zmianą stóp dyskontowych oraz uwzględnieniem zużycia dodatkowych zasobów w zależności od BASDAI i BASFI) nie przekraczała 8,1% w stosunku do wyniku analizy podstawowej. Uwzględnienie zużycia zasobów w zależności od BASDAI i BASFI (na podstawie danych z Wielkiej Brytanii) skutkuje obniżeniem współczynnika ICUR o około 28%. Skrócenie horyzontu czasowego analizy skutkuje wzrostem wartości ICUR – przyjmując horyzont czasowy na poziomie 25 lat współczynnik ICUR rośnie o około 8%.

W rozpatrywanym przypadku nie zachodzą okoliczności opisane w art. 13. ust. 3 z powodu braku refundowanego aktywnego komparatora.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej i proggu opłacalności wynoszącym 119 577 PLN, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Enbrel wynosi **3 321,81 PLN** za opakowanie zawierające 200 mg etanerceptu oraz **1 660,91 PLN** za opakowanie zawierające 100 mg etanerceptu. Powyższe ceny progowe odnoszą się do perspektywy płatnika publicznego. Z perspektywy poszerzonej ceny te to odpowiednio **3 334,88 PLN** i **1 667,43 PLN**.

Porównanie ETA vs ADA oraz ETA VS CZP (analiza minimalizacji kosztów)

W wyniku analizy minimalizacji kosztów oszacowano, że terapia ETA jest najtańszą terapią. Terapia ETA jest tańsza od terapii ADA o [REDACTED] PLN bez RSS; [REDACTED] PLN z RSS w rocznym horyzoncie czasowym. Terapia ETA jest tańsza od terapii CZP w 1-szym roku terapii o [REDACTED] PLN bez RSS; [REDACTED] PLN z RSS, oraz tańsza od terapii CZP w kolejnych latach terapii o [REDACTED] PLN bez RSS; [REDACTED] PLN z RSS w rocznym horyzoncie czasowym.

Koszt etanerceptu, przy którym koszt jego stosowania równy jest kosztowi stosowania adalimumabu oszacowano na [REDACTED] PLN netto za opakowanie zawierające 200 mg etanerceptu oraz [REDACTED] PLN netto za opakowanie zawierające 100 mg etanerceptu.

Koszt etanerceptu, przy którym koszt jego stosowania równy jest kosztowi stosowania certolizumabu w 1-szym roku terapii oszacowano na [REDACTED] PLN netto za opakowanie zawierające 200 mg etanerceptu oraz [REDACTED] PLN netto za opakowanie zawierające 100 mg etanerceptu.

Koszt etanerceptu, przy którym koszt jego stosowania równy jest kosztowi stosowania certolizumabu w kolejnych latach terapii oszacowano na [REDACTED] PLN netto za opakowanie zawierające 200 mg etanerceptu oraz [REDACTED] PLN netto za opakowanie zawierające 100 mg etanerceptu.

Obliczenia własne Agencji:

W wyniku analizy minimalizacji kosztów, uwzględniając ceny komparatorów na podstawie komunikatu Prezesa NFZ w rocznym horyzoncie czasowym oszacowano, że terapia ETA jest droższa od terapii ADA o [REDACTED] PLN bez RSS, lecz tańsza z RSS o [REDACTED] PLN. Terapia ETA jest droższa od terapii CZP w pierwszym roku terapii o [REDACTED] PLN bez RSS; [REDACTED] PLN z RSS oraz droższa od terapii CZP w kolejnych latach terapii o [REDACTED] PLN bez RSS; [REDACTED] PLN z RSS.

Koszt etanerceptu, przy którym koszt jego stosowania w rocznym horyzoncie czasowym równy jest kosztowi stosowania adalimumabu oszacowano na [REDACTED] PLN netto za opakowanie zawierające 200 mg etanerceptu oraz [REDACTED] PLN netto za opakowanie zawierające 100 mg etanerceptu.

Koszt etanerceptu, przy którym koszt jego stosowania w rocznym horyzoncie czasowym równy jest kosztowi stosowania certolizumabu w 1-szym roku terapii oszacowano na [REDACTED] PLN netto za opakowanie zawierające 200 mg etanerceptu oraz [REDACTED] PLN netto za opakowanie zawierające 100 mg etanerceptu.

