



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Humira (adalimumab)
w ramach programu lekowego:**

leczenie ciężkiej, aktywnej postaci osiowej
spondyloartropatii bez zmian radiologicznych z obiektywnymi
objawami przedmiotowymi zapalenia (ICD-10: M46)

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4351.6/2016

Data ukończenia: 15 kwiecień, 2016

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (AbbVie Ltd).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem AbbVie Ltd 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: AbbVie Ltd

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.

Wykaz wybranych skrótów

ACR	American College of Rheumatology Amerykańskie Kolegium Reumatologiczne
ADA	adalimumab
AE	analiza ekonomiczna
AE	zdarzenia niepożądane (adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
AR	analiza racjonalizacyjna
ASAS	Assessment of Spondylo Arthritis International Society
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
axSpA	spondyloartropatia osiowa (Axial Spondyloarthritis)
BASDAI	skala służąca do pomiaru aktywności choroby (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index)
BASDAI 50	odsetek chorych, którzy osiągnęli 50-procentową poprawę według wskaźnika BASDAI
BASFI	skala służąca do oceny funkcjonowania (sprawności fizycznej) (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index)
BASMI	skala służąca do oceny ruchomości kręgosłupa (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index)
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD	cena detaliczna
CEA	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
CER	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
CERT	certolizumab pegol
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
CRP	białko C-reaktywne (tzw. białko ostrej fazy) (C Reactive Protein)
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose)
DMARD	leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby (m.in. metotreksat) (Disease-modifying Anti-Rheumatic Drugs, DMARDs)
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (European Medicines Agency)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
ESSG	Europejska Grupa Badawcza ds. Spondyloartropatii (European Spondyloarthropathy Study Group)
ETA	etanercept
EULAR	Europejska Liga Antyruematyczna (The European League Against Rheumatism)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
GKS	glikokortykosteroidy

HAQ-S	Health Assessment Questionnaire modified for Spondyloarthropathies
HAS	Haute Autorité de Santé
hsCRP	badane testem CRP wysokiej czułości (High-Sensitivity CRP)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2008 r., Nr 45, poz. 271, z późn. zm.)
LY	lata życia (life years)
ŁZS	łuszczykowe zapalenie stawów
MD	różnica średnich (mean difference)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NLPZ/NSAID	niesteroidowe leki przeciwzapalne/(ang. - non-steroid anti-inflammatory drug)
nr-axSpA	spondyloartropatia osiowa bez zmian radiograficznych (Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis)
OR	iloraz szans (odds ratio)
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PMAPC	Pan Mersey Area Prescribing Committee
PO	poziom odpłatności
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
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. wymagań minimalnych	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)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SE	błąd standardowy (standard error)
SMC	Scottish Medicines Consortium
SpA	Spondyloartropatia (Spondyloarthritis)
SPARCC	Spondyloarthritis Research Consortium of Canada

Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TGA	Therapeutic Good Administrations
TNF-α	czynnik martwicy guza, czynnik nekrozy nowotworów (Tumor Necrosis Factor-alpha)
UCZ	urzędowa cena zbytu
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, z późn. zm.)
VAS	wizualna skala analogowa (Visual Analogue Scale)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 10/2015 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 2 stycznia 2015 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
ZZSK	Zesztywniające Zapalenie Stawów Kręgosłupa

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	11
3.1. Technologia wnioskowana	11
3.1.1. Informacje podstawowe	11
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	11
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	12
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	12
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	12
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	13
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	14
3.2. Problem zdrowotny	15
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	21
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	22
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	22
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	25
3.5. Refundowane technologie medyczne	25
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	25
4. Ocena analizy klinicznej	27
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	27
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	27
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	28
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	28
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	29
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	31
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	32
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	33
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	33
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	33
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	46
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	55
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	55

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	58
4.3.	Komentarz Agencji	64
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	67
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	67
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	67
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	71
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	76
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	76
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	78
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	78
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	82
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	83
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	84
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	85
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	88
5.4.	Komentarz Agencji	89
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	92
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	92
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	92
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	93
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	98
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	100
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	100
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	101
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	101
6.4.	Komentarz Agencji	104
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	106
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	107
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	108
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	109
11.	Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów	110
11.1.	Opinie ekspertów klinicznych	110
11.2.	Opinie organizacji reprezentujących pacjentów	110
12.	Kluczowe informacje i wnioski	111
13.	Źródła.....	117
14.	Załączniki.....	120

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 08.02.2016 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4600.2591(2).2015.MR

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Humira, adalimumab, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg, 2 ampułkostrzykawkę + 2 gaziki nasączone alkoholem, kod EAN 5909990005055
 - Wnioskowane wskazanie:
Leczenie ciężkiej, aktywnej postaci osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia (ICD-10: M46)
-

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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie
-

Proponowana cena zbytu netto:

- 
-

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
-

Podmiot odpowiedzialny

AbbVie Ltd
Maidenhead
SL6 4UB
Wielka Brytania

Wnioskodawca

AbbVie House,
Vanwall Business Park,
Vanwall Road, Maidenhead,
Berkshire SL6 4UB,
Wielka Brytania

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 08.02.2016, znak PLR.4600.2591(2).2015.MR (data wpływu do AOTMiT 09.02.2016), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego Humira (adalimumab), roztwór do wstrzykiwań:

- 40mg, 2 ampułkostrzykawki + 2 gaziki nasączone alkoholem, kod EAN: 5909990005055

w ramach programu lekowego „Leczenie ciężkiej, aktywnej postaci spondyloartropatii osiowej bez zmian radiologicznych (ICD-10: M46)”.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym Minister Zdrowia został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 1.03.2016, znak OT.4351.6.2016.PW_AZa.2. Minister Zdrowia wezwał wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 23.03.2016 pismem Ministerstwa Zdrowia znak PLR.4600.2591(4).2015.MR z dnia 22.03.2016.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Humira® (adalimumab) w leczeniu osiowej spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa. Analiza problemu decyzyjnego i analiza kliniczna, wersja 1.0.; [redacted]; MAHTA Sp. z o. o. Warszawa 31 sierpnia 2015 r.;
- Humira® (adalimumab) w leczeniu osiowej spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa. Analiza ekonomiczna, wersja 1.0.; [redacted]; MAHTA Sp. z o. o. Warszawa 31 sierpnia 2015 r.;
- Humira® (adalimumab) w leczeniu osiowej spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, wersja 1.0.; [redacted]; MAHTA Sp. z o. o. Warszawa 31 sierpnia 2015 r.;
- Humira® (adalimumab) w leczeniu osiowej spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa. Analiza racjonalizacyjna, wersja 1.0.; [redacted]; MAHTA Sp. z o. o. Warszawa 31 sierpnia 2015 r.;

Uzupełnienie wymagań minimalnych do raportu HTA:

- Humira® (adalimumab) w leczeniu osiowej spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa. Analiza problemu decyzyjnego i analiza kliniczna, wersja 1.1.; [REDACTED]; MAHTA Sp. z o. o. Warszawa 14 marca 2016 r.;
- Humira® (adalimumab) w leczeniu osiowej spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa. Analiza ekonomiczna, wersja 1.1.; [REDACTED]; MAHTA Sp. z o. o. Warszawa 14 marca 2016 r.;
- Humira® (adalimumab) w leczeniu osiowej spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, wersja 1.1.; [REDACTED]; MAHTA Sp. z o. o. Warszawa 14 marca 2016 r.;
- Załącznik: Stanowisko Wnioskodawcy odnośnie poszczególnych uwag.

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nadal nie spełniały wymagań minimalnych:

- Nie uwzględniono wszystkich komunikatów bezpieczeństwa odnoszących się do adalimumabu (bez względu na wskazanie),

poza tym brakiem analizy spełniały wymagania minimalne.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Humira, adalimumab, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg, 2 ampułkostrzykawkę + 2 gaziki nasączone alkoholem, kod EAN 5909990005055
Kod ATC	L04AB04
Substancja czynna	adalimumab
Wnioskowane wskazanie	Leczenie ciężkiej, aktywnej postaci osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia (ICD-10: M46)
Dawkowanie	40 mg podawane co drugi tydzień w pojedynczej dawce.
Droga podania	wstrzyknięcie podskórne
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Adalimumab wiąże się swoiście z TNF i neutralizuje biologiczną czynność TNF blokując jego interakcję z receptorami p55 i p75 na powierzchni komórki. Adalimumab moduluje również odpowiedzi biologiczne indukowane lub regulowane przez TNF, w tym zmiany w poziomach cząsteczek adhezji międzykomórkowej odpowiadających za migrację leukocytów (ELAM-1, VCAM-1 i ICAM-1, wartość IC50 wynosi 0,1-0,2 nM).

Źródło: ChPL Humira

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 08 września 2003 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 08 września 2008 Urząd wydający pozwolenie: EMA
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<ul style="list-style-type: none"> • Reumatoidalne zapalenie stawów • Wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów • Zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych • Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK) • Osiowa spondyloartropatia bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK • Łuszczykowe zapalenie stawów • Łuszczyca • Łuszczyca zwyczajna (plackowata) u dzieci i młodzieży • Ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych (Hidradenitis Suppurativa, HS) • Choroba Leśniowskiego-Crohna • Choroba Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży • Wrzodziejące zapalenie jelita grubego
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowo aktualizowane sprawozdania dotyczące bezpieczeństwa. Podmiot odpowiedzialny przedłoży okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania tego produktu zgodnie z wymogami określonymi w wykazie unijnych dat referencyjnych, o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i który jest ogłaszany na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Źródło: ChPL Humira

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Produkt leczniczy Humira we wnioskowanym wskazaniu nie był dotychczas przedmiotem oceny AOTMiT.

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	[redacted]
Kategoria dostępności refundacyjnej	program lekowy
Poziom odpłatności	bezpłatnie
Grupa limitowa	Istniejąca grupa limitowa: „1050.1, blokery TNF – adalimumab”
Proponowany RSS	[redacted]

	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	3. [Redacted]

*AbbVie Ltd, Abbvie House, Vanwall Business Park, Vanwall Road, SL6 4 UB, Maidenhead Berkshire, Wielka Brytania

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Lek stosowany w programie lekowym: „Leczenie ciężkiej, aktywnej postaci spondyloartropatii osiowej bez zmian radiologicznych”.
---	--

Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	<p>1) Pacjent jest kwalifikowany do programu przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, powoływany przez Prezesa NFZ.</p> <p>2) Do programu kwalifikuje się pacjentów spełniających wszystkie poniższe kryteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> a. Rozpoznanie osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia, w tym zwiększonym stężeniem CRP i charakterystycznymi zmianami w badaniu rezonansu magnetycznego oraz obecnym antygenem HLA B27; b. Rozpoznanie ustalone na podstawie kryteriów ASAS 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: <ol style="list-style-type: none"> i. Wartość ASDAS-CRP – większa lub równa 2,1, ii. Oznaczenie bólu kręgosłupa na wizualnej skali od 0 do 10 cm – nie mniej niż 4 cm, iii. 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 6 cm na skali od 0 do 10 cm; d. Brak poprawy po zastosowaniu co najmniej dwóch niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) w maksymalnej rekomendowanej dawce (podawanych rozdzielnie) przez okres co najmniej 4 tygodni łącznie, udokumentowany na podstawie utrzymujących się wartości ASDAS–CRP $\geq 2,1$. <p>3) Rodzaj zmian i liczba sygnałów koniecznych do stwierdzenia sacroiliitis w obrazie rezonansu magnetycznego:</p> <ol style="list-style-type: none"> 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 STIR albo wykazanie osteitis w badaniu T1 post Gd, silnie sugerując SpA i zlokalizowane w typowych miejscach anatomicznych (podchrzęstnie lub w okółostawowym szpiku kostnym) b. Liczba wymaganych sygnałów: <ol style="list-style-type: none"> i. Jeżeli jest tylko jeden sygnał (zmiana) w każdym przekroju sugerujący aktywne zapalenie, zmiana musi być obecna co najmniej w dwóch kolejnych przekrojach, ii. Jeżeli jest więcej niż jeden sygnał w pojedynczym przekroju, jeden przekrój jest wystarczający <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>W przypadku kobiet wymagana jest zgoda na świadomą kontrolę urodzeń w czasie leczenia i do 6 miesięcy po zastosowaniu ostatniej dawki leku biologicznego.</p>
---	--

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Zgodnie z ChPL wnioskowanego produktu leczniczego Humira, wnioskowana technologia może być stosowana w następujących wskazaniach:

- reumatoidalne zapalenie stawów (RZS);
- młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS);
- osiowa spondyloartropatia, w tym:
 - zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK);
 - osiowa spondyloartropatia bez zmian radiologicznych (nr-axSpA);
- łuszcycowe zapalenie stawów (ŁZS);
 - łuszczyca;
 - łuszczyca zwyczajna (plackowata) u dzieci i młodzieży;
- ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych (Hidradenitis Suppurativa, HS);
- choroba Leśniowskiego-Crohna;
- choroba Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży;
- wrzodziejące zapalenie jelita grubego.

Wnioskowany produkt leczniczy jest już refundowany w większości zarejestrowanych wskazań poza wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, łuszczycą zwyczajną u dzieci i młodzieży, ropnym zapaleniem apokrynowych gruczołów potowych oraz wnioskowaną do objęcia refundacją osiową spondyloartropatią bez zmian radiologicznych. W rozważanym przypadku populacja wnioskowana do objęcia refundacją jest węższa od wskazania rejestracyjnego leku - wskazanie zarejestrowane dotyczy leczenia dorosłych pacjentów z ciężką osiową spondyloartropatią bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK, ale z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia wykazanymi badaniem rezonansu magnetycznego **lub** ze zwiększonym stężeniem białka C-reaktywnego, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) lub ich nie tolerują. 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).¹ Ograniczenie to powinno zapewnić dostęp 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 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.

3.2. 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 SAPHO²
- zapalenie stawów związane z ostrym zapaleniem przedniego odcinka błony naczyniowej oka
- spondyloartropatie nieodróżnicowane. [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, wyprzedzać je lub – rzadziej – występować samodzielnie. [Szczeklik 2014]

¹ Dodatkowo wymaga się obecności antygenu HLA B27. Ponadto, stosowanie leku biologicznego ma być możliwe w przypadku braku poprawy po zastosowaniu co najmniej dwóch leków z grupy NLPZ w maksymalnej rekomendowanej dawce (podawanych rozdzielnie) przez okres co najmniej 4 tygodni łącznie.

² 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*).

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 znacznych 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 antygenu 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 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 patogenеза

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 antygenu 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 antygenu **HLA-B27**³. 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 ścięgniowych. 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-κB⁴. 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 ścięgniowych 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 zaostreniu

³ 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]

⁴ NF-κB (ang. *Nuclear Factor Kappa-Light-Chain-Enhancer Of Activated B Cells*) jest kompleksem białkowym działającym jako czynnik transkrypcyjny.

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.

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 2008]

Klasyfikacja i diagnostyka

W rozpoznaniu SpA wykorzystuje się **kryteria Amora**, **kryteria diagnostyczne wg European Spondyloarthropathy 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 5. Zmodyfikowane klasyfikacyjne kryteria nowojorskie dla rozpoznania zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa [Wiland 2008]

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 wagę 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 doświadczanego 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 2008]

Tabela 6. Kryteria diagnostyczne seronegatywnych spondyloartropatii (kryteria proponowane przez Amora i wsp. z 1990 roku) [Wiland 2008]

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 ścięgniętych.	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.	Łuszczycza 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 2008]

Tabela 7. Kryteria klasyfikacyjne ESSG dla spondyloartropatii zapalnych [Wiland 2008]

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 ścięgniętych*, – 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 ⁵, a w 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 podejrzenia 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

⁵ Inhibitory TNF- α to głównie przeciwciała monoklonalne (infliksymab, adalimumab), fragmenty przeciwciał (certolizumab pegol) lub białka fuzyjne (etanercept). Przeciwciała to białka mające zdolność swoistego wiązania antygeny docelowego, co pozwala na jego inaktywację. [Eder 2012]

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 8. Kryteria klasyfikacyjne w osiowej spondyloartropatii (u chorych z bólami krzyża \geq 3 miesięcy i początkiem choroby $<$ 45. roku życia) [Wiland 2008]

lub	Zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych wykazane w badaniu obrazowym* + \geq 1 objaw spondyloartropatii wymienionych poniżej**
	HLA-B27 + \geq 2 objawy spondyloartropatii wymienionych poniżej**
	<p>*Zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych w badaniu obrazowym to:</p> <ul style="list-style-type: none"> – 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. <p>**Objawy spondyloartropatii – należą do nich:</p> <ul style="list-style-type: none"> – zapalny ból krzyża, – zapalenie stawów obwodowych, – zapalenie przyczepów ścięgniętych (pięty), – zapalenie błony naczyniowej oka, – „kietbaskowate” zapalenie palców, – łuszczyca, – choroba Crohna/wrzodziejące 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 określanych 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. Pamiętajmy wtedy trzeba, aby w punkcie należącego do kryteriów Amora i dotyczącego 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 nie reagujących 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*)⁶. 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 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]

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Dane NFZ

Liczba pacjentów (unikalne niepowtarzające się numery PESEL) z kodem rozpoznania głównego lub współistniejącego wg ICD-10: M46 w latach 2012 – 2015:

- 2012 r.: **14 301**
- 2013 r.: **14 576**
- 2014 r.: **14 303**
- 2015 r.: **14 282**

Dane ekspertów

[REDAKTOWANE]:

- Roczna liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana:

„około 2000-3000 pacjentów – oszacowanie własne”

- Liczba pacjentów w Polsce (chorzy z nr-axSpA ze zwiększonym stężeniem CRP, zmianami w MRI oraz obecnością antygeny HLA-B27):

⁶ Zainicjowanie programowanej śmierci komórek (apoptozy) może odbywać się m.in. w tzw. szlaku zewnątrzpodrodowym, w którym kluczową rolę odgrywają interakcje pomiędzy białkami, takimi jak czynnik martwicy nowotworów-alfa (TNF- α). [Eder 2012]

„Brak danych epidemiologicznych dotyczących Polski. Około 2 000”

- Liczba nowych przypadków w ciągu roku (chorzy z nr-axSpA ze zwiększonym stężeniem CRP, zmianami w MRI oraz obecnością antygenu HLA-B27): „

„Około 100”

- Liczba lub odsetek pacjentów, u których wnioskowana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją:

„Własna kalkulacja – około 20-30%”

- Roczna liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana:

„Nie ma przekonywujących danych epidemiologicznych co do tej populacji chorych, ostatnie dane na dużej liczbie pochodzą z USA i Kanady. Według tych danych pochodzących z USA można się spodziewać liczby przypadków nieradiologicznej osiowej spondyloartropatii podobnej jak chorych na ZZSK (1:1).

Można też przyjąć, iż czas zwłoki w pojawieniu się zmian radiologicznych to około 5-10 lat, czyli wtedy można szacować, iż proporcja chorych na przedradiologiczną spondyloartropatię vs ZZSK (średni wiek rozpoznania - 25 - 30 r. ż lat - czas trwania życia około 70-75 r. ż) może wynosić 1: 4.

Według danych francuskich, jeszcze przed erą leczenia biologicznego odsetek osób z ZZSK o ciężkim przebiegu to około 20% chorych.

Natomiast należy zauważyć, iż nie należy się spodziewać w najbliższej 5-letniej perspektywie czasowej, aby liczba chorych z wykazanymi zmianami w MRI i zwiększonym CRP była w górnych a nie dolnych przedziałach szacunkowej częstości. Wynika to przede wszystkim z sytuacji w Polsce, gdzie nie ma szerokiego dostępu do rezonansu magnetycznego u chorych, którzy zwykle traktowani są jako chorzy z mechanicznym bólem krzyża. Ponadto dokładna ocena rezonansu magnetycznego w stawach krzyżowo-biodrowych wymaga dużego doświadczenia i wiedzy u opisujących radiologów, a to wymaga czasu i według mojej wiedzy jest możliwe tylko w niektórych większych ośrodkach, gdzie liczba skierowań na to badanie jest większa, a lekarze są zaznajomieni z kryteriami podanymi w opisie programu. Ponadto często z racji pracy zawodowej sami chorzy odwołują się do lekarza, czy też mogą bagatelizować swoje objawy chorobowe.

Piśmiennictwo:

- 1) Haroon NN et al. BMJ Open 2014;4:e006634
- 2) Strand V, Rao SA, Shillington AC, et al. 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.”

- Liczba pacjentów w Polsce (chorzy z nr-axSpA ze zwiększonym stężeniem CRP, zmianami w MRI oraz obecnością antygenu HLA-B27):

„Szacunkowo około 4-8 razy mniej niż całkowita liczba osób ze spondyloartropatią osiową przedradiologiczną”

- Liczba nowych przypadków w ciągu roku (chorzy z nr-axSpA ze zwiększonym stężeniem CRP, zmianami w MRI oraz obecnością antygenu HLA-B27): „

„Prawdopodobnie 0,5-2 osób / 100 tys. Mieszk. > 15 r. ż.”