Koszt etanerceptu, przy którym koszt jego stosowania w rocznym horyzoncie czasowym równy jest kosztowi stosowania certolizumabu w kolejnych latach terapii oszacowano na [REDACTED] PLN netto za opakowanie zawierające 200 mg etanerceptu oraz [REDACTED] PLN netto za opakowanie zawierające 100 mg etanerceptu.

W wyniku analizy minimalizacji kosztów, uwzględniając ceny komparatorów na podstawie komunikatu Prezesa NFZ w 3-miesięcznym horyzoncie czasowym oszacowano, że terapia ETA jest droższa od terapii ADA o [REDACTED] PLN bez RSS, lecz tańsza z RSS o [REDACTED] PLN. Terapia ETA jest droższa od terapii CZP w pierwszym roku terapii o [REDACTED] bez RSS, lecz tańsza z RSS o [REDACTED] PLN. Terapia ETA jest droższa od terapii CZP w kolejnych latach terapii o [REDACTED] PLN bez RSS; [REDACTED] PLN z RSS.

Koszt etanerceptu, przy którym koszt jego stosowania w 3-miesięcznym horyzoncie czasowym równy jest kosztowi stosowania adalimumabu oszacowano na [] PLN netto za opakowanie zawierające 200 mg etanerceptu oraz [] PLN netto za opakowanie zawierające 100 mg etanerceptu.

Koszt etanerceptu, przy którym koszt jego stosowania w 3-miesięcznym horyzoncie czasowym równy jest kosztowi stosowania certolizumabu w 1-szym roku terapii oszacowano na [] PLN netto za opakowanie zawierające 200 mg etanerceptu oraz [] PLN netto za opakowanie zawierające 100 mg etanerceptu.

Koszt etanerceptu, przy którym koszt jego stosowania w 3-miesięcznym horyzoncie czasowym równy jest kosztowi stosowania certolizumabu w kolejnych latach terapii oszacowano na [] PLN netto za opakowanie zawierające 200 mg etanerceptu oraz [] PLN netto za opakowanie zawierające 100 mg etanerceptu.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Dodatkowe obciążenia budżetowe związane z wprowadzeniem finansowania etanerceptu w leczeniu nr-axSpA w ramach dedykowanego programu lekowego wyniosą **19,7 mln PLN** ([]) i **44,1 mln PLN** ([]) z perspektywy NFZ oraz **19,6 mln PLN** ([]) i **43,9 mln PLN** ([]) z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta odpowiednio w I i II roku analizy.

W scenariuszu minimalnym, dodatkowe obciążenia budżetowe związane z wprowadzeniem finansowania etanerceptu w leczeniu nr-axSpA w ramach dedykowanego programu lekowego wyniosą **18,6 mln PLN** ([]) i **42,0 mln PLN** ([]) z perspektywy NFZ oraz **18,6 mln PLN** ([]) i **41,8 mln PLN** ([]) z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta odpowiednio w I i II roku analizy.

Dodatkowe obciążenia budżetowe w scenariuszu minimalnym są niższe o 5,5% i 4,9% odpowiednio w I i II roku analizy w porównaniu do scenariusza podstawowego.

W scenariuszu maksymalnym, dodatkowe obciążenia budżetowe związane z wprowadzeniem finansowania etanerceptu w leczeniu nr-axSpA w ramach dedykowanego programu lekowego wyniosą **20,8 mln PLN** ([]) i **46,3 mln PLN** ([]) z perspektywy NFZ oraz **20,7 mln PLN** ([]) i **46,1 mln PLN** ([]) z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta odpowiednio w I i II roku analizy.

Dodatkowe obciążenia budżetowe w scenariuszu maksymalnym są wyższe o 5,5% i 4,9% odpowiednio w I i II roku analizy w porównaniu do scenariusza podstawowego.

Jeżeli przyjąć, że stosunek liczby chorych ze wskazaniem spondyloartropatia osiowa bez zmian radiologicznych do liczby chorych ze zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa wynosi 2 do 1, zamiast - jak wnioskodawca - 1:1, wydatki płatnika publicznego w związku z objęciem refundacją leków Enbrel będą 2-krotnie wyższe niż wykazała to analiza wnioskodawcy.

Analiza wrażliwości wykazała, że uwzględnienie odsetka pacjentów ze zmianami w badaniu MRI na poziomie 81% zgodnie z badaniem Dougados 2014 spowodowało obniżenie dodatkowych obciążeń budżetowych o 19,1% w porównaniu do scenariusza podstawowego.