- Liczba lub odsetek pacjentów, u których wnioskowana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją:

„Nie potrafię określić”

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W dniach 7-8 kwietnia 2016 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 aktualnych wytycznych krajowych i zagranicznych do stosowania w praktyce klinicznej w leczeniu pacjentów z nr-axSpA.

Tabela 9. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Wielka Brytania	NICE 2016	<ul style="list-style-type: none"> • Adalimumab, certolizumab pegol i etanercept są rekomendowane, w zakresie dopuszczonym do obrotu, jako opcje w leczeniu dorosłych z ostrą nr-axSpA, którzy nie odpowiedzieli właściwie lub nie tolerują leczenia NSAID. • Wybór leczenia powinien być podjęty po omówieniu zalet i wad dostępnego leczenia między klinicystą i pacjentem oraz ewentualnym rozważeniu innych powiązanych zmian stawowych. Jeśli więcej niż 1 leczenie jest odpowiednie, należy wybrać opcję tańszą. • Odpowiedź na terapię adalimumabem, certolizumabem pegol, etanerceptem, golimumabem lub infl ksymbem powinno być oceniane po 12 tygodniach od momentu rozpoczęcia leczenia. Leczenie powinno być kontynuowane tylko w przypadku wyraźnej odpowiedzi na leczenie zdefiniowanej jako: <ul style="list-style-type: none"> · 50% redukcja wartości początkowej w skali BASDAI lub o ≥ 2 punkty oraz,

		<ul style="list-style-type: none"> zmniejszenie bólu kręgosłupa w wizualnej skali analogowej (VAS) o 2 cm lub więcej Leczenie innym inhibitorem TNF jest zalecane w przypadku pacjentów, którzy nie tolerują, lub którzy nie odpowiedzieli na leczenie pierwszym inhibitorem TNF, lub którzy przestali odpowiadać po odpowiedzi wstępnej. Pracownicy opieki zdrowotnej stosując skalę VAS powinni wziąć pod uwagę wszystkie zaburzenia fizyczne, sensoryczne, związane z uczeniem się lub problemy z komunikacją, które mogą mieć wpływ na kwestionariusz, oraz wprowadzić wszelkie właściwe zmiany dostosowawcze.
Międzynarodowe	ACR/SAAS/RTN 2015	<ul style="list-style-type: none"> Nie wskazuje się na przewagę żadnego z dostępnych inhibitorów TNF nad pozostałymi inhibitorami TNF, z wyjątkiem pacjentów z towarzyszącą chorobą zapalną jelit lub nawracającym zapaleniem tęczówki (bardzo słaba jakość dowodów, rekomendacja warunkowa, 100% zgodności). Rekomenduje się terapię inhibitorami TNF w porównaniu z brakiem leczenia inhibitorami TNF (średnia jakość dowodów, 90% zgodności). Leczenie powinno być rozważone u pacjentów z aktywną nr-axSpA, którzy <u>nie odpowiadają na NSAID, a w szczególności w przypadku zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych i/lub podwyższonym poziomem CRP</u>. Pacjenci powinni być gruntownie poinformowani o terapii oraz aktywnie zaangażowani w decyzje dotyczące terapii. U dorosłych z aktywną nr-axSpA, z wyłączeniem pierwszej terapii inhibitorem TNF, zmiana na inny inhibitor TNF jest bardziej skuteczna niż dodanie wolno działającego leku przeciwreumatycznego – u tych pacjentów zaleca się stosowanie infliksymabu (rekomendacja warunkowa, bardzo niska jakość dowodów, 100% zgodności) U dorosłych z aktywną nr-axSpA, z wyłączeniem pierwszej terapii inhibitorem TNF, zmiana na inny inhibitor TNF jest bardziej skuteczna niż zmiana na lek biologiczny inny niż inhibitor TNF (rekomendacja warunkowa, bardzo niska jakość dowodów, 100% zgodności).
Europa	EULAR 2015	Najnowsze wytyczne EULAR dotyczące spondyloartropatii skupiają się na korzyściach z wykorzystywania technik diagnostyki obrazowej (RTG, USG, MRI, CT, scyntygrafia) w leczeniu SpA.
Australia	Wytyczne australijskiej grupy ekspertów reumatologii oraz radiologii (Robinson 2014)	Inhibitory TNF są użyteczne w leczeniu nr-axSpA. Istnieją kilka prób klinicznych nad badającymi inhibitory TNF (adalimumab, certolizumab, etanercept i infliksymab) w postępowaniu z nr-axSpA. <u>Badania wskazują na dobrą skuteczność kliniczną, w szczególności we wczesnej fazie choroby i skojarzeniu z NSAID</u> . Wyniki badania Ability-1 obejmujące zarówno pacjentów z MRI-pozytywną i –negatywną nr-axSpA oraz analizę post-hoc subpopulacji wykazały, że pacjenci z potwierdzonym MRI uszkodzeniem stawu krzyżowo-biodrowego lub stężeniem CRP powyżej górnej granicy normy mieli wyższe wskaźniki odpowiedzi bezwzględnych. Wszystkie pozostałe badania dotyczyły pacjentów z potwierdzonym MRI uszkodzeniem stawu krzyżowo-biodrowego lub stężeniem CRP powyżej górnej granicy normy, dlatego obecnie trudno jest odpowiedzieć na pytanie, czy odpowiedź na inhibitory TNF różni się w zależności od statusu MRI czy CRP. W rekomendacjach zwrócono również uwagę, iż niezbędne są dalsze badania, które wskażą najlepsze czynniki prognostyczne odpowiedzi na nr-axSpA.
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 potwierdzono <u>wysoką skuteczność inhibitorów TNF-alfa oraz ich porównywalną skuteczność w leczeniu ZZSK i nr-axSpA</u> .
Polska	Stanisławski-Biernat 2012 (Opracowane na podstawie EULAR i ASAS)	Zalecenia dotyczące inhibitorów TNF w spondyloartropatiach: Inhibitory TNF: <ul style="list-style-type: none"> leczenie inhibitorami TNF powinno być stosowane u pacjentów z długo utrzymującą się dużą aktywnością choroby, mimo leczenia konwencjonalnego zgodnego z zaleceniami ASAS, nie ma uzasadnienia, by stosować obowiązkowo LMPCh przed zastosowaniem preparatów anti-TNF lub łącznie z tymi preparatami u pacjentów z postacią osiową ZZSK, nie ma dowodów świadczących o różnicach dotyczących skuteczności wpływu różnych inhibitorów TNF na objawy osiowe, stawowe/przyczepy ścięgnowe; w razie współistnienia nieswoistego zapalenia jelit należy brać pod uwagę różnice w skuteczności działania różnych inhibitorów TNF na przewód pokarmowy, zmiana leczenia na inny inhibitor TNF może być korzystna, szczególnie u pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, nie ma dowodów naukowych, by stosować w ZZSK inne leki biologiczne niż inhibitory TNF.
Międzynarodowe	ASAS-EULAR 2010	Zalecenia ASAS/EULAR z 2010 r. skupiają się na leczeniu ZZSK, ale uwzględniają także nr-axSpA. 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).

ASAS – Assessments in Ankylosing Spondylitis International Society; **SPARTAN** – Spondyloarthritis Research and Treatment Network; **ACR** – American College of Rheumatology; **EULAR** – Europejska Liga Antyreumatyczna (The European League Against Rheumatism). **RTG** – zdjęcie rentgenowskie. **CRA** – Canadian Rheumatology Association. **SPARCC** – Spondyloarthritis Research Consortium of Canada.

Oprócz dokumentów przedstawionych w powyższej tabeli zidentyfikowano również portugalskie wytyczne PSR 2012 oraz hiszpańskie SFR 2014, które są zbieżne z rekomendacjami międzynarodowymi uwzględnionymi w tabeli.

Wytyczne jednoznacznie wskazują, że inhibitory TNF stanowią użyteczną opcję terapeutyczną dla pacjentów z nr-axSpA, którzy nie odpowiedzieli właściwie na terapię NSAID, w szczególności dla chorych z zapaleniem stawów krzyżowo-biodrowych i/lub podwyższonym poziomem CRP. Rekomendacje nie wskazują jednak na przewagę żadnego z dostępnych inhibitorów TNF, a wybór leczenia powinien być podjęty po omówieniu z pacjentem zalet i wad dostępnego leczenia. Należy zwrócić uwagę, iż bardziej od innych leków biologicznych bądź wolnodziałających leków przeciwreumatycznych zaleca się przejście na inny inhibitor TNF

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 6 ekspertów klinicznych. Otrzymano 2 odpowiedzi, które przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert		
Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	„Brak jakiegokolwiek leczenia - 30% chorych. Niesteroidowe leki przeciwzapalne - 70% chorych. Sulfasalazyna z lub bez niesteroidowych leków przeciwzapalnych - 40%. Inne np. Metotreksat - 10%”	„Zarejestrowany jest w leczeniu - etanercept, certolizumab, adalimumab i golimumab. Nie znam aktualnie danych liczbowych”
Technologie medyczne, które w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej zostaną zastąpione przez wnioskowaną technologię, jeżeli zostanie ona objęta refundacją	„Brak aktywnego leczenia – konieczność wykonania MRI stawów krzyżowo-biodrowych i oznaczenie antygenu HLA-B27 zwiększy wykrywalność spondyloartropatii osiowych bez zmian radiologicznych, które do tej pory nie były rozpoznawane przez lekarzy nie wykonujących tych badań u chorych. Sulfasalazyna która jest mało skuteczna a jest stosowana ze względu na brak możliwości leczenia inhibitorami TNF-alfa w ramach programu lekowego (po nieskutecznej terapii niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi).”	„Do tej pory nie było finansowanego leczenia w ramach programu lekowego w tym wskazaniu”
Najtańsze technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	„Niesteroidowe leki przeciwzapalne”	„Nie potrafię określić”
Technologie uważane za najskuteczniejsze wśród stosowanych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	„U części chorych na spondyloartropatię bez zmian radiologicznych skuteczne jest leczenie niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi”	„Wszystkie cztery inhibitory TNF zarejestrowane w tym wskazaniu, nie było badań "head to head"

3.5. Refundowane technologie medyczne

Obecnie w Polsce brak jest refundowanych produktów leczniczych we wnioskowanym wskazaniu.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 11. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
etanercept, certolizumab pegol, golimumab, placebo	„W zdefiniowanej populacji docelowej, aktualną praktykę kliniczną stanowią leki z grupy anti-TNF (m.in. adalimumab, infliksymab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab). Wśród leków z grupy anti-TNF wskazanie w analizowanej populacji w Polsce otrzymały jedynie etanercept, certolizumab pegol oraz golimumab - żaden z tych leków nie jest finansowany w Polsce w analizowanym wskazaniu. W ramach przeglądu systematycznego jako komparatory na potrzeby analizy klinicznej wskazano jedynie leki najdłużej zarejestrowane w leczeniu nr-axSpA, tj. etanercept i certolizumab pegol, spełniając	Zdaniem Agencji ocenianą interwencję porównano z właściwymi komparatorami. Należy podkreślić, że w analizach faktycznym komparatorem nie jest BSC lecz placebo. Wnioskodawca pominał porównanie z golimumabem.

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
	jednocześnie wymogi wspomnianego wcześniej Rozporządzenia MZ. Zdecydowano także o zasadności wykonania analizy skuteczności i bezpieczeństwa adalimumabu z najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC, ang. best supportive care), w skład którego wchodzi leki z grupy NLPZ oraz DMARD (m.in. metotreksat, sulfasalazyna).”	Przedstawione przez wnioskodawcę dane na temat komparatora są zgodne ze stanem faktycznym. Zdefiniowane przez wnioskodawcę komparatory stanowią aktualny standard leczenia w świetle rekomendacji klinicznych oraz opinii ekspertów klinicznych.

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Cel analizy klinicznej według wnioskodawcy:

„Zgodnie z Rozporządzeniem Ministerstwa Zdrowia (MZ) w sprawie minimalnych wymagań celem analizy klinicznej dla leku Humira (adalimumab) stosowanego w leczeniu osiowej spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, gdyby nie istniała ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna powinna obejmować porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu”.

Tabela 12. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli chorzy na ciężką osiową spondyloartropatię bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK, ale z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia wykazanymi badaniem metodą rezonansu magnetycznego lub ze zwiększonym stężeniem CRP, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na leki z grupy NLPZ lub ich nie tolerują	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. chorzy na łuszczycowe zapalenie stawów.	Populacja szersza od wnioskowanej. Wnioskodawca wskazał na znaczne prawdopodobieństwo istnienia badania rejestracyjnego dla adalimumabu w następującej populacji: dorośli chorzy na ciężką osiową spondyloartropatię bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK, ale z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia wykazanymi badaniem metodą rezonansu magnetycznego lub ze zwiększonym stężeniem CRP, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na leki z grupy NLPZ lub ich nie tolerują.
Interwencja	Adalimumab w dawce 40 mg podawany co drugi tydzień w pojedynczej dawce we wstrzyknięciu podskórnym.	Inna niż wymieniona.	Interwencja zgodna z wnioskiem refundacyjnym
Komparatory	Certolizumab pegol w dawce 200 mg podawany jako 2 podskórne wstrzyknięcia po 200 mg każde (400 mg) w tygodniach 0., 2. i 4. Po dawce początkowej, zalecana dawka podtrzymująca 200 mg co 2 tygodnie lub 400 mg co 4 tygodnie. Etanercept we wstrzyknięciu podskórnym w dawce 25 mg 2 razy w tygodniu lub 50 mg raz w tygodniu. Placebo (placebo + BSC) Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy. W przypadku braku badań bezpośrednich porównujących	Niezgodne z założonymi.	Komparatory zdefiniowane prawidłowo

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	interwencję i komparatory włączano badania z dowolnym komparatorem.		
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.: jakość życia związana ze stanem zdrowia; odpowiedź według kryteriów ASAS; remisja częściowa według kryteriów ASAS; ocena według kryteriów ASDAS; odpowiedź według kryteriów BASDAI50; aktywność choroby; ocena stanu stawów, ścięgien i klatki piersiowej; wyniki w skali BASDAI/BASMI/BASFI ; liczba wizyt lekarskich; nasilenie bólu; wskaźnik SPARCC; stężenie CRP i hs-CRP ; profil bezpieczeństwa.	Niezgodne z założonymi	Wybrane punkty końcowe odpowiadają celom terapii w rozpatrywanej populacji pacjentów
Typ badań	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy).	Opracowania poglądowe, przeglądy niesystematyczne.	Metodologiczne kryteria selekcji zdefiniowane prawidłowo
Inne kryteria	Publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim.	Publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski.	-

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w Medline (przez Pubmed), Embase (przez Ovid), The Cochrane Library. Jako datę wyszukiwania podano 15.06.2015 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy było odpowiednio czułe oraz zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł i sposobu ich łączenia. W strategii wyszukiwania nie zastosowano żadnych filtrów oraz ograniczeń dotyczących punktów końcowych. Do przeglądu badań pierwotnych nie włączano przeglądów niesystematycznych, opisów przypadków, opracowań poglądowych, abstraktów konferencyjnych oraz badań, w których uczestniczyło mniej niż 10 chorych. Ocenie poddano tylko prace w językach angielskim, niemieckim, francuskim lub polskim. Zgodnie z informacją przedstawioną przez Wnioskodawcę w procesie wyszukiwania badań uczestniczyło co najmniej dwóch analityków, a podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Nie podano jednak informacji o sposobie uzgadniania ostatecznego stanowiska w przypadku niezgodności między badaczami (podczas selekcji tytułów i streszczeń).

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline (via Pubmed), Embase (przez Ovid) i The Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących interwencji, komparatorów i jednostki chorobowej. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 24.02.2016 r.

W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji zidentyfikowali dodatkowy przegląd systematyczny Corbett 2016.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 4 pierwotne badania z randomizacją, w tym 2 badania porównujące ADA z PLC (van der Heijde 2016, Sieper 2013, Haibel 2008), 1 badanie porównujące CERT z PLC (Landewe 2014) oraz 1 badanie porównujące ETA z PLC (Dougados 2014).

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 13. Skrótowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
ADA vs PLC			
<p>ABILITY-1 van Der Heijde 2016, Sieper 2013 EMA 2012</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Abbott Laboratories</p>	<p>Liczba ośrodków: wieloośrodkowe, 37 ośrodki w 10 krajach; Liczba ramion: 2 (ADA vs PLC); Randomizacja: tak, randomizacja centralna IVR, w proporcji 1:1; Zaślepienie: tak, podwójne; Typ hipotezy: superiority; Interwencje: Grupa A: ADA podawane podskórn. w dawce 40 mg, co 2 tyg.; Grupa B: PLC Podtyp wg AOTMiT: IIA; Ocena w skali Jadad: 4/5; Okres obserwacji: 12 tyg. faza zaślepienia, następnie otwarta kontynuacja badania do 144 tyg. dla chorych, którzy ukończyli fazę zaślepienia.</p>	<p>Kryteria włączenia: ≥18 r.ż.; osiowa SpA (rozpoznanie według kryteriów ASAS); choroba aktywna (tj. aktywność choroby w skali BASDAI ≥4 oraz całkowity ból pleców ≥4); brak wystarczającej odpowiedzi na NLPZ, brak tolerancji leków z tej grupy lub przeciwwskazania do ich zastosowania (na podstawie oceny klinicznej przeprowadzonej przez badacza); przewlekły ból pleców (trwający co najmniej 3 miesiące), który rozpoczął się przed 45 r.ż.; aktywne zmiany zapalne w stawach krzyżowo-biodrowych (obecnie lub w wywiadzie) widoczne w badaniu MRI ze stwierdzonym obrzękiem szpiku kości/zapaleniem kości wskazującym na zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych z SpA oraz spełnienie co najmniej jednego z kryteriów wskazanych poniżej lub obecność HLA-B27 oraz spełnienie co najmniej dwóch kryteriów wskazanych poniżej (innych niż obecność HLA-B27): ból pleców o charakterze zapalnym definiowany jako obecność w czasie kwalifikacji co najmniej 4 z 5 parametrów: 1) początek choroby <40 r.ż.; 2) przebieg podstępny choroby; 3) poprawa w czasie ćwiczeń fizycznych; 4) brak poprawy w czasie odpoczynku; 5) ból nocny zmniejszający nasilenie po wstaniu; zapalenie stawów (obecnie lub w wywiadzie); zapalenie przyczepów ścięgniętych w obrębie pięty (obecnie lub w wywiadzie); zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej oka potwierdzone przez okulistę (obecnie lub w wywiadzie); palce kielbaskowate (obecnie lub w wywiadzie); choroba Leśniowskiego-Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita rubego (obecnie lub w wywiadzie); dobra odpowiedź na leczenie z zastosowaniem NLPZ w wywiadzie (ból pleców ustąpił lub uległ zmniejszeniu po 24 lub 48 godzinach od podania pełnej dawki NLPZ); SpA w wywiadzie rodzinnym; dodatni wynik HLA-B27; zwiększone stężenie CRP.</p> <p>Liczba pacjentów Grupa A: 91 Grupa B: 94</p>	<p>Pierwszorzędowy: Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli odpowiedź wg kryteriów ASAS40 w 12 tygodniu.</p> <p>Pozostałe (wybrane):</p> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź według kryteriów ASAS20; • odpowiedź według kryteriów ASAS5/6; • remisja częściowa według kryteriów ASAS; • odpowiedź według kryteriów BASDAI50; • znaczna poprawa według kryteriów ASDAS; • choroba nieaktywna według kryteriów ASDAS; • zapalenie stawów kręgosłupa na podstawie badania MRI; • zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych na podstawie badania MRI; • stężenie hs-CRP; • jakość życia; • zmiana oceny stanu zapalnego/porannej sztywności stawów w skali BASDAI; • liczba obrzękniętych stawów; • liczba tkliwych stawów; • liczba palców kielbaskowatych; • zajęcie klatki piersiowej; • zapalenie przyczepów ścięgniętych według kryteriów MASES; • zapalenie przyczepów ścięgniętych rozciągną podeszwowego; • ruchomość kręgosłupa i stawów krzyżowo-biodrowych w skali BASMI; • poprawa sprawności fizycznej w skali BASFI (wyn k <2); • profil bezpieczeństwa.
<p>Haibel 2008 <u>Źródło finansowania:</u> Abbott Laboratories</p>	<p>Liczba ośrodków: wieloośrodkowe, 2 ośrodki w Niemczech; Liczba ramion: 2 (ADA vs PLC); Randomizacja: tak, bez opisu metody randomizacji; Zaślepienie: tak, podwójne (przez 12 tyg.); Typ hipotezy: superiority;</p>	<p>Kryteria włączenia: ≥18 r.ż.; osiowa SpA bez zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych (na podstawie zmian radiograficznych) – definiowana jako przewlekły ból dolnego odcinka kręgosłupa tj. utrzymujący się >3 miesiące, wiek w chwili wystąpienia objawów choroby <50 r.ż. oraz spełnienie co najmniej 3</p>	<p>Pierwszorzędowy: 40% poprawa w aktywności choroby wg kryteriów ASAS40</p> <p>Pozostałe (wybrane):</p> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź według kryteriów ASAS20; • remisja częściowa według kryteriów ASAS;

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>Interwencje: Grupa A: ADA podawane podskórnie. w dawce 40 mg, co 2 tyg.;</p> <p>Grupa B: PLC</p> <p>Podtyp wg AOTMiT: IIA;</p> <p>Ocena w skali Jadad: 3/5;</p> <p>Okres obserwacji: 12 tyg. jako badanie randomizowane, następnie otwarta kontynuacja badania do 52 tygodnia</p>	<p>z 6 kryteriów (w tym 2 z pierwszych 3 kryteriów): ból pleców o charakterze zapalnym, dodatni wynik HLA-B27, aktywny stan zapalny⁷ w obrębie kręgosłupa lub stawów krzyżowobiodrowych w badaniu MRI, dobra odpowiedź na leczenie z zastosowaniem NLPZ w wywiadzie, obecność (aktualnie lub w przeszłości) co najmniej 1 zmiany chorobowej umiejscowionej poza kręgosłupem⁸ oraz SpA w wywiadzie rodzinnym; choroba aktywna (tj. aktywność choroby w skali BASDAI ≥ 4 pomimo leczenia z zastosowaniem leków z grupy NLPZ); oporność na leczenie z zastosowaniem NLPZ (definiowana jako brak odpowiedzi na co najmniej jeden lek z grupy NLPZ stosowany w maksymalnej tolerowanej dawce – na podstawie oceny badacza); przerwanie leczenia z zastosowaniem DMARD lub prednizonu (bądź jego ekwiwalentu) stosowanego w dawce $>7,5$ mg/dobę, co najmniej 1 miesiąc przed kwalifikacją do badania; przerwanie leczenia z zastosowaniem leków biologicznych co najmniej 12 tygodni przed kwalifikacją do badania.</p> <p><u>Liczba pacjentów</u> Grupa A: 22 Grupa B: 24</p>	<ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź według kryteriów BASDAI50; • aktywność choroby w ocenie chorego; • poranna sztywność stawów w skali BASDAI; • ruchomość kręgosłupa i stawów krzyżowobiodrowych w skali BASMI; • sprawność fizyczna w skali BASFI; • aktywność choroby w skali BASDAI; • nasilenie bólu (ból ogółem i ból nocnego); • jakość życia • profil bezpieczeństwa. • liczba obrzękniętych stawów; • wynik według kryteriów MASES; • zapalenie przyczepów ścięgniętych według kryteriów MASES; • sprawność fizyczna w skali BASFI; • nasilenie bólu ogółem i nasilenie bólu nocnego; • stężenie CRP;
CERT vs PLC			
<p>RAPID-axSpA Landewe 2014, EMA 2013</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> UCB Pharma</p>	<p>Liczba ośrodków: wieloośrodkowe, 83 ośrodki (Europa, Ameryka Północna, Ameryka Łacińska);</p> <p>Liczba ramion: 2 (ADA vs PLC);</p> <p>Randomizacja: tak, randomizacja centralna IVR i IWRS, w proporcji 1:1:1;</p> <p>Zaślepienie: tak, podwójne (przez 24 tyg.);</p> <p>Typ hipotezy: superiority;</p> <p>Interwencje: Grupa A: CERT podskórnie w dawce początkowej 400 mg w 0, 2 i 4 tyg., następnie w dawce 200 mg co 2 tyg. Grupa B: CERT podskórnie w dawce początkowej 400 mg w 0, 2 i 4 tyg., następnie w dawce 400 mg co 4 tyg. Grupa C: PLC</p> <p>Podtyp wg AOTMiT: IIA;</p> <p>Ocena w skali Jadad: 4/5;</p> <p>Okres obserwacji: 24 tyg. jako badanie randomizowane, kontrolowane PLC; do 48 tyg. jako badanie z zaślepieniem dawki; następnie otwarta kontynuacja badania do 204 tygodnia</p>	<p><u>Kryteria włączenia</u> ≥ 18 r.ż.; przewlekły ból pleców utrzymujący się ≥ 3 miesiące; rozpoznanie osiowej SpA na podstawie diagnostycznych kryteriów ASAS; choroba aktywna (tj. aktywność choroby w skali BASDAI ≥ 4 oraz całkowity ból pleców ≥ 4 [zakres 0-10 NRS]); stężenie CRP $>GGN^*$ i/lub zapalenie stawów krzyżowobiodrowych; niewystarczająca odpowiedź lub brak tolerancji na stosowany uprzednio co najmniej 1 lek z grupy NLPZ (≥ 30 dni ciągłej terapii – najwyższa tolerowana dawka lub ≥ 2 tygodnie leczenia dla każdego z leków – jeśli stosowano co najmniej 2 leki z grupy NLPZ); przerwanie leczenia z zastosowaniem anti-TNF >3 miesiące (>28 dni dla ETA) przed kwalifikacją do badania z powodów innych niż niepowodzenie pierwotnej terapii.</p> <p><u>Liczba pacjentów</u> Grupa A: 46 Grupa B: 51 Grupa C: 50</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> Odpowiedź wg kryteriów ASAS20 w 12 tyg.</p> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź według kryteriów ASAS20; • odpowiedź według kryteriów ASAS5/6; • remisja częściowa według kryteriów ASAS; • odpowiedź według kryteriów BASDAI50; • znaczna poprawa według kryteriów ASDAS • choroba nieaktywna według kryteriów ASDAS; • aktywność choroby w skali BASDAI; • ruchomość kręgosłupa i stawów krzyżowobiodrowych w skali BASMI; • sprawność fizyczna w skali BASFI.

⁷ rozpoznanie na podstawie opinii reumatologa i radiologa, nie zdefiniowano formalnych kryteriów określających aktywny stan zapalny

⁸ np. przedni odcinek błony naczyniowej oka, zapalenie stawów obwodowych, zapalenie przyczepów ścięgniętych

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
ETA vs PLC			
<p>Dougados 2014 EMA 2014 <u>Źródło finansowania:</u> Pfizer Inc</p>	<p>Liczba ośrodków: wieloośrodkowe, ośrodki w 14 krajach (Europa, Azja, Ameryka Południowa);</p> <p>Liczba ramion: 2 (ETA vs PLC);</p> <p>Randomizacja: tak, interaktywna obsługa osoby dzwoniącej, w proporcji 1:1;</p> <p>Zaślepienie: tak, podwójne (przez 12 tyg.);</p> <p>Typ hipotezy: superiority;</p> <p>Interwencje: Grupa A: ETA podskórnym w dawce w dawce 50 mg/tydzień. ETA podawano przez 12 tygodni Grupa B: PLC</p> <p>Podtyp wg AOTMiT: IIA;</p> <p>Ocena w skali Jadad: 4/5;</p> <p>Okres obserwacji: 12 tyg. jako badanie randomizowane, następnie otwarta kontynuacja badania do 92 tygodnia</p>	<p><u>Kryteria włączenia</u> Wiek ≥ 18 r.ż. i < 50 r.ż.; osiowa SpA – spełnienie diagnostycznych kryteriów ASAS; objawy choroby występujące > 3 miesiące (ale < 5 lat); aktywność choroby w skali BASDAI wynosząca ≥ 4 punkty; brak wystarczającej odpowiedzi na leczenie z zastosowaniem NLPZ (definiowane jako brak odpowiedzi na leczenie z zastosowaniem co najmniej 2 leków z grupy NLPZ, stosowanych oddzielnie przez łączny okres wynoszący > 4 tygodni); przewlekły ból pleców; stosowanie leków z grupy NLPZ w stałych, optymalnie tolerowanych dawkach przez co najmniej 14 dni przed rozpoczęciem badania (oraz kontynuacja ich stosowania w czasie trwania badania); stosowanie skutecznych metod antykoncepcji; badanie na obecność gruźlicy zgodnie z lokalnymi wytycznymi.</p> <p><u>Liczba pacjentów</u> Grupa A: 106 Grupa B: 109</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> 40% poprawa w aktywności choroby wg kryteriów ASAS40</p> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź według kryteriów ASAS40 (ogółem i w podgrupach); • odpowiedź według kryteriów ASAS20; • remisja częściowa według kryteriów ASAS; • odpowiedź według kryteriów ASAS5/6; • odpowiedź według kryteriów BASDAI50; • choroba nieaktywna w skali ASDAS; • aktywność choroby w ocenie chorego; • aktywność choroby w skali BASDAI; • poranna sztywność stawów w skali BASDAI; • sprawność fizyczna w skali BASFI; • nasilenie bólu (ból ogółem i ból nocnego); • zapalenie stawów kręgosłupa na podstawie badania MRI; • zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych na podstawie badania MRI; • stężenie hs-CRP; • profil bezpieczeństwa

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale 10.6 AKL wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- zastosowane leczenie wspomagające – w badaniu Haibel 2008 brak informacji o liczbie chorych stosujących NLPZ, w pozostałych badaniach zdecydowana większość chorych stosowała NLPZ (od 79 do 100%). Leczenie lekami DMARD stosował zbliżony odsetek chorych (od 18,7% do 21,7%) we wszystkich badaniach, oprócz badania Haibel 2008, w którym terapia ta nie była dozwolona; w badaniach nie podano informacji jaki odsetek chorych stosował kortykosteroidy;
- ograniczenia metodyki badań: we wszystkich badaniach niedokładny opis metody zaślepienia. Dodatkowo w badaniu Haibel 2008 brak opisu randomizacji;
- sposób prezentacji części wyników dotyczących zmiennych ciągłych dla adalimumabu – brak wartości SD (lub innych miar rozrzutu), umożliwiających przeprowadzenie porównań pośrednich (lub obliczenia istotności statystycznej dla porównania z placebo) dla części punktów końcowych;

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- W próbie klinicznej ABILITY-1 wystąpiły odchylenia w zakresie kryteriów włączania i wyłączenia – ograniczenie dotyczy 13 (13,8%) pacjentów w grupie PLC oraz 12 (13,2%) w grupie ADA. Ponadto 3 (3,2%) pacjentów w ramieniu PLC oraz 1 (1,1%) w ramieniu ADA otrzymało terapię towarzyszącą wykluczoną przez protokół badania (EMA 2012).
- Część pacjentów w trakcie badania ABILITY-1 stosowała dodatkowo leki przeciwreumatyczne (metotreksat, sulfasalazynę, hydrochlorochinę, azatiopirynę) – 17% w grupie PLC i 21% w grupie ADA, niesteroidowe leki przeciwzapalne - 81% (PLC) i 81% (ADA) oraz glikokortykosteroidy – 15% (PLC) i

20% (ADA) (EMA 2012). W niniejszej analizie klinicznej brakuje wyników dla podgrup wyodrębnionych pod względem stosowanych terapii dodanych do leczenia ADA/PLC w trakcie badania. Przedstawiono jedynie wyniki odnoszące się do subpopulacji, które otrzymywały/nie otrzymywały NLPZ lub DMARD na początku badania.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- brak badań bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo adalimumabu z certolizumabem pegol i etanerceptem w populacji docelowej;
- ograniczenie wiarygodności wyników wynikające z konieczności przeprowadzenia porównania pośredniego dla certolizumabu pegol i etanerceptu;
- w badaniu Haibel 2008 przyjęta definicja kryteriów diagnostycznych wg ASAS40 i ASAS20 różniła się od definicji w pozostałych badaniach (uznano jednak, iż były one wystarczająco zbliżone, aby przeprowadzić metaanalizy oraz porównanie pośrednie);
- w badaniu Haibel 2008 brak wymogu spełnienia przez uczestników badania kryteriów kwalifikacji dla nr-axSpA wg ASAS z 2010 roku (badanie opublikowane przed wprowadzenie ww. kryteriów). W badaniu przyjęto jednak kryteria, które w ramach niniejszego opracowania uznano za wystarczająco zbliżone do kryteriów ASAS z 2010 roku;
- brak wyników dla chorych na ciężką postać nr-axSpA we wszystkich włączonych badaniach, przy czym we wszystkich badaniach analizowano chorych z aktywną chorobą ocenioną w skali BASDAI na ≥ 4 . Należy jednak zdecydowanie podkreślić, że nie odnaleziono definicji ciężkiej postaci nr-axSpA, a zgodnie z rekomendacją dla etanerceptu, obraz kliniczny ciężkiej aktywnej osiowej spondyloartropatii bez zmian radiograficznych z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia nie został dokładnie opisany;
- dla punktu końcowego odpowiedź według kryteriów BASDAI50 dane z badania Haibel 2008 zostały odczytane z wykresu, w związku z czym wiąże się z nimi pewno ryzyko niepewności;
- mała liczba włączonych badań dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa adalimumabu (2 badania) oraz komparatorów (po jednym badaniu dla certolizumabu pegol i etanerceptu oraz 2 badania dla porównania z placebo) oraz niewielka liczebność populacji;
- brak możliwości oceny skuteczności (odpowiedź według kryteriów ASAS40) adalimumabu w porównaniu do certolizumabu pegol w podgrupach (m.in. u chorych ze zwiększonym/ normalnym stężeniem CRP oraz ze zmianami/ bez zmian w wyniku badania MRI), ponieważ nie odnaleziono odpowiednich danych dla certolizumabu pegol;
- brak możliwości przeprowadzenia oceny bezpieczeństwa adalimumabu w porównaniu z certolizumabem pegol – brak danych w odniesieniu do zbliżonych okresów obserwacji oraz brak wyników dla certolizumabu pegol w populacji docelowej. W analizie przedstawiono jednak porównanie dla ocenianej interwencji i certolizumabu pegol w ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa;
- brak wyników dla długookresowej skuteczności i bezpieczeństwa adalimumabu w analizowanej populacji (dostępna jedynie ograniczona liczba wyników z pojedynczego ramienia z badania Haibel 2008);

Komentarz analityka AOTMiT:

Wnioskodawca nie uwzględnił wyników fazy otwartej badania ABILITY-1, w której badany lek otrzymywali zarówno pacjenci z grupy ADA, jak i PLC opublikowanych na stronie www.clinicaltrials.gov (wyniki zamieszczono w niniejszej AWA). Wyniki w zakresie skuteczności w przeciwieństwie do badania Haibel 2008, są przedstawione odrębnie dla pacjentów, którzy w fazie zaślepionej otrzymywali PLC lub ADA.

- w przypadku chorych uczestniczących w badaniu Dougados 2014 czas trwania objawów w chwili kwalifikacji do badania był krótszy niż u chorych uczestniczących w pozostałych badaniach a charakterystyka chorych wskazuje, że w badaniu mogli uczestniczyć chorzy o mniejszym stopniu zaawansowania choroby niż chorzy w pozostałych badaniach. Należy zatem podkreślić, że chorzy

mogli uzyskać dzięki temu lepsze wyniki, a zatem etanercept w porównaniu z adalimumabem mógł mieć przewagę pod względem początkowego stopnia nasilenia choroby w populacji chorych, u której był on stosowany;

- w ramach długookresowej analizy bezpieczeństwa na podstawie badania Haibel 2008 uwzględniono wyniki dla chorych otrzymujących w czasie fazy zaślepionej PLC, a w czasie fazy otwartej ADA, ponieważ nie przedstawiono innych danych;
- dla punktów końcowych – odpowiedź według kryteriów ASAS40 ogółem oraz ASAS20 odnotowano heterogeniczność wyników (wartość I2 przekraczała 50%), która nie była związana z heterogenicznością badań. Heterogeniczność w przypadku wyników można tłumaczyć różnicami w definicjach przyjętych w badaniu ABILITY-1 oraz Haibel 2008. Należy jednak podkreślić, że heterogeniczność wyników występowała jedynie w przypadku parametru RD, a dodatkowo wartość I2 w obu przypadkach nie przekroczyła 60% (54% oraz 55% w przypadku odpowiednio ASAS40 ogółem i ASAS20). Fakt ten może stanowić pewne ograniczenie, jednak uznano, że definicje dla ocenianych punktów końcowych są wystarczająco zbieżne, a odnotowana nieznaczna heterogeniczność wyników nie zmienia wnioskowania. Mimo to, obniżono jakość wyników (do średniej) ocenianych w skali GRADE dla obu wspomnianych punktów końcowych;
- nie odnaleziono badań oceniających skuteczność praktyczną adalimumabu, spełniających kryteria włączenia do analizy.
- badania włączone do przeglądu systematycznego przeprowadzono na populacji szerszej niż populacja wskazana we wniosku refundacyjnym, przy czym należy podkreślić, że nie odnaleziono innych dowodów naukowych, które odpowiadałyby w większym stopniu populacji docelowej. Wykorzystano zatem najlepsze dostępne dane. Dodatkowo należy wskazać, że we wnioskowanym programie lekowym włączenie chorego do leczenia adalimumabem jest zależne m.in. od rozpoznania na podstawie kryteriów ASAS. Należy podkreślić, że było to również podstawowe kryterium włączenia w badaniu ABILITY-1, RAPID-axSpA oraz Dougados 2014. W związku z tym, populacja, dla której przedstawiono dowody naukowe nie powinna w znacznym stopniu odbiegać od populacji wnioskowanej.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Niewielka liczba starszych pacjentów włączonych do analizy (tylko dwóch pacjentów w wieku pow. 65 r.ż.);
- Ograniczenia związane z interpretacją istotności statystycznej w przypadku wyników w podgrupach – niska liczebność wyodrębnionych subpopulacji;
- Znaczne dysproporcje w liczebności pacjentów pomiędzy poszczególnymi ramionami badania w niektórych podgrupach w zakresie kwestionariuszów SF-36, HAQ-S i WPAI-SHP;
- Brak badań porównujących ADA z naturalnym przebiegiem nr-axSpA, w szczególności w dłuższym okresie obserwacji. Ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii jest zakłócona przez działanie terapii dodanych (BSC), w tym leków z grupy DMARD i NLPZ.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

W uwzględnionych badaniach nie analizowano wpływu porównywanych interwencji na przeżycie, analizowano jednak ich wpływ na jakość życia, których wyniki przedstawiono poniżej.

Porównanie pośrednie: ADA vs CERT i ADA vs ETA

Skuteczność ADA vs CERT/ETA w leczeniu nr-axSpA oceniano poprzez porównanie pośrednie wyników dwóch badań RCT nad ADA vs PLC (**ABILITY-1 i Haibel**) z 1 badaniem RCT nad CERT vs PLC (**RAPID-axSpA**) oraz z 1 badaniem RCT nad ETA vs PLC (**Dougados 2014**).

Wyniki analizy skuteczności w zakresie zmiennych dychotomicznych zamieszczono w poniższej tabeli. Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**.