Zmniejszenie i zwiększenie wysycenia rynku etanerceptem w I roku analizy o [] spowodowało odpowiednio zmniejszenie i zwiększenie dodatkowych obciążeń budżetowych o 20% w I roku analizy w porównaniu do scenariusza podstawowego.

Zmniejszenie i zwiększenie kosztów leczenia objawowego (zakupu leków i standardowego monitorowania chorego; przyjęto zerowy koszt podania leków i kwalifikacji do leczenia) oszacowanych na podstawie wyników badania ankietowego o [] spowodowało odpowiednio zwiększenie i zmniejszenie dodatkowych obciążeń budżetowych o 0,2%-0,3% w porównaniu do scenariusza podstawowego.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Brak uwag.

Uwagi do zapisów programu lekowego

W opinii ekspertów klinicznych, do których Agencja zwróciła się z prośbą o opinię wnioskowany program lekowy „bardzo szczegółowo i jednoznacznie określa grupę chorych kwalifikowanych do leczenia w

programie lekowym oraz sposób prowadzenia leczenia”. Natomiast „objawy budzi zapis ograniczający czas leczenia - do 18 miesięcy”. „Ponadto dość niefortunny jest zapis wymagający nagłego odstawienia leku, a nie stopniowego zmniejszania dawki leku lub odstępu między nimi, co z punktu widzenia finansów publicznych może się okazać korzystne.”

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono wytyczne 3 organizacji i towarzystw zajmujących się problemami reumatologicznymi (**SPARTAN**, **ASAS-EULAR** oraz kanadyjskie **CRA/SPARCC**). Wszystkie wytyczne odnosiły się pozytywnie do stosowania etanerceptu w leczeniu nr-axSpA.

Odnaleziono 2 brytyjskie rekomendacje refundacyjne dotyczące stosowania etanerceptu w leczeniu nr-axSpA. Rekomendacja **NIHR HSC** z 2013 r. jest pozytywna, natomiast **Pan Mersey NHS** (w 2014 r.) nie zaleca finansowania etanerceptu w tym wskazaniu, biorąc jednak pod uwagę możliwą rewizję rekomendacji po opublikowaniu przez NICE wytycznych postępowania w nr-axSpA.

13. Źródła

Piśmiennictwo

Problem zdrowotny, analiza kliniczna

- ASAS 2010** Rudwaleit M, Landewé R, van der Heijde D, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part I): classification of paper patients by expert opinion including uncertainty appraisal. *Ann Rheum Dis* 2009;68:770–6.
- Jeleniewicz 2011** Jeleniewicz R, Suszek D, Majdan M. Opis przypadku Seronegatywna spondyloartropatia zapalna w przebiegu nieswoistego zapalenia jelit. *Reumatologia* 2011; 49, 6: 450–455.
- Kontny 2014** Kontny E. Nowe aspekty patogenezы spondyloartropatii zapalnych. Część I. Uwarunkowania genetyczne i rola cząsteczek HLA-B27. *Reumatologia* 2014; 52, 2: 105–111. doi: 10.5114/reum.2014.42795.
- Madej 2015** Madej M, Nowak B, Świerkot J, Sokolik R, Chlebicki A, Korman L, Woytala P, Lubiński Ł, Wiland P. Cytokine profiles in axial spondyloarthritis. *Reumatologia* 2015; 53, 1:9–13. doi: 10.5114/reum.2015.50551.
- Reumatologia Kliniczna 2009** Zimmermann-Górska I. *Reumatologia kliniczna Tom 2. Wyd 1. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2009: 727-740.*
- Stanisławska-Biernat 2012** Stanisławska-Biernat E, Świerkot J, Tlustochowicz W. Spondyloartropatie. *Reumatologia* 2012; 50, 2: 93–102.
- Szczeklik 2014** Szczeklik A, Gajewski P. *Interna Szczeklika - Podręcznik chorób wewnętrznych 2014. Wyd.6. Kraków; MP: 1899-1904.*
- Wiland 2008** Wiland P. Czy jesteśmy w stanie wcześniej rozpoznawać zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa? *Borgis - Postępy Nauk Medycznych* 2/2012, s. 115-119.
- Sieper 2002** Sieper J, Braun J, Rudwaleit M, Boonen A, Zink A. Ankylosing spondylitis: an overview. *Ann Rheum Dis*. 2002;12:61(Suppl3):8-18.
- Strand 2013** Strand V, Rao SA, Shillington AC, Cifaldi MA, McGuire M, Ruderman EM. Prevalence of axial spondyloarthritis in United States rheumatology practices: Assessment of SpondyloArthritis International Society criteria versus rheumatology expert clinical diagnosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013 Aug;65(8):1299-306.
- Kiltz 2012** Kiltz U, Baraliakos X, Karakostas P, Igelmann M, Kalthoff L, Klink C, Krause D, Schmitz-Bortz E, Flörecke M, Bollow M, Braun J. Do patients with non-radiographic axial spondylarthritis differ from patients with ankylosing spondylitis? *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 Sep;64(9):1415-22. doi: 10.1002/acr.21688.
- Zochling 2011** Zochling J. Measures of symptoms and disease status in ankylosing spondylitis: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS), Ankylosing Spondylitis Quality of Life Scale (ASQoL), Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI), Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI), Bath Ankylosing Spondylitis Global Score (BAS-G), Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI), Dougados Functional Index (DFI), and Health Assessment Questionnaire for the Spondylarthropathies (HAQ-S). *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011 Nov;63 Suppl 11:S47-58.