Tabela 14 Wyniki analizy skuteczności dla porównania pośredniego ADA vs CERT oraz ADA vs ETA po 12 tygodniach obserwacji- zmienne dychotomiczne

Punkt końcowy	Badanie I					Badanie II					Porównanie pośr.
	ADA		PLC		OR (95% CI)	CERT/ETA		PLC		OR (95% CI)	OR (95% CI)
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N		
	ABILITY-1 i Haibel 2008 (metaanaliza)					RAPID-axSpA – CERT 200 mg					
Ogółem	45 (39,8)	113	17 (14,4)	118	3,92 (2,08; 7,39)	22 (47,8)	46	8 (16,0)	50	4,81 (1,86; 12,47)	0,81 (0,26; 2,56)
						RAPID-axSpA – CERT 400 mg					
						24 (47,1)	51	8 (16,0)	50	4,67 (1,83; 11,89)	0,84 (0,27; 2,60)
						Dougados 2014 - ETA					
						35 (33,3)	105	16 (14,8)	108	2,88 (1,47; 5,61)	1,36 (0,54; 3,42)
	ABILITY-1					Dougados 2014 - ETA					
Mężczyźni*	23 (52,3)	44	8 (20,0)	40	4,38 (1,65; 11,61)	24 (35,3)	68	12 (19,4)	62	2,27 (1,02; 5,07)	1,93 (0,55; 6,82)
Kobiety*	10 (21,3)	47	6 (11,1)	54	2,16 (0,72; 6,49)	11 (28,9)	38	4 (8,5)	47	4,38 (1,27; 15,16)	0,49 (0,09; 2,59)
Rasa biała*	33 (36,3)	91	14 (15,4)	91	3,13 (1,54; 6,38)	28 (35,4)	79	9 (11,4)	79	4,27 (1,86; 9,82)	0,73 (0,25; 2,19)
Rasa inna niż biała*	0 (0,0)	0	0 (0,0)	3	ndb**	7 (25,9)	27	7 (23,3)	30	1,15 (0,34; 3,84)	ndb**
Wiek <40 r.ż.	26 (46,4)	56	7 (13,5)	52	5,57 (2,15; 14,46)	32 (36,8)	87	15 (16,9)	89	2,87 (1,42; 5,81)	1,94 (0,59; 6,35)
Wiek ≥40 r.ż.	7 (20,0)	35	7 (16,7)	42	1,25 (0,39; 3,99)	3 (15,8)	19	1 (5,0)	20	3,56 (0,34; 37,69)	0,35 (0,03; 4,85)
M.c.* <70 kg	12 (33,3)	36	5 (14,3)	35	3,00 (0,93; 9,70)	13 (32,5)	40	3 (6,7)	45	6,74 (1,76; 25,88)	0,45 (0,07; 2,65)
M.c.* ≥70 kg	21 (38,2)	55	9 (15,3)	59	3,43 (1,40; 8,39)	22 (33,3)	66	13 (20,3)	64	1,96 (0,89; 4,35)	1,75 (0,53; 5,79)
CRP prawidłowe	17 (27,4)	62	10 (17,5)	57	1,78 (0,74; 4,29)	12 (20,7)	58	8 (12,5)	64	1,83 (0,69; 4,85)	0,97 (0,26; 3,61)
CRP nieprawidłowe	16 (55,2)	29	4 (10,8)	37	10,15 (2,85; 36,15)	23 (47,9)	48	8 (18,2)	44	4,14 (1,60; 10,73)	2,45 (0,50; 11,99)
hs-CRP* prawidłowe	12 (24,5)	49	9 (19,6)	46	1,33 (0,50; 3,54)	12 (20,7)	58	8 (12,5)	64	1,83 (0,69; 4,85)	0,73 (0,18; 2,89)
hs-CRP* nieprawidłowe	10 (47,6)	21	4 (14,8)	27	5,23 (1,34; 20,45)	23 (47,9)	48	8 (18,2)	44	4,14 (1,60; 10,73)	1,26 (0,24; 6,66)
Obecność HL-B27	30 (40,0)	75	11 (15,7)	70	3,58 (1,62; 7,90)	28 (39,4)	71	11 (13,3)	83	4,26 (1,93; 9,42)	0,84 (0,27; 2,58)

Punkt końcowy	Badanie I					Badanie II					Porównanie pośr.	
	ADA		PLC		OR (95% CI)	CERT/ETA		PLC		OR (95% CI)	OR (95% CI)	
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
Brak HL-B27	3 (18,8)	16	3 (12,5)	24	1,62 (0,28; 9,23)	7 (21,2)	33	3 (13,0)	23	1,79 (0,41; 7,83)	0,91 (0,09; 8,91)	
DMARD na początku badania	Tak	8 (47,1)	17	3 (18,8)	16	3,85 (0,80; 18,62)	6 (28,6)	21	2 (9,5)	21	3,80 (0,67; 21,60)	1,01 (0,10; 10,56)
	Nie	25 (33,8)	74	11 (14,1)	78	3,11 (1,40; 6,91)	29 (34,1)	85	14 (15,9)	88	2,74 (1,32; 5,66)	1,14 (0,39; 3,34)
Zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych na podstawie MRI*	Tak	16 (34,8)	46	7 (16,3)	43	2,74 (1,00; 7,54) [#]	29 (33,3)	87	16 (18,4)	87	2,22 (1,10; 4,48)	1,23 (0,36; 4,22)
	Nie	17 (37,8)	45	7 (13,7)	51	3,82 (1,40; 10,37)	6 (31,6)	19	0 (0,0)	22	11,78(2,12;65,47)**	0,32 (0,04; 2,36)
Wynik w skali SPARCC	<2	16 (28,6)	56	8 (14,8)	54	2,30 (0,89; 5,94)	5 (17,9)	28	3 (9,7)	31	2,03 (0,44; 9,41)	1,13 (0,19; 6,87)
	≥2	17 (48,6)	35	6 (16,2)	37	4,88 (1,63; 14,62)	28 (41,8)	67	13 (17,8)	73	3,31 (1,53; 7,17)	1,47 (0,39; 5,64)
IBD w wywiadzie*	Tak	3 (75,0)	4	0 (0,0)	6	24,89(1,81;341,52)	0 (0,0)	1	0 (0,0)	1	ndb**	ndb**
	Nie	30 (34,5)	87	14 (15,9)	88	2,78 (1,35; 5,73)	35 (33,3)	105	16 (14,8)	108	2,88 (1,47; 5,61)	0,97 (0,36; 2,59)
Zapalenie błony naczyniowej oka w wywiadzie	Tak	6 (50,0)	12	2 (20,0)	10	4,00 (0,59; 27,25)	5 (62,5)	8	0 (0,0)	9	17,00 (2,24;129,16)	0,24 (0,01; 3,83)
	Nie	27 (34,2)	79	12 (14,3)	84	3,12 (1,45; 6,71)	30 (30,6)	98	16 (16,3)	98	2,26 (1,14; 4,49)	1,38 (0,49; 3,86)
Odpowiedź według kryteriów ASAS20	ABILITY-1 i Haibel 2008 (metaanaliza)					RAPID-axSpA – CERT 200 mg						
						27 (58,7)	46	20 (40,0)	50	2,13 (0,94; 4,82)	1,35 (0,51; 3,59)	
						RAPID-axSpA – CERT 400 mg						
	62 (54,9)	113	35 (29,7)	118	2,87 (1,67; 4,92)	32 (62,7)	51	20 (40,0)	50	2,53 (1,13; 5,63)	1,13 (0,43; 2,99)	
						Dougados 2014 - ETA						
					32 (62,7)	51	20 (40,0)	50	2,53 (1,13; 5,63)	1,13 (0,43; 2,99)		
Odpowiedź według kryteriów ASAS5/6^a	ABILITY-1					RAPID-axSpA – CERT 200 mg						
						19 (41,3)	46	4 (8,0)	50	8,09 (2,49; 26,29)	0,81 (0,18; 3,64)	
						RAPID-axSpA – CERT 400 mg						
	28 (30,8)	91	6 (6,4)	94	6,52 (2,55; 16,67)	24 (47,1)	51	4 (8,0)	50	10,22 (3,20; 32,62)	0,64 (0,14; 2,84)	
						Dougados 2014 - ETA						
					34 (33,0)	103	11 (10,4)	106	4,26 (2,02; 8,98)	1,53 (0,46; 5,08)		
Remisja częściowa według kryteriów ASAS^a	ABILITY-1 i Haibel 2008 (metaanaliza)					RAPID-axSpA – CERT 200 mg						
	20 (17,7)	113	5 (4,4)	118	4,48 (1,69; 11,89)	13 (28,3)	46	3 (6,0)	50	6,17 (1,63; 23,38)	0,73 (0,14; 3,78)	

Punkt końcowy	Badanie I					Badanie II					Porównanie pośr.
	ADA		PLC		OR (95% CI)	CERT/ETA		PLC		OR (95% CI)	OR (95% CI)
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N		
											0,65 (0,13; 3,10)
						RAPID-axSpA – CERT 400 mg					
						15 (29,4)	51	3 (6,0)	50	6,53 (1,76; 24,28)	0,69 (0,13; 3,52)
						3,99 (1,74; 9,11)**					0,61 (0;13; 2,88)
						Dougados 2014 - ETA					
						26 (24,8)	105	13 (11,9)	109	2,43 (1,17; 5,04)	1,84 (0,55; 6,24) 1,64 (0,54; 4,95)
Odpowiedź według kryteriów BASDAI50 ^b	ABILITY-1 i Haibel 2008 (metaanaliza)					RAPID-axSpA – CERT 200 mg					
						23 (50,0)	46	8 (16,0)	50	5,25 (2,03; 13,60)	0,62 (0,20; 1,93)
						RAPID-axSpA – CERT 400 mg					
						24 (47,1)	51	8 (16,0)	50	4,67 (1,83; 11,89)	0,70 (0,23; 2,14)
						Dougados 2014 - ETA					
					46 (43,8)	105	26 (23,9)	109	2,49 (1,39; 4,47)	1,31 (0,56; 3,07)	
Znaczna poprawa według kryteriów ASDAS	ABILITY-1 i Haibel 2008 (metaanaliza)					RAPID-axSpA – CERT 200 mg					
						17 (37,0)	46	0 (0,0)	50	12,30(4,33;34,92)**	0,57 (0,11; 2,92)
						RAPID-axSpA – CERT 400 mg					
						19 (37,3)	51	0 (0,0)	50	11,19(4,15;30,21)**	0,62 (0,12; 3,11)
Choroba nieaktywna według kryteriów ASDAS	ABILITY-1					RAPID-axSpA – CERT 200 mg					
						14 (30,4)	46	0 (0,0)	50	11,22(3,63;34,69)**	0,64 (0,13; 3,11)
						RAPID-axSpA – CERT 400 mg					
						13 (25,5)	51	0 (0,0)	50	9,49 (2,98; 30,25)**	0,76 (0,15; 3,76)
						Dougados 2014 - ETA					
					42 (40,0)	105	19 (17,4)	109	3,16 (1,68; 5,93)	2,27 (0,63; 8,14)	

*dane na podstawie EMA 2012 dla ADA; **brak zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej - wyniki obliczone metodą peto OR; ^adane na podstawie EMA 2014 dla etanerceptu; ^bdane z badania Ha bel 2008 odczytane z wykresu; [#]RD istotne statystycznie: RD (95% CI)= 0,19 (0,01; 0,36)

Przedstawione powyżej wyniki analizy skuteczności dla porównania pośredniego ADA vs CERT oraz ADA vs ETA po 12 tygodniach obserwacji wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie wszystkich analizowanych zmiennych dychotomicznych, tj. **pierwszorzędowego punktu końcowego „odsetek**

pacjentów, którzy osiągnęli odpowiedź wg. kryteriów ASAS40” oraz pozostałych drugorzędowych punktów końcowych: odpowiedzi według kryteriów ASAS20, odpowiedzi według kryteriów ASAS5/6, remisji częściowej według kryteriów ASAS, odpowiedzi według kryteriów BASDAI50, znacznej poprawy według kryteriów ASDAS i choroby nieaktywnej według kryteriów ASDAS.

W poniższej tabeli uwzględniono wyniki analizy skuteczności w zakresie zmiennych ciągłych. Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**.

Tabela 15. Wyniki analizy skuteczności dla porównania pośredniego ADA vs CERT oraz ADA vs ETA po 12 tyg. obserwacji– zmienne ciągłe

unkt końcowy	Badanie I					Badanie II					Porównanie pośr.
	ADA		PLC		MD (95% CI)	CERT/ETA		PLC		MD (95% CI)	MD (95% CI)
	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Aktywność choroby w ocenie chorego ^a	Haibel 2008					Dougados 2014 - <u>ETA</u>					
	3,9 (2,4)	22	5,5 (2,3)	24	-1,60 (-2,96; -0,24)	3,43 (2,59)	105	4,24 (2,31)	109	-0,81 (-1,47; -0,15)	-0,79 (-2,30; 0,72)
Aktywność choroby skali BASDAI ^a	Haibel 2008					RAPID-axSpA – <u>CERT 200 mg</u>					
	3,8 (2,5)	22	5,0 (2,4)	24	-1,20 (-2,62; 0,22)	3,7 (2,3)	46	5,3 (2,3)	50	-1,60 (-2,52; -0,68)	0,40 (-1,29; 2,09)
						RAPID-axSpA – <u>CERT 400 mg</u>					
						3,7 (2,5)	51	5,3 (2,3)	50	-1,60 (-2,54; -0,66)	0,40 (-1,30; 2,10)
Haibel 2008					Dougados 2014 - <u>ETA</u>						
3,63 (2,40)	105	4,30 (2,24)	109	-0,67(-1,29; -0,05)	-0,53 (-2,08; 1,02)						
Poranna sztywność stawów w skali BASDAI ^a	Haibel 2008					Dougados 2014 - <u>ETA</u>					
	3,0 (2,4)	22	5,2 (2,6)	24	-2,20 (-3,64; -0,76)	3,59 (2,82)	105	4,43 (2,58)	109	-0,84 (-1,56; -0,12)	-1,36 (-2,97; 0,25)
Ruchomość kręgosłupa i stawów krzyżowo-biodrowych w skali BASMI	Haibel 2008					RAPID-axSpA – <u>CERT 200 mg</u>					
	1,3 (1,4)	22	1,7 (1,5)	24	-0,40 (-1,24; 0,44)	2,5 (1,3)	46	3,2 (1,5)	50	-0,70 (-1,26; -0,14)	0,30 (-0,71; 1,31)
						RAPID-axSpA – <u>CERT 400 mg</u>					
2,8 (1,6)	51	3,2 (1,5)	50	-0,40 (-1,00; 0,20)	0,00 (-1,03; 1,03)						
Sprawność fizyczna w skali BASFI ^a	Haibel 2008					RAPID-axSpA – <u>CERT 200 mg</u>					
	3,0 (2,4)	22	4,1 (2,6)	24	-1,10 (-2,54; 0,34)	2,7 (2,6)	46	4,7 (2,5)	50	-2,00 (-3,02; -0,98)	0,90 (-0,86; 2,66)
						RAPID-axSpA – <u>CERT 400 mg</u>					
						3,0 (2,6)	51	4,7 (2,5)	50	-1,70 (-2,69; -0,71)	0,60 (-1,15; 2,35)
Haibel 2008					Dougados 2014 - <u>ETA</u>						
2,62 (2,28)	105	2,99 (2,35)	109	-0,37 (-0,99; 0,25)	-0,73 (-2,30; 0,84)						
Nasilenie bólu ogółem ^a	Haibel 2008					Dougados 2014 - <u>ETA</u>					
	4,4 (2,8)	22	5,8 (2,5)	24	-1,40 (-2,94; 0,14)	3,22 (2,63)	105	4,08 (2,57)	109	-0,86 (-1,56; -0,16)	-0,54 (-2,23; 1,15)
Nasilenie bólu nocnego ^a	Haibel 2008					Dougados 2014 - <u>ETA</u>					
	4,0 (3,0)	22	5,3 (2,5)	24	-1,30 (-2,90; 0,30)	3,11 (2,79)	105	4,02 (2,74)	109	-0,91 (-1,65; -0,17)	-0,39 (-2,15; 1,37)
Zmiana wskaźnika SPARCC dla	ABILITY-1					Dougados 2014 - <u>ETA</u>					

zapalenia stawów kręgosłupa na podstawie badania MRI^b	-1,8 (4,51)	85	-0,2 (3,32)	83	-1,60 (-2,80; -0,40)	- 2,12(0,49)	95	- 1,16(0,47)	105	-0,96 (-1,09; -0,83)	-0,64 (-1,85; 0,57)
Zmiana wskaźnika SPARCC dla zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych na podstawie badania MRI^b	ABILITY-1					Dougados 2014 - <u>ETA</u>					
	-3,2 (8,34)	84	-0,6 (6,19)	84	-2,60 (-4,82; -0,38)	- 3,77(0,66)	95	- 0,84(0,62)	105	-2,93 (-3,11; -2,75)	0,33 (-1,90; 2,56)
Zmiana stężenia hs-CRP^b [mg/l]	ABILITY-1					Dougados 2014 - <u>ETA</u>					
	-4,7 (12,32)	70	-0,30 (6,39)	73	-4,40 (-7,64; -1,16)	-2,98 (11,17)*	105	0,14 (10,70)*	108	-3,12 (-6,06; -0,18)	-1,28 (-5,66; 3,10)

^adane na podstawie EMA 2014 dla etanerceptu; ^bdane na podstawie EMA 2012 dla adalimumabu i na podstawie EMA 2014 dla etanerceptu; *w dokumencie EMA 2014 podano rozbieżne dane dotyczące wartości w nawiasie (dane te przedstawiono zarówno jako SE, jak i SD), w ramach analizy wnioskodawca założył, że jest to wartość SE (wykonano obliczenia dla wariantu, w którym przyjęto, że podana wartość jest wartością SD – również w tym przypadku wyn k porównania pośredniego nie był istotny statystycznie)

Identycznie jak w przypadku zmiennych dychotomicznych, przedstawione w powyższej tabeli wyniki analizy skuteczności dla porównania pośredniego ADA vs CERT oraz ADA vs ETA po 12 tygodniach obserwacji wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie wszystkich analizowanych zmiennych ciągłych. Istotność statystyczna nie została osiągnięta dla następujących punktów końcowych: aktywności choroby w ocenie chorego, aktywności choroby w skali BASDAI, porannej sztywności stawów w skali BASDAI, ruchomości kręgosłupa i stawów krzyżowo-biodrowych w skali BASMI, sprawności fizycznej w skali BASFI, nasilenia bólu ogółem, nasilenia bólu nocnego, zmiany wskaźnika SPARCC dla zapalenia stawów kręgosłupa na podstawie badania MRI, zmiany wskaźnika SPARCC dla zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych na podstawie badania MRI oraz zmiany stężenia hs-CRPb.

ADA vs PLC

Skuteczność ADA vs PLC (grupa badana i kontrolna otrzymywała dodatkowo BSC, tj. leki z grupy NLPZ oraz DMARD) oceniano na podstawie dwóch badań RCT: ABILITY-1 i Haibel 2008.

W tabelach poniżej zamieszczono wyniki badania ABILITY-1 w zakresie zmiennych dychotomicznych (Tabela 16) oraz wyniki próby klinicznej ABILITY-1 i Haibel 2008 w zakresie zmiennych ciągłych (Tabela 17), których nie uwzględniono w ramach porównania pośredniego przedstawionego w Tabelach 14 i 15. Wyniki istotnie statystycznie wyróżniono czcionką **bold**. W opisie wyników pod tabelami odniesiono się do całego zakresu analizy skuteczności ADA w porównaniu z placebo, w tym także do wyników przedstawionych w Tabelach 14 i 15. Należy zwrócić uwagę, że wszystkie zaprezentowane wyniki odnoszą się do okresu obserwacji wynoszącego 12 tyg.

Tabela 16. Wyniki analizy skuteczności dla porównania bezpośredniego ADA vs PLC po 12 tyg. obserwacji– zmienne dychotomiczne (ABILITY-1)

Punkt końcowy		ADA		PLC		OR (95% CI)	
		n (%)	N	n (%)	N		
Akceptowalny stan zaawansowania objawów choroby według kryteriów PASS*		b/d (28,4)	b/d	b/d (16,5)	b/d	n/o	
Odpowiedź według kryteriów ASAS40	Populacja ITT*	33 (34,7)	95	14 (14,4)	97	3,16 (1,56; 6,40)	
	Populacja PP*	28 (35,9)	78	11 (14,1)	78	3,41 (1,55; 7,50)	
	Wiek	40-65 r.ż.*	7 (21,2)	33	7 (16,7)	42	1,35 (0,42; 4,31)
		>65 r.ż.*	0 (0,0)	2	0 (0,0)	0	ndb
	Czas trwania objawów	<5 lat	16 (48,5)	33	2 (5,9)	34	15,06 (3,09; 73,35)
		≥5 lat	17 (30,9)	55	11 (19,6)	56	1,83 (0,76; 4,38)
	NLPZ na początku badania*	Tak	28 (38,9)	72	14 (19,2)	73	2,68 (1,27; 5,68)
		Nie	5 (26,3)	19	0 (0,0)	21	10,44 (1,64; 66,60)
Wynikiem ≥2 w skali SPARCC [^] lub nieprawidłowe stężenie CRP w chwili kwalifikacji		28 (40,6)	69	10 (13,7)	73	4,30 (1,89; 9,79)	
Brak zajęcia stawów [^] na podstawie badania MRI oraz prawidłowe stężeniem CRP w chwili kwalifikacji		5 (22,7)	22	4 (20,0)	20	1,18 (0,27; 5,18)	
Odpowiedź według kryteriów ASAS50*		b/d (31,8)	b/d	b/d (9,9)	b/d	n/o; p<0,001	
Odpowiedź według kryteriów ASAS70*		b/d (15,9)	b/d	b/d (4,4)	b/d	n/o; p=0,010	
Aktywność choroby według kryteriów ASDAS	Choroba nieaktywna	22 (24,2)	91	4 (4,3)	94	7,17 (2,36; 21,78)	
	Umiarkowana*	b/d (22,7)	b/d	b/d (17,0)	b/d	n/o; p=0,345	
	Wysoka*	b/d (46,6)	b/d	b/d (43,2)	b/d	n/o; p=0,649	
	Bardzo wysoka*	b/d (5,7)	b/d	b/d (35,2)	b/d	n/o; p<0,001	
Istotna klinicznie poprawa wyniku według kryteriów ASDAS		34 (37,4)	91	12 (12,8)	94	4,08 (1,95; 8,54)	
Zapalenie przyczepów ścięgniastych rozciągna podeszwowego*		b/d (19,8)	b/d	b/d (16,1)	b/d	n/o	
Poprawa sprawności fizycznej w skali BASFI (wynik <2) - chorzy z wynikiem początkowym ≥2		25 (33,3)	75	9 (11,4)	79	3,89 (1,67; 9,04)	
Odsetek chorych u których konieczna była wizyta lekarska*		b/d (13,3)	b/d	b/d (14,1)	b/d	n/o; p=0,657	

*dane na podstawie EMA 2012; [^] dla stawów krzyżowo-biodrowych lub stawów kręgosłupa

Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności dla porównania ADA vs PLC po 12 tyg. obserwacji – zmienne ciągłe

Punkt końcowy		ADA		PLC		MD (95% CI)	
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
ABILITY-1							
Wynik kwestionariusza za SF-36	Populacja ogólna*		5,5 (8,98)	91	2,0 (7,04)	93	3,50 (1,17; 5,83)
	Chorzy, u których wystąpiła odpowiedź według kryteriów ASAS40**	Tak	13,9 (5,92)	33	8,6 (6,17)	14	5,30 (1,49; 9,11)
		Nie	0,7 (5,93)	55	0,8 (6,14)	77	-0,10 (-2,18; 1,98)
	Chorzy, u których wystąpiła choroba nieaktywna według kryteriów ASDAS**	Tak	14,1 (7,04)	22	8,0 (6,80)	4	6,10 (-1,18; 13,38)
		Nie	2,8 (7,31)	66	1,9 (6,42)	84	0,90 (-1,33; 3,13)
	Chorzy, u których wystąpiła istotna klinicznie poprawa według kryteriów ASDAS (≥1,1 pkt)**	Tak	11,2 (7,00)	34	8,9 (6,24)	12	2,30 (-1,94; 6,54)
		Nie	1,4 (7,07)	50	1,2 (5,98)	73	0,20 (-2,19; 2,59)
	Chorzy, u których wystąpiła znaczna poprawa według kryteriów ASDAS (≥ 2 pkt)**	Tak	15,6 (7,01)	17	10,6 (6,58)	3	5,00 (-3,16; 13,16)
		Nie	2,7 (6,55)	67	2,0 (6,34)	82	0,70 (-1,38; 2,78)
	Zmiana jakości życia według kwestionariusza EQ-5D względem wartości początkowych*	Wersja brytyjska	0,10 (b/d)	91	0,0 (b/d)	94	0,10 (b/d); p=0,037
Wersja amerykańska		0,10 (b/d)	91	0,0 (b/d)	94	0,10 (b/d); p=0,038	
Populacja ogólna*		-0,3 (0,49)	91 ^a	-0,1 (0,42)	94 ^b	-0,20 (-0,33; -0,07)	
Zmiana wyniku kwestionariusza HAQ-S względem wartości początkowych	Chorzy, u których wystąpiła odpowiedź według kryteriów ASAS40**	Tak	-0,68 (0,34)	33	-0,57 (0,37)	14	-0,11(-0,34; 0,12)
		Nie	-0,03 (0,37)	55	-0,06 (0,35)	77	0,03(-0,10; 0,16)
	Chorzy, u których wystąpiła choroba nieaktywna według kryteriów ASDAS**	Tak	-0,67 (0,42)	22	-0,42 (0,42)	4	-0,25(-0,70; 0,20)
		Nie	-0,15 (0,41)	66	-0,12 (0,37)	84	-0,03(-0,16; 0,10)
	Chorzy, u których wystąpiła istotna klinicznie poprawa według kryteriów ASDAS (≥1,1 pkt)**	Tak	-0,60 (0,41)	34	-0,65 (0,35)	12	0,05(-0,19; 0,29)
		Nie	-0,04 (0,35)	50	-0,06 (0,34)	73	0,02(-0,10; 0,14)
	Chorzy, u których wystąpiła znaczna poprawa według kryteriów ASDAS (≥ 2 pkt)**	Tak	-0,87 (0,37)	17	-0,63 (0,40)	3	-0,24(-0,73; 0,25)
		Nie	-0,12 (0,33)	67	-0,12 (0,36)	82	0,00(-0,11; 0,11)
	Populacja ogólna*		-7,2 (b/d)	91	2,3 (b/d)	94	-9,50 (b/d); p=0,005
	Nieobecność w pracy	Chorzy, u których wystąpiła odpowiedź według kryteriów ASAS40**	Tak	-9,1 (5,63)	33	4,9 (26,04)	14
Nie			-5,7 (6,30)	55	1,7 (27,38)	77	-7,40 (-13,74; -1,06)
Chorzy, u których wystąpiła choroba nieaktywna według kryteriów ASDAS**		Tak	-9,2 (5,63)	22	-8,0 (28,00)	4	-1,20 (-28,74; 26,34)
		Nie	-6,4 (6,50)	66	2,8 (27,50)	84	-9,20 (-15,29; -3,11)
Chorzy, u których wystąpiła istotna klinicznie poprawa według kryteriów ASDAS (≥1,1 pkt)**		Tak	-9,6 (5,83)	34	-3,5 (22,52)	12	-6,10 (-18,99; 6,79)
		Nie	-5,8 (6,36)	50	0,9 (22,21)	73	-6,70 (-12,09; -1,31)
Chorzy, u których wystąpiła znaczna poprawa według kryteriów ASDAS (≥ 2 pkt)**		Tak	-9,5 (6,60)	17	-7,7 (19,05)	3	-1,80 (-23,58; 19,98)
		Nie	-7,0 (6,55)	67	0,7 (21,73)	82	-7,70 (-12,66; -2,74)
Populacja ogólna*		-12,3 (b/d)	91	-5,8 (b/d)	94	-6,50 (b/d); p=0,070	
Obecność w pracy		Chorzy, u których wystąpiła odpowiedź według kryteriów ASAS40**	Tak	-25,4 (25,85)	33	-20,5 (28,77)	14
	Nie		-1,4 (30,41)	55	-3,1 (28,61)	77	1,70 (-8,57; 11,97)
	Chorzy, u których wystąpiła choroba nieaktywna według kryteriów ASDAS**	Tak	-25,7 (29,55)	22	-31,0 (29,20)	4	5,30 (-25,87; 36,47)
		Nie	-7,5 (30,87)	66	-6,0 (26,58)	84	-1,50 (-10,87; 7,87)
	Chorzy, u których wystąpiła istotna klinicznie poprawa według kryteriów ASDAS (≥1,1 pkt)**	Tak	-22,4 (29,74)	34	-25,5 (28,41)	12	3,10 (-15,83; 22,03)
		Nie	-4,7 (31,82)	50	-4,2 (26,49)	73	-0,50 (-11,21; 10,21)
	Chorzy, u których wystąpiła znaczna poprawa według kryteriów ASDAS (≥ 2 pkt)**	Tak	-28,3 (31,75)	17	-17,3 (25,98)	3	-11,00 (-44,05; 22,05)
		Nie	-8,5 (31,10)	67	-6,4 (28,07)	82	-2,10 (-11,71; 7,51)

Punkt końcowy		ADA		PLC		MD (95% CI)	
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Upośledzenie możliwości wykonywania pracy ogółem	Populacja ogólna*		-12,1 (b/d)	91	-5,7 (b/d)	94	-6,40 (b/d); p=0,122
	Chorzy, u których wystąpiła odpowiedź według kryteriów ASAS40**	Tak	-26,8 (27,17)	33	-16,4 (32,18)	14	-10,40 (-29,64; 8,84)
		Nie	-1,1 (30,26)	55	-3,5 (33,96)	77	2,40 (-8,62; 13,42)
	Chorzy, u których wystąpiła choroba nieaktywna według kryteriów ASDAS**	Tak	-29,5 (27,67)	22	-33,3 (31,80)	4	3,80 (-29,44; 37,04)
		Nie	-5,1 (30,06)	66	-5,9 (31,16)	84	0,80 (-9,05; 10,65)
	Chorzy, u których wystąpiła istotna klinicznie poprawa według kryteriów ASDAS (≥1,1 pkt)**	Tak	-25,1 (28,57)	34	-26,1 (29,10)	12	1,00 (-18,06; 20,06)
		Nie	-1,7 (31,11)	50	-5,4 (29,05)	73	3,70 (-7,20; 14,60)
	Chorzy, u których wystąpiła znaczna poprawa według kryteriów ASDAS (≥ 2 pkt)**	Tak	-30,4 (32,57)	17	-20,8 (26,67)	3	-9,60 (-43,52; 24,32)
		Nie	-7,8 (31,10)	67	-7,7 (30,79)	82	-0,10 (-10,09; 9,89)
	Upośledzenie aktywności	Populacja ogólna*		-14,9 (b/d)	91	-3,6 (b/d)	94
Chorzy, u których wystąpiła odpowiedź według kryteriów ASAS40**		Tak	-33,8 (19,30)	33	-31,8 (21,14)	14	-2,00 (-14,88; 10,88)
		Nie	-4,2 (19,36)	55	1,2 (20,45)	77	-5,40 (-12,26; 1,46)
Chorzy, u których wystąpiła choroba nieaktywna według kryteriów ASDAS**		Tak	-35,2 (20,64)	22	-40,2 (25,40)	4	5,00 (-21,34; 31,34)
		Nie	-8,7 (21,12)	66	-2,6 (22,0)	84	-6,10 (-13,04; 0,84)
Chorzy, u których wystąpiła istotna klinicznie poprawa według kryteriów ASDAS (≥1,1 pkt)**		Tak	-29,5 (19,83)	34	-33,7 (19,40)	12	4,20 (-8,64; 17,04)
		Nie	-5,6 (19,80)	50	0,8 (19,65)	73	-6,40 (-13,50; 0,70)
Chorzy, u których wystąpiła znaczna poprawa według kryteriów ASDAS (≥ 2 pkt)**		Tak	-36,2 (20,62)	17	-33,2 (22,34)	3	-3,00 (-30,11; 24,11)
		Nie	-10,1 (20,46)	67	-3,2 (22,64)	82	-6,90 (-13,83; 0,03)
Akceptowalny stan zaawansowania objawów choroby według kryteriów PASS*		b/d (28,4)	b/d	b/d (16,5)	b/d	n/o; p=0,056	
Zmiana oceny zaburzeń snu na podstawie skali MOS-SS względem wartości początkowych *	Zaburzenia snu		-7,2 (b/d)	91	-4,3 (b/d)	94	-2,90 (b/d); p=0,185
	Senność w ciągu dnia		-4,8 (b/d)	91	-1,7 (b/d)	94	-3,10 (b/d); p=0,346
	Wystarczająca ilość snu		4,8 (b/d)	91	5,8 (b/d)	94	-1,00 (b/d); p=0,934
	Przebudzenie z powodu duszności lub bólu głowy		2,2 (b/d)	91	-2,8 (b/d)	94	5,00 (b/d); p=0,134
	Chrapanie		0,4 (b/d)	91	-1,1 (b/d)	94	1,50 (b/d); p=0,808
	Ilość snu		0,3 (b/d)	91	-0,3 (b/d)	94	0,60 (b/d); p=0,004
	Zaburzenia snu (indeks 6)		-4,3 (b/d)	91	-4,0 (b/d)	94	-0,30 (b/d); p=0,728
	Zaburzenia snu (indeks 9)		-5,2 (b/d)	91	-4,2 (b/d)	94	-1,0 (b/d); p=0,59
Zmiana wyniku według kryteriów ASDAS względem wartości początkowych		-1,0 (b/d)	87	-0,3 (b/d)	91	-0,7 (b/d); p<0,001	
Zmiana aktywności choroby w ocenie badacza względem wartości początkowych*		-21,7 (b/d)	91	-13,4 (b/d)	94	-8,30 (b/d); p=0,024	
Zmiana aktywności choroby w ocenie chorego względem wartości początkowych		-2,2 (b/d)	91	-0,9 (b/d)	94	-1,30 (b/d); p<0,001	
Zmiana aktywności choroby w skali BASDAI względem wartości początkowych		-1,9 (b/d)	91	-1,0 (b/d)	94	-0,90 (b/d); p=0,004	
Zmiana oceny stanu zapalnego / porannej sztywności stawów w skali BASDAI względem wartości początkowych		-2,2 (b/d)	91	-1,1 (b/d)	94	-1,10 (b/d); p<0,001	
Zmiana liczby obrzękniętych stawów względem wartości początkowych*		-0,3 (b/d)	91	-0,2 (b/d)	94	-0,10 (b/d); p=0,754	
Zmiana liczby tkliwych stawów względem wartości początkowych*		-1,0 (b/d)	91	-0,6 (b/d)	94	-0,40 (b/d); p=0,730	
Zmiana liczby palców kłębaszkowatych względem wartości początkowych*		-0,044 (b/d)	91	-0,054 (b/d)	94	0,01 (b/d); p=0,492	
Zmiana oceny zajęcia klatki piersiowej względem wartości początkowych*		0,3 (b/d)	91	0,3 (b/d)	94	0,00 (b/d); p=0,585	

Punkt końcowy	ADA		PLC		MD (95% CI)	
	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Zmiana oceny zapalenia przyczepów ścięgnistych według kryteriów MASES względem wartości początkowych	-0,6 (b/d)	91	-0,8 (b/d)	93	0,20 (b/d); p=0,962	
Zapalenie przyczepów ścięgnistych rozciągnięta podszwowego*	b/d (19,8)	b/d	b/d (16,1)	b/d	n/o; p=0,519	
Zmiana oceny ruchomości kręgosłupa w skali BASMI względem wartości początkowych – wynik liniowy	-0,1 (b/d)	90	-0,1 (b/d)	93	0,00 (b/d); p=0,828	
Zmiana oceny ruchomości kręgosłupa w skali BASMI-2 względem wartości początkowych* - wynik BASMI-2	-0,0 (b/d)	91	0,1 (b/d)	94	n/o; p=0,573	
Zmiana oceny sprawności fizycznej w skali BASFI względem wartości początkowych	-1,1 (b/d)	90	-0,6 (b/d)	94	-0,50 (b/d); p=0,053	
Liczba wizyt lekarskich*	7,18 (b/d)	91	7,67 (b/d)	94	-0,49 (b/d)	
Zmiana nasilenia bólu w ocenie chorego względem wartości początkowych*	-22,1 (b/d)	91	-10,1 (b/d)	94	-12,0 (b/d); p<0,001	
Zmiana całkowitego bólu pleców względem wartości początkowych	-2,3 (b/d)	91	-1,1 (b/d)	94	-1,20 (b/d); p<0,001	
Zmiana nasilenia bólu nocnego względem wartości początkowych*	-24,9 (b/d)	91	-8,5 (b/d)	94	-16,40 (b/d); p<0,001	
Zmiana stężenia CRP względem wartości początkowych	-4,3 (b/d)	91	-0,3 (b/d)	94	-4,0 (b/d); p<0,001	
Haibel 2008						
Aktywność choroby w ocenie badacza	3,7 (2,6)	22	5,0 (1,9)	24	-1,30 (-2,63; 0,03)	
Liczba obrzękniętych stawów ^c	0,3 (0,7)	22	0,2 (0,7)	24	0,10 (-0,30; 0,50)	
Zmiana oceny zapalenia przyczepów ścięgnistych według kryteriów MASES	2,5 (3,5)	22	2,8 (3,4)	24	-0,30 (-2,30; 1,70)	
Stężenie CRP [mg/l]	3,0 (3,8)	22	6,0 (5,3)	24	-3,00 (-5,65; -0,35)	
Wynik kwestionariusza SF-36	Zdrowie psychiczne	44,6 (12,7)	22	43,9 (11,8)	24	0,70 (-6,40; 7,80)
	Zdrowie fizyczne	38,8 (11,8)	22	34,9 (9,6)	24	3,90 (-2,35; 10,15)
Wynik kwestionariusza EQ-5D	0,78 (0,2)	22	0,72 (0,2)	24	0,06 (-0,06; 0,18)	

*dane na podstawie EMA 2012; **dane na podstawie van der Heijde 2016; ^awedług danych przedstawionych w publikacji Sieper 2013 wynik dla N=88 chorych; ^bwedług danych przedstawionych w publikacji Sieper 2013 wynik dla N=90 chorych; ^cz uwagi na możliwość wystąpienia błędu systematycznego z analizy wykluczono 5% najwyższych i najniższych wartości

Zastosowanie 12-tyg. terapii ADA u chorych z nr-axSpA wiązało się z istotnie statystycznie większym odsetkiem odpowiedzi według kryteriów ASAS40 (pierwszorzędowy punkt końcowy) w porównaniu z grupą PLC, zarówno w zakresie pełnej analizy, jak i populacji ITT oraz PP (Tabela 14 i 16). Istotną statystycznie przewagę ADA nad PLC w odniesieniu do omawianego punktu końcowego odnotowano w następujących podgrupach: mężczyźni, rasa biała, wiek <40 r.ż., masa ciała ≥ 70 kg, czas trwania objawów <5 lat, nieprawidłowe stężenie CRP oraz hs-CRP, obecność HLA-B27, brak stosowania DMARD na początku badania, wynik w skali SPARCC ≥ 2 , nieobecność zapalenia błony naczyniowej oka w wywiadzie oraz w podgrupie chorych z wynikiem ≥ 2 w skali SPARCC (dla stawów krzyżowo-biodrowych lub stawów kręgosłupa) lub nieprawidłowym stężeniem CRP w chwili kwalifikacji. Istotność statystyczną na korzyść ocenianej interwencji zaobserwowano także niezależnie od stosowania NLPZ na początku badania, obecności zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych na podstawie MRI oraz IBD w wywiadzie. W pozostałych wyodrębnionych subpopulacjach wyniki nie osiągnęły znamienności statystycznej. Istotnie statystycznie częściej w grupie leczonej ADA w porównaniu z grupą otrzymującą PLC obserwowano odpowiedź według kryteriów ASAS5/6, (Tabela 14), ASAS20 (Tabela 14), ASAS50 (Tabela 16) oraz, zgodnie z p-wartością przedstawioną przez autorów badania, ASAS70 (Tabela 16). Istotną wyższość terapii ADA nad PLC wykazano również w odniesieniu do odsetka pacjentów uzyskujących remisję częściową według kryteriów ASAS (Tabela 14).

Odpowiedź na leczenie oceniano także według kryteriów BASDAI50. Odpowiedź według tych kryteriów znamienne statystycznie częściej raportowano w grupie leczonej ADA w porównaniu z grupą stosującą PLC (Tabela 14). Ocena w skali BASDAI porannej sztywności stawów w ramach badania Haibel 2008 wskazała na znamienne statystycznie wyższość ADA wobec PLC (Tabela 15). Podobnie, zaobserwowana zmiana oceny stanu zapalnego/porannej sztywności stawów w skali BASDAI względem wartości początkowych w próbie klinicznej ABILITY-1 osiągnęła istotność statystyczną na korzyść wnioskowanej technologii (Tabela 17). Natomiast oceniane w tej samej skali różnice w zakresie aktywności choroby nie były istotne statystycznie (Tabela 15).

Aktywność choroby oceniano także według kryteriów ASDAS. Istotną statystycznie różnicę na korzyść ADA odnotowano zarówno w przypadku choroby nieaktywnej (obliczenia Wnioskodawcy), jak i choroby o bardzo wysokiej aktywności (zgodnie z p-wartością obliczoną przez autorów badania). Znamienne statystycznie różnic nie odnotowano natomiast w odniesieniu do umiarkowanej oraz wysokiej aktywności choroby (Tabela 16). Znamienne statystycznie przewagę ADA nad PLC stwierdzono w odniesieniu do zmiany wyniku według kryteriów ASDAS oceniających aktywność choroby w porównaniu z wartością początkową (Tabela 17) - zgodnie z p-wartością przedstawioną w badaniu. Ponadto, znamienne statystycznie częściej w grupie przyjmującej ADA w porównaniu z grupą stosującą PLC odnotowano istotną klinicznie poprawę wyniku według kryteriów ASDAS (Tabela 16) oraz znaczną poprawę według kryteriów ASDAS (Tabela 14). W niniejszej analizie przedstawiono także wyniki dotyczące oceny aktywności choroby przez badacza i chorych. Istotną statystycznie wyższość ADA nad PLC odnotowano w przypadku aktywności choroby, w porównaniu z wartością początkową według oceny badacza (zgodnie z p-wartością przedstawioną w badaniu, patrz Tabela 17), aktywności choroby po 12 tygodniach w ocenie chorych (Tabela 15) oraz zmiany aktywności choroby w ocenie chorego w porównaniu z wartością początkową (Tabela 17). Natomiast w zakresie aktywności choroby według oceny badacza różnice między porównywanymi interwencjami nie były znamienne statystycznie.

Znamienne przewagę wnioskowanej technologii nad PLC odnotowano również w zakresie zmiany nasilenia bólu w ocenie chorego względem wartości początkowych, zmiany całkowitego bólu pleców oraz zmiany nasilenia bólu nocnego względem wartości początkowych. W przypadku powyższych punktów końcowych istotność statystyczna ustalona jest na podstawie p-wartości przedstawionej w badaniu (Tabela 17). Z kolei brak istotnych statystycznie różnic między porównywanymi interwencjami stwierdzono w odniesieniu do nasilenie bólu ogółem oraz nasilenie bólu nocnego (Tabela 15)

Zmiana wskaźnika SPARCC, zarówno dla zapalenia stawów kręgosłupa, jak i dla zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych, na podstawie badania MRI była znamienne statystycznie na korzyść ADA, przy czym w drugim przypadku w grupie ADA zmiana była istotna klinicznie (wynosiła >2,5 punktu) (Tabela 15)

Znamienne statystycznie różnic między porównywanymi grupami nie odnotowano dla następujących istotnych klinicznie punktów końcowych (Tabela 17): liczby obrzękniętych stawów po 12 tygodniach leczenia, zmiany liczby obrzękniętych stawów w porównaniu z wartością początkową, liczby tkliwych stawów po 12 tygodniach leczenia, liczby palców kielbaskowatych, Zmiana oceny zajęcia klatki piersiowej w porównaniu z wartością początkową, wyniku według kryteriów MASES, zapalenie przyczepów ścięgniastych rozciągna podeszwowego, zmiany oceny ruchomości kręgosłupa w skali BASMI względem wartości początkowych. Należy dodać, że wyniki w skali BASMI oceniającej ruchomość kręgosłupa i stawów krzyżowo-biodrowych również nie były istotne statystycznie (Tabela 15)

W przypadku pytań w skali MOS-SS (Tabela 17) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między porównywanymi grupami z wyjątkiem wyników w zakresie ilości snu chorego, gdzie wykazano przewagę ADA nad PLC. Zastosowanie ADA w porównaniu z PLC przyczyniło się do znamienne statystycznie większej redukcji stanu zapalnego oraz porannej sztywności stawów (Tabela 17).