Badania wtórne

- Callhoff 2014** Callhoff J, Sieper J, Weiß A, Zink A, Listing J. Efficacy of TNFα blockers in patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2014 Apr 9.

Badania pierwotne - randomizowane badania kliniczne

- Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, Mease PJ, Maksymowych WP, Brown MA, Arora V, Pangan AL. Efficacy and safety of adalimumab in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis: results of a randomised placebo-controlled trial (ABILITY-1). *Ann Rheum Dis*. 2013 Jun;72(6):815-22.
- ABILITY-1** pozostałe publikacje do badania:
van der Heijde D, Sieper J, Maksymowych WP, Brown MA, Lambert RG, Rathmann SS, Pangan AL. Spinal inflammation in the absence of sacroiliac joint inflammation on magnetic resonance imaging in patients with active nonradiographic axial spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2014 Mar;66(3):667-73.
- Dougados 2014**
Dougados M, van der Heijde D, Sieper J, Braun J, Maksymowych WP, Citera G, Miceli-Richard C, Wei JC, Pedersen R, Bonin R, Rahman MU, Logeart I, Wajdula J, Koenig AS, Vlahos B, Alvarez D, Bukowski JF. Symptomatic efficacy of etanercept and its effects on objective signs of inflammation in early nonradiographic axial spondyloarthritis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheumatol*. 2014 Aug;66(8):2091-102.
- Haibel 2008**
Haibel H, Rudwaleit M, Listing J, Heldmann F, Wong RL, Kupper H, Braun J, Sieper J. Efficacy of adalimumab in the treatment of axial spondylarthritis without radiographically defined sacroiliitis: results of a twelve-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial followed by an open-label extension up to week fifty-two. *Arthritis Rheum*. 2008 Jul;58(7):1981-91.
- Landewé R, Braun J, Deodhar A, Dougados M, Maksymowych WP, Mease PJ, Reveille JD, Rudwaleit M, van der Heijde D, Stach C, Hoepken B, Fichtner A, Coteur G, de Longueville M, Sieper J. Efficacy of certolizumab pegol on signs and symptoms of axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis: 24-week results of a double-blind randomized placebo-controlled Phase 3 study. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jan;73(1):39-47.
- RAPID-axSpA** pozostałe publikacje do badania:
Osterhaus JT, Purcaru O. Discriminant validity, responsiveness and reliability of the arthritis-specific Work Productivity Survey assessing workplace and household productivity within and outside the home in patients with axial spondyloarthritis, including non-radiographic axial spondyloarthritis and ankylosing spondylitis. *Arthritis Res Ther*. 2014 Aug 6;16(4):R164.
- Sieper J, Landewé R, Rudwaleit M, van der Heijde D, Dougados M, Mease PJ, Braun J, Deodhar A, Kivitz A, Walsh J, Hoepken B, Nurminen T, Maksymowych WP. Effect of certolizumab pegol over ninety-six weeks in patients with axial spondyloarthritis: results from a phase III randomized trial. *Arthritis Rheumatol*. 2015 Mar;67(3):668-77. doi: 10.1002/art.38973.

Rekomendacje kliniczne i refundacyjne

- NICE 2015** Ankylosing spondylitis and axial spondyloarthritis (non-radiographic)
<http://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/GID-TAG355> [dostęp: 27/04/2015 r.]
- EULAR 2015** Mandl P, Navarro-Compán V, Terslev L, Aegerter P, van der Heijde D, D'Agostino MA, Baraliakos X, Pedersen SJ, Jurik AG, Naredo E, Schueller-Weidekamm C, Weber U, Wick MC, Bakker PA, Filippucci E, Conaghan PG, Rudwaleit M, Schett G, Sieper J, Tarp S, Marzo-Ortega H, Østergaard M. EULAR recommendations for the use of imaging in the diagnosis and management of spondyloarthritis in clinical practice. *Ann Rheum Dis*. 2015 Apr 2. pii: annrheumdis-2014-206971. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206971. [Epub ahead of print]
- ACR 2015** Clinical Practice Guidelines. Guidelines in Progress. Axial Spondyloarthritis: Final publication anticipated in early 2015
http://www.rheumatology.org/Practice/Clinical/Guidelines/Clinical_Practice_Guidelines/ [dostęp: 27/04/2015 r.]
- CRA-SPARCC 2014** Rohekar S, Chan J, Tse SM, Haroon N, Chandran V, Bessette L, Mosher D, Flanagan C, Keen KJ, Adams K, Mallinson M, Thorne C, Rahman P, Gladman DD, Inman RD. 2014 update of the canadian rheumatology association/spondyloarthritis research consortium of Canada treatment recommendations for the management of spondyloarthritis. Part I: principles of the management of spondyloarthritis in Canada. *J Rheumatol*. 2015 Apr;42(4):654-64. doi: 10.3899/jrheum.141000. Epub 2015 Feb 15.
- Rohekar S, Chan J, Tse SM, Haroon N, Chandran V, Bessette L, Mosher D, Flanagan C, Keen KJ, Adams K, Mallinson M, Thorne C, Rahman P, Gladman DD, Inman RD. 2014 Update of the Canadian Rheumatology Association/Spondyloarthritis Research Consortium of Canada Treatment Recommendations for the Management of Spondyloarthritis. Part II: Specific Management Recommendations. *J Rheumatol*. 2015 Apr;42(4):665-81. doi: 10.3899/jrheum.141001. Epub 2015 Feb 15.

AWMSG 2014	etanercept (Enbrel®). Treatment of adults with severe non-radiographic axial spondyloarthritis with objective signs of inflammation as indicated by elevated C-reactive protein (CRP) and/or magnetic resonance imaging (MRI) evidence, who have had an inadequate response to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/2266 [dostęp: 27/04/2015 r.]
Pan Mersey NHS 2014	ETANERCEPT injection (Enbrel®) for Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis http://www.panmerseyapc.nhs.uk/recommendations/documents/PS91.pdf [dostęp: 27/04/2015 r.]
NIHR HSC 2013	Etanercept (Enbrel) for axial spondyloarthritis without radiographic evidence of ankylosing spondylitis at NIHR Horizon Scanning Centre http://www.hsc.nihr.ac.uk/files/downloads/2201/2498.cd121de7.UPDATED_Etanercept_Sep13.pdf [dostęp: 27/04/2015 r.]

Analiza ekonomiczna, analiza wpływu na budżet:

Codreanu 2014	Codreanu C, Mogosanu C, Joita M, Purcaru O. Cost-Effectiveness of Certolizumab Pegol in the Treatment of Active Rheumatoid Arthritis, Axial Spondyloarthritis, and Psoriatic Arthritis In Romania. Value in Health 2014;17(7):A379.
McLeod 2007	McLeod C, Bagust A, Boland A, Dagenais P, Dickson R, Dundar Y, et al. Adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of ankylosing spondylitis: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess 2007;11(28).
Rafia 2012	Rafia R, Ara R, Packham J, Haywood KL, Healey E. Healthcare costs and productivity losses directly attributable to ankylosing spondylitis. Clin Exp Rheumatol. 2012 Mar-Apr;30(2):246-53.
Nell-Duxneuner 2012	Nell-Duxneuner V, Schroeder Y, Reichardt B, Bucsics A. The use of TNF-inhibitors in ankylosing spondylitis in Austria from 2007 to 2009 - a retrospective analysis. Int J Clin Pharmacol Ther. 2012 Dec;50(12):867-72.
Poddubnyy 2012	Poddubnyy D, Brandt H, Vahldiek J, et al. The frequency of non-radiographic axial spondyloarthritis in relation to symptom duration in patients referred because of chronic back pain: results from the Berlin early spondyloarthritis clinic. Ann Rheum Dis. 2012;71:1998-2001.
Reveille 2013	Reveille JD and Weisman MH. The epidemiology of back pain, axial spondyloarthritis and HLA-B27 in the United States. The American Journal of the Medical Science 2013;345(6):431-436.
Strand 2013	Strand V, Rao SA, Shillington AC, Cifaldi MA, McGuire M, Ruderman EM. Prevalence of axial spondyloarthritis in United States rheumatology practices: Assessment of SpondyloArthritis International Society criteria versus rheumatology expert clinical diagnosis. Arthritis Care Res (Hoboken). 2013 Aug;65(8):1299-306.