Poprawa sprawności fizycznej w skali BASFI (wynik <2) (Tabela 16) u chorych z wynikiem początkowym ≥ 2 występowała znamienne statystycznie częściej w grupie otrzymującej ADA niż w grupie PLC. Natomiast ocena sprawności fizycznej w skali BASFI (Tabela 15) była zbliżona w obu badanych grupach – nie wykazano znamienności statystycznej. Brak istotnych różnic między porównywanymi interwencjami odnotowano również w zakresie zmiany oceny sprawności fizycznej w skali BASFI względem wartości początkowych (Tabela 17).

Chociaż średnią liczbą wizyt lekarskich w grupie ADA była wyższa (Tabela 17) to zidentyfikowane dane nie pozwalały na określenie, czy różnica między grupami była istotna statystycznie. W ramieniu leczonym ADA oraz w grupie otrzymującej PLC liczba wizyt lekarskich (od czasu ostatniej wizyty przeprowadzonej w ramach badania) (Tabela 16) była zbliżona i nieistotna statystycznie.

Istotne statystycznie różnice na korzyść ADA względem PLC zaobserwowano także w odniesieniu do stężenia CRP, tj. średniego stężenia CRP (Tabela 17), zmiany stężenia CRP (Tabela 17) oraz zmiana stężenia hs-CRP (Tabela 15)

Istotną wyższość wnioskowanej technologii wobec PLC stwierdzono w zakresie poprawy stanu zdrowia fizycznego według kwestionariusza SF-36 względem wartości początkowych; zmiana w grupie ADA była również istotna klinicznie. Wśród chorych, u których wystąpiła odpowiedź według kryteriów ASAS40 również odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść ocenianej interwencji w odniesieniu do poprawy stanu zdrowia fizycznego według kwestionariusza SF-36. Dla pozostałych ocenianych podgrup nie wykazano znamienne statystycznie różnic między porównywanymi ramionami, przy czym zaobserwowano istotną klinicznie poprawę w podgrupach chorych, u których odnotowano chorobę nieaktywną według kryteriów ASDAS, istotną klinicznie oraz znaczną poprawę według kryteriów ASDAS. Nie wykazano istotnych

statystycznie różnic między grupą przyjmującą ADA a grupą stosującą PLC w zakresie wyników kwestionariusza EQ-5D. Natomiast poprawa jakości życia według kwestionariusza EQ-5D, zarówno w wersji brytyjskiej i amerykańskiej, względem wartości początkowych była istotnie statystycznie większa (zgodnie z p-wartościami przedstawionymi w badaniu) u pacjentów poddanych terapii ADA (zmiana istotna klinicznie) w porównaniu z grupą kontrolną. Poprawa stanu zdrowia według kwestionariusza HAQ-S względem wartości początkowych była znamienne statystycznie większa w ramieniu pacjentów leczonych ADA (zmiana istotna klinicznie) w porównaniu z grupą otrzymującą PLC. W analizowanych podgrupach nie wykazano znamiennej statystycznie różnicy między ADA a PLC, przy czym raportowano istotną klinicznie poprawę w porównaniu z wartościami początkowymi w podgrupach chorych, u których odnotowano odpowiedź według kryteriów ASAS40, chorobę nieaktywną według kryteriów ASDAS, istotną klinicznie oraz znaczną poprawę według kryteriów ASDAS. W badaniu ABILITY-1 chorzy dokonali oceny akceptowalności zaawansowania objawów ax-SpA według kryteriów PASS, która nie wykazała istotnej statystycznie różnicy między ADA a PLC. Zbliżone, nieistotne statystycznie wyniki między porównywanymi ramionami odnotowano również w zakresie oceny stanu zdrowia (fizycznego i psychicznego) według kwestionariusza SF-36

W porównaniu z grupą PLC, w ramieniu ADA odnotowano istotnie statystycznie mniejszą nieobecność w pracy, jednocześnie zmiana w ramieniu ADA była istotna klinicznie (Tabela 17). Znamienność statystyczną na korzyść wnioskowanej technologii zaobserwowano również w przypadku upośledzenia aktywności (Tabela 17). Ponadto, wyniki w zakresie punktu końcowego związanego z nieobecnością w pracy analizowano także w podgrupach. Pacjenci leczeni ADA w porównaniu z chorymi otrzymującymi PLC charakteryzowali się znamienne statystycznie mniejszą nieobecnością w pracy niezależnie od tego, czy odnotowano odpowiedź według kryteriów ASAS40 (zmiana w grupie ADA była także istotna klinicznie u chorych z odpowiedzią według kryteriów ASAS40). Co więcej, dla tego punktu końcowego istotną statystycznie różnicę zaobserwowano w podgrupie chorych z aktywną chorobą według kryteriów ASDAS oraz u chorych, u których nie wystąpiła istotna klinicznie lub znaczna poprawa według kryteriów ASDAS. Istotne klinicznie zmniejszenie nieobecności pracy w porównaniu z wartością początkową u chorych leczonych ADA odnotowano w podgrupie, u której wystąpiła choroba nieaktywna według kryteriów ASDAS lub istotna klinicznie poprawa według kryteriów ASDAS. W odniesieniu do tego punktu końcowego, w grupie leczonych ADA odnotowano istotną klinicznie zmianę niezależnie od tego, czy odnotowano u chorych znaczną poprawę według kryteriów ASDAS. Nie odnotowano natomiast znamiennych statystycznie różnic w przypadku produktywności i aktywności chorego podczas obecności w pracy, upośledzenia możliwości wykonywania pracy ogółem (dla wymienionych punktów końcowych zmiana w porównaniu z wartością początkową w grupie ADA była istotna klinicznie, Tabela 17). W przypadku obecności w pracy, upośledzenia możliwości wykonywania pracy ogółem oraz upośledzenia aktywności nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między ADA a PLC w analizowanych podgrupach, jednak w większości tych podgrup u chorych leczonych wnioskowanym lekiem odnotowano istotną klinicznie zmianę w porównaniu z wartością początkową.

Wyniki fazy otwartej badania ABILITY-1 i Haibel 2008

W ramach badań ABILITY-1 i Haibel 2008, oprócz 12-tygodniowej fazy zaślepionej, przeprowadzono fazy otwarte, w których pacjenci, zarówno z ramienia ADA, jak i PLC, otrzymywali badany lek kolejno przez 156 i 52 tygodnie.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki długookresowej analizy skuteczności (okres obserwacji 52-156 tyg.) badania ABILITY-1. Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**.

Tabela 18. Pacjenci z odpowiedzią według kryteriów ASAS40, ASAS20 i BASDAI50 w fazie *open label* badania ABILITY-1 (www.clinicaltrials.gov)

Punkt końcowy		ADA		PLC		OR (95% CI)*
		n(%)	N	n(%)	N	
Odpowiedź według kryteriów ASAS40	52 tyg.	42 (58,3)	72	50 (64,1)	78	0,78 (0,41; 1,51)
	104 tyg.	38 (51,4)	74	51 (79,7)	64	0,27 (0,13; 0,58)
	156 tyg.	37 (57,8)	64	44 (75,9)	58	0,44 (0,2; 0,95)
Odpowiedź według kryteriów ASAS20	52 tyg.	57 (79,2)	72	59 (75,6)	78	1,22 (0,57; 2,64)
	104 tyg.	53 (71,6)	74	59 (92,2)	64	0,21 (0,08; 0,61)
	156 tyg.	48 (75,0)	64	53 (91,3)	58	0,28 (0,1; 0,83)
Odpowiedź według kryteriów BASDAI50	52 tyg.	42 (58,3)	72	52 (66,7)	78	0,7 (0,36; 1,36)
	104 tyg.	40 (54,1)	74	50 (78,1)	64	0,33 (0,16; 0,7)

	156 tyg.	39 (60,9)	64	46 (79,3)	58	0,41 (0,18; 0,91)
--	-----------------	-----------	----	-----------	----	--------------------------

*Obliczenia własne Agencji

Z powyżej tabeli wynika, że po 156 tygodniach stosowania ADA (w fazie zaślepionej i otwartej) odpowiedź na leczenie według kryteriów ASAS40, ASAS20 i BASDAI50 utrzymuje się u 58-75% pacjentów. W tym samym czasie odpowiedź według powyższych kryteriów uzyskało 76-91% pacjentów, którzy w fazie zaślepionej otrzymywali PLC, a w fazie otwartej ADA. Różnice w liczbie pacjentów z odpowiedzią na leczenie według kryteriów ASAS40, ASAS20 i BASDAI50 między ramionami PLC i ADA osiągnęły istotność statystyczną po 104- i 152 tygodniach obserwacji, natomiast nie były znamienne statystycznie po 52 tygodniach.

W tabelach 19 i 20 przedstawiono wyniki długookresowej analizy skuteczności ADA na podstawie badania Haibel 2008. Należy zwrócić uwagę, że w zakresie analizy skuteczności wyniki uwzględniają wyłącznie chorych, którzy stosowali ADA przez cały okres badania (do 52 tygodni). Natomiast wyniki analizy bezpieczeństwa obejmują również chorych, którzy przez 12 tygodni stosowali PLC, a następnie ADA.

Tabela 19. Wyniki długookresowej analizy skuteczności ADA; okres obserwacji 52 tyg. (Haibel 2008)

Punkt końcowy	n (%)	N
Odpowiedź według kryteriów ASAS40	10 (45,5)	22
Odpowiedź według kryteriów ASAS20	12 (54,5)	22
Odpowiedź według kryteriów BASDAI50	12 (54,5)	22
Częściowa remisja według kryteriów ASAS	4 (18,2)	22

Tabela 20. Wyniki analizy długookresowej w zakresie zmiany wyniku w skali BASDAI i zmiany stężenie CRP; okres obserwacji 52 tyg. (Haibel 2008)

Punkt końcowy	Wartość początkowa, średnia	Wartość końcowa, średnia	Zmiana	N
Zmiana wyniku w skali BASDAI	6,5	3,7	2,8	22
Zmiana stężenia CRP [mg/l]	6,2	2,6	3,6	22

Po 52-tyg. okresie obserwacji odpowiedź na leczenie według kryteriów ASAS40 odnotowano u 45,5% chorych leczonych ADA, zaś odsetek pacjentów z odpowiedzią według kryteriów ASAS20 oraz BASDAI50 był nieco wyższy i w obu przypadkach wyniósł 54,5%. W tym samym czasie częściową remisję według kryteriów ASAS odnotowano u 18,2% chorych (Tabela 19). W analizowanym okresie obserwacji u pacjentów stosujących ADA odnotowano poprawę wyniku w skali BASDAI w porównaniu z wartością początkową o 2,8 punktu. Należy zaznaczyć, że zmiana wyniku w skali BASDAI o 1 pkt jest istotna klinicznie w przypadku chorych na ZZSK. Średnia wartość dla stężenia CRP u pacjentów leczonych ADA prze 52 tyg. zmniejszyła się o 3,6 mg/l i wyniosła 2,6 mg/ml (wartość prawidłowa tego parametru u osób zdrowych: <3 mg/l) (Tabela 20).

W Rozdz. 5.3.3 niniejszej AWA zamieszczono wykresy ilustrujące uśrednioną wartość BASDAI w przedziale czasowym badania (0-52 tyg.).

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Porównanie pośrednie ADA vs ETA

Należy zwrócić uwagę, że w przedstawionym poniżej porównaniu pośrednim niemożliwa była ocena **punktu końcowego** „zgony”.

Ze względu na brak możliwości porównania pośredniego z CERT, bezpieczeństwo terapii ADA w leczeniu nr-axSpA pośrednio porównano jedynie z ETA. Porównanie wykonano na podstawie następujących badań RCT: ABILITY-1 (ADA vs PLC), Haibel 2008 (ADA vs PLC) oraz Dougados 2014 (ETA vs PLC).

Wyniki analizy występowania zdarzeń niepożądanych dla porównania pośredniego ADA vs ETA zamieszczono poniżej. Okres raportowania zdarzeń niepożądanych dla niniejszej analizy bezpieczeństwa wynosił 12 tygodni. Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**.

Tabela 21. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania pośredniego ADA vs ETA w czasie 12 tyg.

Punkt końcowy											Porównanie pośr.
	ADA		PLC		OR (95% CI)	ETA		PLC		OR (95% CI)	OR (95% CI)
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N		
Ciężkie zdarzenia niepożądane	ABILITY-1 i Haibel 2008 (metaanaliza)					Dougados 2014					
	3 (2,6)	117	1 (0,8)	121	3,13 (0,32; 30,64) 2,82 (0,39; 20,35)*	2 (1,8)	111	2 (1,8)	113	1,02 (0,14; 7,36)	3,07 (0,15; 62,95) 2,76 (0,17; 45,42)
Ciężkie zakażenia	ABILITY-1					Dougados 2014					
	0 (0,0)	95	0 (0,0)	97	ndb	0 (0,0)	111	1 (0,9)	113	0,14 (0,00; 6,94)*	ndb
Zdarzenia niepożądane ogółem	74 (63,2)	117	78 (64,5)	121	0,96 (0,56; 1,65)	63 (56,8)	111	51 (45,1)	113	1,60 (0,94; 2,70)	0,60 (0,28; 1,28)
ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE (W PODZIALE NA KATEGORIE MEDDRA)											
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze											
Zapalenie nosogardzieli**	ABILITY-1					Dougados 2014					
	11 (11,6)	95	3 (3,1)	97	4,10 (1,11; 15,21)	11 (9,9)	111	7 (6,2)	113	1,67 (0,62; 4,47)	2,46 (0,48; 12,65)
Zakażenie górnych dróg oddechowych**	3 (3,2)	95	4 (4,1)	97	0,76 (0,17; 3,48)	2 (1,8)	111	5 (4,4)	113	0,40 (0,08; 2,09)	1,90 (0,21; 17,54)
Grypa**	2 (2,1)	95	0 (0,0)	97	7,63 (0,47; 122,85)*	1 (0,9)	111	3 (2,7)	113	0,33 (0,03; 3,25)	23,12 (0,61; 878,71)
Zapalenie żołądka i jelit**	2 (2,1)	95	3 (3,1)	97	0,67 (0,11; 4,13)	3 (2,7)	111	2 (1,8)	113	1,54 (0,25; 9,41)	0,44 (0,03; 5,65)
Zapalenie oskrzeli**	1 (1,1)	95	2 (2,1)	97	0,51 (0,05; 5,67)	0 (0,0)	111	2 (1,8)	113	0,14 (0,01; 2,20)*	3,64 (0,10; 131,63)
Zapalenie zatok**	1 (1,1)	95	2 (2,1)	97	0,51 (0,05; 5,67)	1 (0,9)	111	2 (1,8)	113	0,50 (0,05; 5,65)	1,02 (0,04; 28,90)
Zaburzenia układu nerwowego											
Ból głowy**	6 (6,3)	95	3 (3,1)	97	2,11 (0,51; 8,70)	4 (3,6)	111	3 (2,7)	113	1,37 (0,30; 6,27)	1,54 (0,19; 12,31)
Zaburzenia żołądka i jelit											
Nudności**	7 (7,4)	95	8 (8,2)	97	0,88 (0,31; 2,54)	1 (0,9)	111	3 (2,7)	113	0,33 (0,03; 3,25)	2,67 (0,20; 34,77)
Biegunka**	4 (4,2)	95	7 (7,2)	97	0,57 (0,16; 2,00)	4 (3,6)	111	3 (2,7)	113	1,37 (0,30; 6,27)	0,42 (0,06; 3,00)
Zaparcia**	1 (1,1)	95	3 (3,1)	97	0,33 (0,03; 3,26)	2 (1,8)	111	0 (0,0)	113	7,59 (0,47; 122,15)*	0,04 (0,00; 1,65)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej											
Wysypka**	3 (3,2)	95	2 (2,1)	97	1,55 (0,25; 9,48)	4 (3,6)	111	1 (0,9)	113	4,19 (0,46; 38,06)	0,37 (0,02; 6,46)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania											
Reakcja w miejscu podania**	4 (4,2)	95	0 (0,0)	97	7,79 (1,08; 56,20)*	6 (5,4)	111	0 (0,0)	113	7,88 (1,56; 39,76)*	0,99 (0,08; 12,72)

Rumień w miejscu podania**	3 (3,2)	95	0 (0,0)	97	7,71 (0,79; 75,01)*	7 (6,3)	111	1 (0,9)	113	7,54 (0,91; 62,32)	1,02 (0,05; 22,84)
-----------------------------------	---------	----	---------	----	---------------------	---------	-----	---------	-----	--------------------	--------------------

*brak zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej - wyniki obliczone metodą peto OR; **dane na podstawie EMA 2012 dla adalimumabu i na podstawie EMA 2014 dla etanerceptu

Wyniki porównania pośredniego ADA vs ETA w zakresie analizy bezpieczeństwa nie wykazały istotnych statystycznie różnic między ADA i ETA w odniesieniu do wszystkich analizowanych punktów końcowych, tj. ciężkich zdarzeń niepożądanych, ciężkich zakażeń, oraz zdarzeń niepożądanych ogółem. Brak znamienności statystycznej między porównywanymi technologiami stwierdzono również w przypadku wyników dla wszystkich analizowanych zdarzeń niepożądanych w podziale na kategorie MedDRA. Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanym u chorych stosujących ADA to zapalenie nosogardzieli (11,6%), ból głowy (6,3%) i nudności (7,4%), zaś u pacjentów otrzymujących ETA: zapalenie nosogardzieli (9,9%), reakcja w miejscu podania (5,4%) oraz rumień w miejscu podania (6,3%).

ADA vs PLC

Ocenę bezpieczeństwa dla porównania ADA z PLC we wnioskowanym wskazaniu przeprowadzono na podstawie dwóch badań RCT: ABILITY-1 i Haibel 2008.

W poniższej tabeli zamieszczono wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania ADA z PLC na podstawie badania ABILITY-1, które nie zostały uwzględnione w Tabeli 21. Okres raportowania zdarzeń niepożądanych dla niniejszej analizy bezpieczeństwa wynosił 12 tygodni. Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**.