14. Załączniki

- Zal. 1. Analiza problemu decyzyjnego "Etanercept (Enbrel®) w terapii spondyloartropatii osiowej bez zmian radiologicznych", [redacted] HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k., Warszawa, grudzień 2014 r.;
- Zal. 2. Analiza racjonalizacyjna "Etanercept (Enbrel®) w terapii spondyloartropatii osiowej bez zmian radiologicznych", [redacted] HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k., Warszawa, grudzień 2014 r.;
- Zal. 3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia "Etanercept (Enbrel®) w terapii spondyloartropatii osiowej bez zmian radiologicznych", [redacted] HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k., Warszawa, grudzień 2014 r.;
- Zal. 4. Analiza ekonomiczna "Etanercept (Enbrel®) w terapii spondyloartropatii osiowej bez zmian radiologicznych", [redacted] HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k., Warszawa, grudzień 2014 r.;
- Zal. 5. Analiza kliniczna "Etanercept (Enbrel®) w terapii spondyloartropatii osiowej bez zmian radiologicznych", [redacted] HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k., Warszawa, grudzień 2014 r.
- Zal. 6. Przegląd interwencji alternatywnych refundowanych w Polsce w danym wskazaniu (poniżej).

Tabela 52. Przegląd interwencji i komparatorów uwzględnionych w analizie na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2015 r. [<http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia>]

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Limit finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego opis programu lekowego określającego zakres refundacji	Poziom odpłatności	Dopłata świadczenia -biorcy
Adalimumabum	Humira, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg	2 amp.-strz. (+2 gaziki)	5909990005055	1050.1, blokery TNF - adalimumab	4155,84	4363,63	B.35.; B.33.; B.36.; B.32.; B.47.	bezpłatne	0,00
Etanerceptum	Enbrel, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg	4 amp.-strz. (+8gazik.z alkoh.)	5909990618255	1050.2, blokery TNF - etanercept	3996,0	4195,8	B.35.; B.33.; B.36.; B.47.	bezpłatne	0,00

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Limit finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego opis programu lekowego określającego zakres refundacji	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
	Enbrel, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 50 mg	4 wstrz. (+8gazik.z alkoh.)	5909990712755	1050.2, blokery TNF - etanercept	3996,0	4195,8		bezpłatne	0,00
	Enbrel, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 25 mg/ml	4 fiol. + 4 amp.-strz.+ 4 igły + 4 nasadki na fiol. + 8 gazików	5909990777938	1050.2, blokery TNF - etanercept	1998,0	2097,9		bezpłatne	0,00
	Enbrel, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań do stosowania u dzieci, 10 mg/ml	4 fiol. + 4 amp.-strz.+ 4 igły + 4 nasadki na fiol. + 8 gazików	5909990880881	1050.2, blokery TNF - etanercept	799,2	839,16	B.33.	bezpłatne	0,00
Certolizumabum pegol	Cimzia, roztwór do wstrzykiwań w amp.-strz., 200 mg/ml	2 amp.-strz.	5909990734894	1104.0, Certolizumab pegol	4 024,08	4 225,28	B.45.	bezpłatne	0,00

B.35. - Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M 07.3)

B.33. - Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)

B.36. - Leczenie inhibitorami TNF alfa świadczenioborców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M 45)

B.32. - Leczenie choroby Leśniowskiego - Crohna (chLC) (ICD-10 K 50)

B.47. - Leczenie ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)

B.45. - leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06)

[Źródło: Obwieszczenie MZ]