Tabela 22. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania ADA vs PLC; okres obserwacji: 12 tyg. (ABILITY-1)

Punkt końcowy		ADA		PLC		OR (95% CI)
		n (%)	N	n (%)	N	
Zgon		0 (0,0)	95	0 (0,0)	97	ndb
Zdarzenia niepożądane o prawdopodobnym lub możliwym związku z leczeniem ogółem						
Ogółem		31 (32,6)	95	21 (21,6)	97	1,75 (0,92; 3,34)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie nosogardzieli	7 (7,4)	95	1 (1,0)	97	7,64 (0,92; 63,31)
	Nieżyt nosa	2 (2,1)	95	1 (1,0)	97	2,06 (0,18; 23,16)
	Opryszczka wargowa	2 (2,1)	95	0 (0,0)	97	7,63 (0,47; 122,85)
	Zapalenie gardła	2 (2,1)	95	0 (0,0)	97	7,63 (0,47; 122,85)
	Zapalenie migdałków	1 (1,1)	95	2 (2,1)	97	0,51 (0,05; 5,67)
	Zapalenie oskrzeli	1 (1,1)	95	2 (2,1)	97	0,51 (0,05; 5,67)
	Paciorkowcowe zapalenie gardła	0 (0,0)	95	2 (2,1)	97	0,14 (0,01; 2,20)
	Zakażenie górnych dróg oddechowych	0 (0,0)	95	2 (2,1)	97	0,14 (0,01; 2,20)
Ból głowy		2 (2,1)	95	1 (1,0)	97	2,06 (0,18; 23,16)
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności	3 (3,2)	95	3 (3,1)	97	1,02 (0,20; 5,19)
	Biegunka	2 (2,1)	95	2 (2,1)	97	1,02 (0,14; 7,40)
Świąd		2 (2,1)	95	1 (1,0)	97	2,06 (0,18; 23,16)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Reakcje w miejscu podania ogółem (reakcja, rumień lub ból)	8 (8,4)	95	3 (3,1)	97	2,88 (0,74; 11,21)
	Reakcja w miejscu podania	4 (4,2)	95	0 (0,0)	97	7,79 (1,08; 56,20)
	Rumień w miejscu podania	3 (3,2)	95	0 (0,0)	97	7,71 (0,79; 75,01)
	Gorączka	2 (2,1)	95	0 (0,0)	97	7,63 (0,47; 122,85)
	Ból w miejscu podania	1 (1,1)	95	3 (3,1)	97	0,33 (0,03; 3,26)
Ciężkie zdarzenia niepożądane						
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia ogółem**	0 (0,0)	95	0 (0,0)	97	ndb
	Gruźlica*	0 (0,0)	95	0 (0,0)	97	ndb
	Pooperacyjne zakażenie rany*	0 (0,0)	95	0 (0,0)	97	ndb
	Zapalenie zatok*	0 (0,0)	95	0 (0,0)	97	ndb
Reakcje alergiczne**		0 (0,0)	95	0 (0,0)	97	ndb
Udana próba samobójcza*		0 (0,0)	95	0 (0,0)	97	ndb
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy*	0 (0,0)	95	0 (0,0)	97	ndb
	Zawroty głowy (ang. dizziness)*	0 (0,0)	95	1 (1,0)	97	0,14 (0,003; 6,96)
Wrażenie drgania obrazu widzianego*		0 (0,0)	95	0 (0,0)	97	ndb
Zaburzenia ucha i błędnika - zawroty głowy (ang. vertigo)*		0 (0,0)	95	0 (0,0)	97	ndb
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka*	0 (0,0)	95	0 (0,0)	ndb	ndb
	Nudności*	0 (0,0)	95	1 (1,0)	97	0,14 (0,003; 6,96)

Punkt końcowy		ADA		PLC		OR (95% CI)
		n (%)	N	n (%)	N	
	Wymioty*	0 (0,0)	95	1 (1,0)	97	0,14 (0,003; 6,96)
	Zapalenie jamy ustnej*	0 (0,0)	95	0 (0,0)	97	ndb
	Zaparcia*	0 (0,0)	95	0 (0,0)	97	ndb
Ostre zapalenie wątroby**		1 (1,1)	95	0 (0,0)	97	7,55 (0,15; 380,39)
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Stan dysplastyczny sutka*	1 (1,1)	95	0 (0,0)	97	7,55 (0,15; 380,39)
	Nadmierne krwawienia miesięczne*	0 (0,0)	95	0 (0,0)	97	ndb
	Wypadnięcie pochwy*	0 (0,0)	95	0 (0,0)	97	ndb
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Ból w klatce piersiowej*	0 (0,0)	95	0 (0,0)	97	ndb
	Dreszcze*	0 (0,0)	95	1 (1,0)	97	0,14 (0,003; 6,96)
	Gorączka*	0 (0,0)	95	1 (1,0)	97	0,14 (0,003; 6,96)
Poronienie wywołane*		1 (1,1)	95	0 (0,0)	97	7,55 (0,15; 380,39)
Ciężkie zdarzenia niepożądane/inne istotne zdarzenia						
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Postępująca leukoencefalopatia wielogniskowa ^a	0 (0,0)	95	0 (0,0)	97	ndb
	Zakażenia oportunistyczne ^a	0 (0,0)	95	0 (0,0)	97	ndb
	Zakażenie pasożytnicze ^a	0 (0,0)	95	0 (0,0)	97	ndb
Nowotwór złośliwy ^a		0 (0,0)	95	0 (0,0)	97	ndb
Zaburzenia układu immunologicznego	Sarkoidoza ^a	0 (0,0)	95	0 (0,0)	97	ndb
	Zdarzenia związane z rumieniem wielopostaciowym ^a	0 (0,0)	95	0 (0,0)	97	ndb
	Zespół Stevensa-Johnsona ^a	0 (0,0)	95	0 (0,0)	97	ndb
Zaburzenia hematologiczne ^a		0 (0,0)	95	0 (0,0)	97	ndb
Zaburzenia układu nerwowego	Choroba demielinizacyjna ^a	0 (0,0)	95	0 (0,0)	97	ndb
	Stwardnienie zanikowe boczne ^a	0 (0,0)	95	0 (0,0)	97	ndb
	Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii ^a	0 (0,0)	95	0 (0,0)	97	ndb
Zdarzenia sercowo-naczyniowe (w tym zawał mięśnia sercowego, zdarzenie naczyniowo-mózgowe, zastoinowa niewydolność serca) ^a		0 (0,0)	95	0 (0,0)	97	ndb
Zapalenie naczyń krwionośnych skóry oraz o innej lokalizacji ^a		0 (0,0)	95	0 (0,0)	97	ndb
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Zatorowość płucna ^a	0 (0,0)	95	0 (0,0)	97	ndb
	Śródmiąższowa choroba płuc ^a	0 (0,0)	95	0 (0,0)	97	ndb
Zaburzenia żołądka i jelit	Zapalenie trzustki ^a	0 (0,0)	95	0 (0,0)	97	ndb
	Zapalenie uchyłków ^a	0 (0,0)	95	0 (0,0)	97	ndb
	Zdarzenia związane z perforacją jelit ^a	0 (0,0)	95	0 (0,0)	97	ndb
	Zdarzenia związane ze zwężeniem jelit ^a	0 (0,0)	95	0 (0,0)	97	ndb
Zespół toczeniopodobny ^a		0 (0,0)	95	0 (0,0)	97	ndb
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Reakcje w miejscu podania ogółem (reakcja, rumień lub ból)	8 (8,4)	95	3 (3,1)	97	2,88 (0,74; 11,21)
	Reakcja w miejscu podania	4 (4,2)	95	0 (0,0)	97	7,79 (1,08; 56,20)
	Rumień w miejscu podania	3 (3,2)	95	0 (0,0)	97	7,71 (0,79; 75,01)
	Gorączka	2 (2,1)	95	0 (0,0)	97	7,63 (0,47; 122,85)
	Ból w miejscu podania	1 (1,1)	95	3 (3,1)	97	0,33 (0,03; 3,26)
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach - zdarzenia związane z błędnym podaniem leku ^a		0 (0,0)	95	0 (0,0)	97	ndb
Zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu						
Migrena		1 (1,1)	95	0 (0,0)	97	7,55 (0,15; 380,39)

Punkt końcowy	ADA		PLC		OR (95% CI)
	n (%)	N	n (%)	N	
Ostre zapalenie wątroby**	1 (1,1)	95	0 (0,0)	97	7,55 (0,15; 380,39)
Zmęczenie	1 (1,1)	95	0 (0,0)	97	7,55 (0,15; 380,39)
Ból pourazowy	0 (0,0)	95	1 (1,0)	97	0,14 (0,003; 6,96)
Ropień okołozębowy	0 (0,0)	95	1 (1,0)	97	0,14 (0,003; 6,96)
Uraz kończyny	0 (0,0)	95	1 (1,0)	97	0,14 (0,003; 6,96)
Zapalenie stawów kręgosłupa	0 (0,0)	95	1 (1,0)	97	0,14 (0,003; 6,96)
Zdarzenia niepożądane					
Zdarzenia związane z zakażeniami**	28 (29,5)	95	28 (28,9)	97	1,03 (0,55; 1,92)
Zapalenie gardła**	3 (3,2)	95	0 (0,0)	97	7,71 (0,79; 75,01)
Nieżyt nosa**	2 (2,1)	95	2 (2,1)	97	1,02 (0,14; 7,40)
Opryszczka wargowa**	2 (2,1)	95	0 (0,0)	97	7,63 (0,47; 122,85)
Zapalenie migdałków**	1 (1,1)	95	2 (2,1)	97	0,51 (0,05; 5,67)
Zakażenie dróg moczowych**	0 (0,0)	95	1 (1,0)	97	0,14 (0,003; 6,96)
Zakażenie pochwy**	0 (0,0)	95	1 (1,0)	97	0,14 (0,003; 6,96)
Zapalenie pęcherza moczowego**	0 (0,0)	95	0 (0,0)	97	ndb
Reakcje alergiczne (pokrzywka/obrzęk powieki)*	1 (1,1)	95	1 (1,0)	97	1,02 (0,06; 16,57)
Wymioty*	2 (2,1)	95	3 (3,1)	97	0,67 (0,11; 4,13)
Zdarzenia związane z czynnością wątroby	4 (4,2)	95	4 (4,1)	97	1,02 (0,25; 4,21)
Astenia*	3 (3,2)	95	2 (2,1)	97	1,55 (0,25; 9,48)
Zmęczenie*	3 (3,2)	95	0 (0,0)	97	7,71 (0,79; 75,01)
Ból w miejscu podania*	1 (1,1)	95	3 (3,1)	97	0,33 (0,03; 3,26)
Zwiększona aktywność ALT i AspAT $\geq 8xGGN^*$	1 (1,1)	95	0 (0,0)	97	7,55 (0,15; 380,39)
Zwiększona aktywność AspAT $\geq 3xGGN^*$	1 (1,1)	95	0 (0,0)	97	7,55 (0,15; 380,39)
Zwiększona aktywność ALT $\geq 3xGGN^*$	0 (0,0)	95	1 (1,0)	97	0,14 (0,003; 6,96)

ndb – niemożliwe do obliczenia; *dane na podstawie EMA 2012; **w EMA 2012 rozpatrywane jako zdarzenie szczególnego zainteresowania; ^adane na podstawie EMA 2012, rozpatrywane jako zdarzenia szczególnego zainteresowania; [^] w tym chłoniak, rak skóry inny niż czerniak, czerniak, chłoniak T-komórkowy wątrobowo-słedzionowy, białaczka; [#] RD istotnie statystycznie RD (95% CI)=0,06 (0,01; 0,12)

Wyniki przedstawione w powyższej tabeli wskazują, iż nie odnotowano żadnych zgonów zarówno w grupie pacjentów stosujących ADA, jak i w grupie kontrolnej. Znamiennie statystycznie częściej w grupie ADA w porównaniu z grupą PLC raportowano zapalenia nosogardzieli oraz reakcje w miejscu podania. W przypadku pozostałych zdarzeń niepożądanych nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między porównywanymi interwencjami.

W poniższej tabeli zamieszczono wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania ADA z PLC na podstawie badania Haibel 2008, które nie zostały uwzględnione w Tabeli 21. Okres raportowania zdarzeń niepożądanych dla niniejszej analizy bezpieczeństwa wynosił 12 tygodni. Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**.

Tabela 23. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania ADA vs PLC; okres obserwacji: 12 tyg. (Haibel 2008)

Punkt końcowy	ADA		PLC		OR (95% CI)
	n (%)	N	n (%)	N	
Zakażenia dróg oddechowych	15 (68,2)	22	9 (37,5)	24	3,57 (1,05; 12,09)
Zakażenia skóry	12 (54,5)	22	4 (16,7)	24	6,00 (1,54; 23,44)

Wyniki badania Haibel 2008 wskazują, iż znamienne statystycznie częściej raportowano zakażenia dróg oddechowych oraz zakażenia skóry wśród pacjentów otrzymujących ADA w porównaniu z grupą kontrolną.

Wyniki fazy otwartej badania ABILITY-1 i Haibel 2008

Poniżej przedstawiono wyniki analizy bezpieczeństwa z fazy *open-label* badania ABILITY-1 opublikowane na stronie clinicaltrials.gov. W fazie otwartej wszyscy pacjenci otrzymywali ADA, wyniki jednak przedstawiono zbiorczo, bez podziału na ramiona ADA i PLC z fazy zaślepionej; okres raportowania wynosił 156 tyg.

Tabela 24. Długookresowa analiza bezpieczeństwa na podstawie badania ABILITY-1; okres obserwacji 156 tyg., N = 190 (www.clinicaltrials.gov)

Punkt końcowy		ADA
		n (%)
Ciężkie zdarzenia niepożądane		
Ogółem		33 (17,37)
Zaburzenia krążenia		1 (0,53)
Zaburzenia ucha i błędnika - zawroty głowy (ang. <i>vertigo</i>)*		1 (0,53)
Zaburzenia endokrynne - wole		1 (0,53)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zapalenie pęcherzyka żółciowego	1 (0,53)
	Ostre zapalenie wątroby	1 (0,53)
Zaburzenia psychiczne	Samobójstwa	1 (0,53)
	Próby samobójcze	1 (0,53)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel	1 (0,53)
	Zatorowość płucna	1 (0,53)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej - wysypka		1 (0,53)
Procedury chirurgiczne i medyczne – indukcja aborcji		1 (0,53)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie kaletki maziowej	1 (0,53)
	Cellulitis	2 (1,05)
	Gruźlica rozsiana	1 (0,53)
	Zapalenie uchyłków	1 (0,53)
	Torbiel włosowata	1 (0,53)
	Infekcja rany po zabiegu	1 (0,53)
	Zapalenie zatok	1 (0,53)
	Zapalenie migdałków	1 (0,53)
	Infekcja pooperacyjna	1 (0,53)
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Upadek	1 (0,53)
	Przepukliny pooperacyjne	1 (0,53)
	Skaleczenie	1 (0,53)
	Ból proceduralny	1 (0,53)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Występ krążka międzykręgowego	1 (0,53)
	Zespół toczniopodobny	1 (0,53)
	Zapalenie kości i stawów	1 (0,53)
	Periarthritis	1 (0,53)
	Zwapnienie ścięgna	1 (0,53)
Aborcja spontaniczna		1 (0,53)
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy*	2 (1,05)
	Zawroty głowy (ang. <i>dizziness</i>)*	0 (0)

Punkt końcowy		ADA
		n (%)
	Migrena	1 (0,53)
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka	1 (0,53)
	Nudności	1 (0,53)
	Wymioty	1 (0,53)
	Zapalenie jamy ustnej	1 (0,53)
	Zaparcia	1 (0,53)
	Ból brzucha	1 (0,53)
	Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Stan dysplastyczny sutka*
Nadmierne krwawienia miesięczne*		1 (0,53)
Wypadnięcie pochwy		1 (0,53)
Zaburzenia ogólne	Ból w klatce piersiowej	1 (0,53)
	Dreszcze	0 (0)
	Ból w klatce piersiowej niezwiązany z sercem	1 (0,53)
Zaburzenia w obrębie oka	Zwyrodnienie plamki żółtej	1 (0,53)
	Oscillopsia	1 (0,53)
Inne zdarzenia niepożądane (nie włączając ciężkich zdarzeń niepożądanych)		
Ogółem		152 (80,00)
Zaburzenia w obrębie oka – zapalenie spojówek		6 (3,16)
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności	13(6,84)
	Biegunka	18 (9,47)
	Ból brzucha	9 (4,74)
	Zaparcia	2 (1,05)
Zaburzenia ogólne	Astenia	7 (3,68)
	Zmęczenie	14 (7,37)
	Rumień w miejscu podania	6 (3,16%)
	Ból w miejscu podania	2 (1,05)
	Reakcja w miejscu podania	11 (5,79)
	Gorączka	8 (4,21)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie oskrzeli	31 (16,32)
	Zapalenie pęcherza	7 (3,68)
	Nieżyt żołądka i jelit	11 (5,79)
	Grypa	9 (4,74)
	Zapalenie nosogardzieli	52 (27,37)
	Opryszczka	6 (3,16)
	Zapalenie gardła	15 (7,89)
	Katar	9 (4,74)
	Zapalenie zatok	18 (9,47)
	Zapalenie migdałków	9 (4,74)
	Infekcja górnych dróg oddechowych	19 (10,00)
	Infekcja układu moczowego	7 (3,68)
	Infekcja pochwy	6 (3,16)
	Grzybicza infekcja sromu	7 (3,68)

Punkt końcowy		ADA
		n (%)
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Stłuczenie	7 (3,68)
	Upadek	6 (3,16)
Podwyższona aktywność aminotransferazy alaninowej		6 (3,16)
Hipercholesterolemia		6 (3,16)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból stawów	11 (5,79)
	Ból pleców	13 (6,84)
	Zapalenie torebki stawowej	9 (4,74)
	Skurcze mięśni	6 (3,16)
	Bóle mięśni	7 (3,68)
	Zapalenie kręgosłupa	37 (19,47%)
	Spondyloartropatia	8 (4,21)
	Torbiel maziowa	6 (3,16)
	Zapalenie ścięgna	6 (3,16)
Zaburzenia układu nerwowego – ból głowy		19 (10,00)
Zaburzenia psychiczne	Niepokój	11 (5,79)
	Depresja	7 (3,68)
	Bezsenność	9 (4,74)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel	8 (4,21)
	Ból w obrębie jamy ustnej i gardła	9 (4,74)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Swięd	6 (3,16)
	Wysypka	6 (3,16)
Zaburzenia naczyniowe - nadciśnienie		9 (4,74)

W okresie obserwacji wynoszącym 52 tyg. ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 17,37% pacjentów, a inne zdarzenia niepożądane (z wyłączeniem ciężkich) – u 80%. Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane to zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej (m.in. zapalenia kręgosłupa i ból pleców) oraz zakażenia i zarażenia pasożytnicze (m.in. zapalenie nosogardzieli, zapalenie oskrzeli, infekcje górnych dróg oddechowych i zapalenie zatok).

W tabeli 25 przedstawiono wyniki długookresowej analizy bezpieczeństwa ADA na podstawie badania Haibel 2008. Należy zwrócić uwagę, że w zakresie analizy skuteczności wyniki uwzględniają wyłącznie chorych, którzy stosowali ADA przez cały okres badania (do 52 tygodni). Natomiast wyniki analizy bezpieczeństwa obejmują również chorych, którzy przez 12 tygodni stosowali PLC, a następnie ADA.

Tabela 25. Wyniki długookresowej analizy bezpieczeństwa ADA; okres obserwacji 52 tyg. (Haibel 2008)

Punkt końcowy	n (%)	N
Częściowa remisja według kryteriów ASAS	4 (18,2)	22
Ciężkie działania niepożądane		
Ciężkie działania niepożądane ogółem	0 (0,0)	46
Ciężkie zdarzenia niepożądane		
Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	5 (10,9)	46
Mięśniak macicy oraz torbiel jajnika wymagające przeprowadzenia histerektomii	1 (2,2)	46
Hospitalizacja z powodu niepowodzenia leczenia wraz z nasileniem objawów choroby podstawowej	1 (2,2)	46
Laryngotracheoskopia z powodu obrzęku Reinkego*	1 (2,2)	46
Nawracający perlak ucha*	1 (2,2)	46

Zabieg chirurgiczny wrzodu w obrębie przegrody nosowej*	1 (2,2)	46
Zabieg chirurgiczny z powodu zrostów jajowodów	1 (2,2)	46
Zdarzenia niepożądane		
Zdarzenia niepożądane ogółem	45 (97,8)	46

*zdarzenia wystąpiły u tego samego chorego

W czasie 52 tygodni nie raportowano ciężkich działań niepożądanych, natomiast odnotowano w sumie 8 ciężkich zdarzenia niepożądanych, które wystąpiły u 10,9% chorych. Zdarzenia niepożądane zaobserwowano u prawie wszystkich chorych (97,8%).

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Wyniki fazy otwartej badania Haibel 2008 w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa

W ramach badania Haibel 2008, oprócz 12-tygodniowej fazy zaślepionej, przeprowadzono fazę otwartą, w której okres leczenia ADA wynosił 52. tygodnie.

W tabeli 21 i 22 przedstawiono wyniki długookresowej analizy skuteczności i bezpieczeństwa ADA na podstawie badania Haibel 2008. Należy zwrócić uwagę, że w zakresie analizy skuteczności wyniki uwzględniają wyłącznie chorych, którzy stosowali ADA przez cały okres badania (do 52 tygodni). Natomiast wyniki analizy bezpieczeństwa obejmują również chorych, którzy przez 12 tygodni stosowali PLC, a następnie ADA.

Tabela 26. Wyniki długookresowej analizy skuteczności i bezpieczeństwa ADA; okres obserwacji 52 tyg. (Haibel 2008)

Punkt końcowy	n (%)	N
Odpowiedź według kryteriów ASAS40	10 (45,5)	22
Odpowiedź według kryteriów ASAS20	12 (54,5)	22
Odpowiedź według kryteriów BASDAI50	12 (54,5)	22
Częściowa remisja według kryteriów ASAS	4 (18,2)	22
Ciężkie działania niepożądane		
Ciężkie działania niepożądane ogółem	0 (0,0)	46
Ciężkie zdarzenia niepożądane		
Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	5 (10,9)	46
Mięśniak macicy oraz torbiel jajnika wymagające przeprowadzenia histerektomii	1 (2,2)	46
Hospitalizacja z powodu niepowodzenia leczenia wraz z nasileniem objawów choroby podstawowej	1 (2,2)	46
Laryngotracheoskopia z powodu obrzęku Reinkego*	1 (2,2)	46
Nawracający perlak ucha*	1 (2,2)	46
Zabieg chirurgiczny wrzodu w obrębie przegrody nosowej*	1 (2,2)	46
Zabieg chirurgiczny z powodu zrostów jajowodów	1 (2,2)	46
Zdarzenia niepożądane		
Zdarzenia niepożądane ogółem	45 (97,8)	46

*zdarzenia wystąpiły u tego samego chorego

Tabela 27. Wyniki analizy długookresowej w zakresie zmiany wyniku w skali BASDAI i zmiany stężenie CRP; okres obserwacji 52 tyg. (Haibel 2008)

Punkt końcowy	Wartość początkowa, średnia	Wartość końcowa, średnia	Zmiana	N
Zmiana wyniku w skali BASDAI	6,5	3,7	2,8	22

Punkt końcowy	Wartość początkowa, średnia	Wartość końcowa, średnia	Zmiana	N
Zmiana stężenia CRP [mg/l]	6,2	2,6	3,6	22

Po 52-tyg. okresie obserwacji odpowiedź na leczenie według kryteriów ASAS40 odnotowano u 45,5% chorych leczonych ADA, zaś odsetek pacjentów z odpowiedzią według kryteriów ASAS20 oraz BASDAI50 był nieco wyższy i w obu przypadkach wyniósł 54,5%. W tym samym czasie częściową remisję według kryteriów ASAS odnotowano u 18,2% chorych (Tabela 21). W analizowanym okresie obserwacji u pacjentów stosujących ADA odnotowano poprawę wyniku w skali BASDAI w porównaniu z wartością początkową o 2,8 punktu. Należy zaznaczyć, że zmiana wyniku w skali BASDAI o 1 pkt jest istotna klinicznie w przypadku chorych na ZZSK. Średnia wartość dla stężenia CRP u pacjentów leczonych ADA prze 52 tyg. zmniejszyła się o 3,6 mg/l i wyniosła 2,6 mg/ml (wartość prawidłowa tego parametru u osób zdrowych: <3 mg/l) (Tabela 22).

W czasie 52 tygodni nie raportowano ciężkich działań niepożądanych, natomiast odnotowano w sumie 8 ciężkich zdarzenia niepożądanych, które wystąpiły u 10,9% pacjentów. Zdarzenia niepożądane zaobserwowano u prawie wszystkich chorych (97,8%).

Informacje na podstawie okresowego raportu bezpieczeństwa (PSUR)

W ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa Wnioskodawca przedstawił ocenę korzyści i ryzyka stosowania ADA u pacjentów z nr-axSpA na podstawie dostarczonego przez firmę okresowego raportu o bezpieczeństwie (PSUR) obejmującego okres od 1 stycznia 2011 roku do 31 grudnia 2013 roku. Zgodnie z treścią dokumentu, wiarygodność badania **M10-791 (NCT00939003) oceniającego** skuteczność i bezpieczeństwo ADA w leczeniu nr-axSpA może być ograniczona przez niewielką liczbę chorych, przy czym odnotowano istotną statystycznie poprawę w odniesieniu do drugorzędowych punktów końcowych. U chorych na nr-axSpA stwierdzono istotne statystycznie zmniejszenie nasilenia bólu i aktywności choroby oraz poprawę jakości życia i wyników w pracy. Korzyści kliniczne utrzymały się bądź wzmacniały przez 3 lata leczenia ADA. W opracowaniu zwrócono uwagę, że główne zagrożenia związane ze stosowaniem ADA u chorych na nr-axSpA nie różnią się od zagrożeń w pozostałych wskazaniach.

- **zakażenia:** ciężkie zakażenia, w tym zapalenie uchyłków jelit, zakażenia oportunistyczne (np. inwazyjne zakażenie grzybicze, zakażenie pasożytnicze, legionelloza oraz gruźlica), reaktywacja zapalenia wątroby typu B (HBV, ang. *hepatitis B virus*);
- **nowotwory złośliwe:** chłoniaki, chłoniak T-komórkowy wątrobowo-śledzionowy, białaczka, rak skóry inny niż czerniak, czerniak, rak z komórek Merkla;
- **reakcje immunologiczne:** reakcje alergiczne, zespół toczniopodobny, toczeń rumieniowaty układowy, zapalenie naczyń skóry, sarkoidoza;
- **zaburzenia układu sercowo-naczyniowego oraz naczyń:** zawał mięśnia sercowego; zdarzenie mózgowo-naczyniowe, zastoinowa niewydolność serca, zatorowość płucna;
- **zaburzenia układu oddechowego:** śródmiąższowa choroba płuc;
- **zaburzenia żołądka i jelit:** perforacja jelita, zapalenie trzustki;
- **zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:** zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy;
- **zaburzenia układu nerwowego:** zaburzenia demielinizacyjne, w tym stwardnienie rozsiane, zespół Guillaina i Barrégo, zapalenie nerwu wzrokowego;
- **zaburzenia hematologiczne;**
- **zaburzenia wątroby:** zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej niewydolność wątroby oraz inne zaburzenia związane z wątrobą.

Zgodnie z wynikami badania M10-791 produkt leczniczy należy ocenić jako bezpieczny i dobrze tolerowany lek (wyniki do 3 lat leczenia ADA). Biorąc pod uwagę obciążenie chorobą oraz niezaspokojoną potrzebę medyczną w leczeniu osiowej spondyloartropatii u chorych, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na niesteroidowe leki przeciwzapalne lub ich nie tolerują, profil korzyści do ryzyka należy uznać za pozytywny.

Informacje na podstawie dokumentów PRAC

W dokumentach PRAC zwrócono uwagę na:

- możliwość występowania kłębuszkowego zapalenia nerek po zastosowaniu ADA - zalecono, złożenie w ciągu 60 dni szczegółowego raportu dotyczącego wszystkich raportowanych przypadków tego zdarzenia (**PRAC 2016**)
- możliwość występowania drgawek związanych ze stosowaniem ADA - zalecono, złożenie w ciągu 60 dni szczegółowego raportu dotyczącego wszystkich raportowanych przypadków tego zdarzenia (**PRAC 2015**)
- przypadki niedokrwistości autoimmunohemolitycznej oraz niedokrwistości hemolitycznej po zastosowaniu ADA - zalecono, złożenie w ciągu 60 dni szczegółowego raportu dotyczącego wszystkich raportowanych przypadków tych zdarzeń (**PRAC 2015a, PRAC 2016**). Ponadto wskazał, że wcześniejsze doniesienia o przypadkach występowania drgawek nie miały związku z przyjmowaniem ADA (**PRAC 2015a**)
- przypadki wrzodów związanych ze stosowaniem ADA – zlecono złożenie przeglądu w ramach raportu PSUR dotyczącego przypadków spontanicznie występującej lub nasilającej się choroby wrzodowej u chorych stosujących ADA. Wskazano także na występowanie glejaków oraz nowotworów mózgu u chorych poddawanych leczeniu ADA. zalecono, złożenie w ciągu 60 dni szczegółowego raportu dotyczącego przypadków występowania w glejaków oraz innych złośliwych nowotworów mózgu.
- występowanie u chorych stosujących ADA przypadków zapalnego zespołu rekonstrukcji immunologicznej, przypadków pominięcia dawki leku z uwagi na nieprawidłowe działanie urządzeń służących do wstrzykiwania leku oraz zapalenia skórno-mięśniowego – zlecono przygotowanie przeglądu występowania powyższych zdarzeń u chorych stosujących ADA (**PRAC 2013a, PRAC 2013b i PRAC 2012**). Zalecono również, złożenie w ciągu 60 dni szczegółowego raportu dotyczącego przypadków pominięcia dawki leku z uwagi na nieprawidłowe działanie urządzeń i przypadków zapalenia skórno-mięśniowego. Dodatkowo dla zapalenia skórno-mięśniowego komitet zalecił ocenę mechanizmu patofizjologicznego i rozważenie wprowadzenia zmian w ulotce produktu (**PRAC 2013b i 2012**).

Informacje na podstawie ADRReports

W poniższej tabeli przedstawiono dane na temat zdarzeń niepożądanych raportowanych do Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków do maja 2015 r.

Tabela 28. Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych ADA

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	10 173
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	5 218
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	1 637
Zaburzenia układu immunologicznego	1 004
Zaburzenia endokrynologiczne	169
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	1 132
Zaburzenia psychiczne	1 188
Zaburzenia układu nerwowego	4 482
Zaburzenia w obrębie oka	1 149
Zaburzenia ucha i błędnika	388
Zaburzenia serca	2 192
Zaburzenia naczyniowe	1 776
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	4 010
Zaburzenia żołądka i jelit	5 398
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	990
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	4 443

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	5 145
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	1 146
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	500
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	538
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	191
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	8 765
Badania diagnostyczne	3 802
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	2 624
Uwarunkowania społeczne	217
Procedury medyczne i chirurgiczne	1 854

Wśród chorych otrzymujących ADA najczęściej występującymi przypadkami były zdarzenia z kategorii zakażeń i zarażeń pasożytniczych, zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania oraz zaburzeń żołądka i jelit.

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Informacje na podstawie ChPL - częstość występowania zdarzeń/działania niepożądanych

Tabela 29. Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych ADA

Działania niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Zakażenia dróg oddechowych (w tym zakażenia dolnych i górnych dróg oddechowych, zapalenie płuc, zatok, gardła, części nosowej gardła i płuc wywołane przez wirusa opryszczki)	Bardzo często
Zakażenia układowe (w tym posocznica, drożdżycza i grypa), zakażenia jelitowe (w tym wirusowe zapalenie żołądka i jelit), zakażenia skóry i tkanek miękkich (w tym zanokcica, zapalenie tkanki łącznej, liszajec, martwicze zapalenie powięzi i pępka), zakażenia ucha, zakażenia w obrębie jamy ustnej (w tym zakażenie wirusem opryszczki pospolitej, opryszczka wargowa i zakażenia zębów), zakażenia dróg rodnych (w tym zakażenie grzybicze sromu i pochwy), zakażenia dróg moczowych (w tym odmiedniczkowe zapalenie nerek), zakażenia grzybicze, zakażenia stawów	Często
Zakażenia układu nerwowego (w tym wirusowe zapalenie opon mózgowych), zakażenia oportunistyczne i gruźlica (w tym kokcydioidomykoza, histoplazmoza i zakażenie <i>Mycobacterium avium complex</i>), zakażenia bakteryjne, zakażenia oka, zapalenie uchyłków**)	Niezbyt często
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	
Rak skóry z wyjątkiem czerniaka (w tym rak podstawonokomórkowy i rak płaskonabłonkowy), nowotwór łagodny	Często
Chłoniak*, nowotwór narządów litych (w tym rak sutka, rak płuc i rak gruczołu tarczowego), czerniak*	Niezbyt często
Białaczka**	Rzadko
Chłoniak T-komórkowy wątrobowo-śledzionowy**, rak z komórek Merkla (neuroendokrynnny nowotwór złośliwy skóry**)	Nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Leukopenia (w tym neutropenia i agranulocytoza), niedokrwistość	Bardzo często
Leukocytoza, zmniejszenie liczby płytek krwi	Często
Samoistna plamica małopłytkowa	Niezbyt często
Pancytopenia	Rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego	
Nadwrażliwość, alergie (w tym alergia sezonowa)	Często
Sarkoidoza**, zapalenie naczyń	Niezbyt często
Anafilaksja**	Rzadko
Zaburzenia endokrynologiczne	
n/d	

Działania niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Zwiększenie stężenia lipidów	Bardzo często
Hipokaliemia, zwiększenie stężenia kwasu moczowego, nieprawidłowe stężenie sodu we krwi, hipokalcemia, hiperglikemia, hipofosfatemia, odwodnienie	Często
Zaburzenia psychiczne	
Zmiany nastroju (w tym depresja), niepokój, bezsenność	Często
Zaburzenia układu nerwowego	
Bóle głowy	Bardzo często
Parestezje (w tym niedoczulica), migrena, ucisk korzenia nerwowego	Często
Udar mózgu**, drżenia mięśniowe, neuropatia	Niezbyt często
Stwardnienie rozsiane, zaburzenia demielinizacyjne (np. zapalenie nerwu wzrokowego, zespół Guillaina-Barrégo**)	Rzadko
Zaburzenia oka	
Pogorszenie widzenia, zapalenie spojówek, zapalenie powiek, obrzęk oka	Często
Podwójne widzenie	Niezbyt często
Zaburzenia ucha i błędnika	
Zawroty głowy	Często
Głuchota, szumy uszne	Niezbyt często
Zaburzenia serca	
Tachykardia	Często
Zawał mięśnia sercowego*, zaburzenia rytmu serca, zastoinowa niewydolność serca	Niezbyt często
Zatrzymanie akcji serca	Rzadko
Zaburzenia naczyniowe	
Nadciśnienie tętnicze, zaczerwienienie skóry z uczuciem gorąca, krwiak	Często
Tętniak aorty, zwężenie naczyń tętniczych, zakrzepowe zapalenie żył	Niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Astma, duszność, kaszel	Często
Zator tętnicy płucnej**, śródmiąższowa choroba płuc, przewlekła obturacyjna choroba płuc, zapalenie płuc, wysięk opłucnowy**	Niezbyt często
Zwłóknienie płuc**	Rzadko
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bóle brzucha, nudności i wymioty	Bardzo często
Krwotok z przewodu pokarmowego, dyspepsja, choroba refluksowa przełyku, zespół suchości (w tym suchość oczu i jamy ustnej)	Często
Zapalenie trzustki, utrudnienie połykania, obrzęk twarzy	Niezbyt często
Perforacja jelita**	Rzadko
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych	Bardzo często
Zapalenie pęcherzyka żółciowego i kamica żółciowa, stłuszczenie wątroby, zwiększenie stężenia bilirubiny	Niezbyt często
Zapalenie wątroby, reaktywacja zapalenia wątroby typu B**, autoimmunologiczne zapalenie wątroby**	Rzadko
Niewydolność wątroby**	Nieznana
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Wysypka (w tym złuszczająca się wysypka)	Bardzo często
Pogorszenie się lub wystąpienie łuszczycy (łuszczycza krostkowa dłoni i stóp**), pokrzywka, siniaczenie (w tym plamica), zapalenie skóry (w tym wyprysk), łamliwość paznokci, nadmierne pocenie się, łysienie**, świąd	Często
Poty nocne, blizna	Niezbyt często
Rumień wielopostaciowy**, zespół Stevensa-Johnsona**, obrzęk naczynioruchowy**, zapalenie naczyń skóry**	Rzadko
Nasilenie objawów zapalenia skórno-mięśniowego**	Nieznana

Działania niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Bóle mięśniowo-szkieletowe	Bardzo często
Skurcze mięśni (w tym zwiększone stężenie kinazy kreatynowej we krwi)	Często
Rabdomioliza, toczeń rumieniowaty układowy	Niezbyt często
Zespół toczniopodobny**	Rzadko
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Zaburzenia czynności nerek, krwiomocz	Często
Oddawanie moczu w nocy	Niezbyt często
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Zaburzenia erekcji	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Odczyn w miejscu wstrzyknięcia (w tym rumień w miejscu wstrzyknięcia)	Bardzo często
Bóle w klatce piersiowej, obrzęki, gorączka**	Często
Zapalenie	Niezbyt często
Badania diagnostyczne	
Zaburzenia krzepnięcia krwi i krwawienia (w tym wydłużenie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji), dodatni test w kierunku autoprzeciwciał (w tym przeciwciał przeciw dwuniciowemu DNA), zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi	Często
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	
Zaburzenia gojenia	Często

Bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$)

* w tym na podstawie badań kontynuacyjnych metodą otwartej próby

** w tym dane z doniesień spontanicznych

Informacje na podstawie ChPL - specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zakażenia

Pacjenci otrzymujący leki z grupy antagonistów TNF są bardziej podatni na poważne zakażenia. Zaburzenie czynności płuc może zwiększyć ryzyko rozwijania się zakażeń. Pacjentów należy wobec tego poddawać dokładnym badaniom kontrolnym w celu wykluczenia ewentualnych zakażeń, w tym gruźlicy przed, podczas i po leczeniu produktem Humira. Eliminacja adalimumabu z ustroju może trwać nawet 4 miesiące i w tym okresie należy kontynuować badania kontrolne. Leczenia produktem Humira nie wolno rozpoczynać u pacjentów z czynnym zakażeniem, w tym z przewlekłymi lub miejscowymi zakażeniami, do czasu opanowania zakażenia. U pacjentów narażonych na gruźlicę i pacjentów, którzy podróżowali w rejonach o wysokim ryzyku zachorowania na gruźlicę lub występujących endemicznie grzybic, takich jak histoplazmoza, kokcydiodomykoza lub blastomykoza, przed rozpoczęciem terapii należy rozważyć oczekiwane korzyści i możliwe zagrożenia związane z leczeniem produktem Humira. Pacjentów, u których w czasie leczenia produktem Humira wystąpi nowe zakażenie należy poddać dokładnym badaniom kontrolnym i wykonać badania diagnostyczne w pełnym zakresie. Jeśli u pacjenta wystąpi nowe poważne zakażenie lub posocznica, należy zastosować odpowiednie leczenie przeciwbakteryjne lub przeciwgrzybicze, a podawanie produktu Humira należy wstrzymać do czasu opanowania zakażenia. Lekarze powinni zachować ostrożność rozważając użycie produktu Humira u pacjentów z nawracającymi zakażeniami w wywiadzie lub ze schorzeniami, które mogą zwiększać skłonność do zakażeń, w tym zastosowanie w skojarzeniu leków immunosupresyjnych.

Poważne zakażenia

U pacjentów otrzymujących produkt Humira zgłaszano poważne zakażenia, w tym posocznice spowodowaną zakażeniem bakteryjnym, zakażeniem wywołanym przez prątki, inwazyjnym zakażeniem grzybiczym, pasożytniczym, wirusowym, a także inne oportunistyczne zakażenia, takie jak listerioza, legionelloza i zakażenie Pneumocystis. Do innych poważnych zakażeń obserwowanych w badaniach klinicznych zalicza się zapalenie płuc, odmiedniczkowe zapalenie nerek, infekcyjne zapalenie stawów oraz posocznice. Informowano o hospitalizacji lub zgonach w związku z zakażeniami.

Gruźlica

U pacjentów otrzymujących produkt Humira informowano o gruźlicy, w tym jej reaktywacji i nowych zachorowaniach na gruźlicę. Były to doniesienia o przypadkach gruźlicy płucnej i pozapłucnej (tzn. rozsianej). Przed rozpoczęciem leczenia produktem Humira wszystkich pacjentów należy poddać badaniom w celu

wykluczenia zarówno czynnej jak i nieczynnej („utajonej”) gruźlicy. Badanie powinno objąć szczegółową, dokonaną przez lekarza ocenę wywiadu dotyczącego wcześniej przebytej przez pacjenta gruźlicy lub możliwości wcześniejszego narażenia na kontakt z osobami chorymi na czynną gruźlicę oraz stosowanego wcześniej i (lub) obecnie leczenia immunosupresyjnego. U wszystkich pacjentów należy przeprowadzić odpowiednie badania przesiewowe (tzn. skórny odczyn tuberkulinowy i badanie radiologiczne klatki piersiowej) (można postępować zgodnie z lokalnymi zaleceniami). Zaleca się odnotowanie tych badań i ich wyników w karcie informacyjnej dla pacjenta. Lekarze powinni pamiętać o ryzyku fałszywie ujemnych skórnych odczynów tuberkulinowych, zwłaszcza u ciężko chorych pacjentów lub pacjentów z upośledzeniem odporności. W przypadku rozpoznania czynnej gruźlicy nie wolno rozpoczynać leczenia produktem Humira. We wszystkich opisanych poniżej sytuacjach należy dokładnie rozważyć korzyści i ryzyko związane z leczeniem. W przypadku podejrzenia utajonej gruźlicy, należy skonsultować się z lekarzem będącym specjalistą w leczeniu gruźlicy. W przypadku rozpoznania utajonej gruźlicy, przed rozpoczęciem podawania produktu Humira, należy rozpocząć profilaktyczne leczenie przeciwgruźlicze, zgodnie z lokalnymi zaleceniami. Zastosowanie profilaktycznego leczenia przeciwgruźliczego, przed rozpoczęciem stosowania produktu Humira, należy również rozważyć u pacjentów z kilkoma lub z istotnymi czynnikami ryzyka i ujemnym wynikiem badania w kierunku gruźlicy oraz u pacjentów z utajoną lub czynną gruźlicą w przeszłości, u których nie można potwierdzić zastosowania odpowiedniego leczenia. Mimo zastosowania profilaktycznego leczenia przeciwgruźliczego, wśród pacjentów leczonych produktem Humira wystąpiły przypadki reaktywacji gruźlicy. U niektórych pacjentów wcześniej z powodzeniem leczonych z powodu czynnej gruźlicy, w czasie stosowania produktu Humira ponownie rozwinęła się gruźlica. Pacjentów należy poinstruować, aby zgłaszali się do lekarza w przypadku pojawienia się objawów przedmiotowych/podmiotowych wskazujących na wystąpienie gruźlicy (np. uporczywy kaszel, wyniszczenie/utrata masy ciała, stan podgorączkowy, apatia) w czasie leczenia produktem Humira lub po jego zakończeniu.

Inne zakażenia oportunistyczne

U pacjentów otrzymujących produkt Humira obserwowano zakażenia oportunistyczne, w tym grzybicze zakażenia inwazyjne. Zakażenia te nie zawsze rozpoznawano u pacjentów otrzymujących leki z grupy antagonistów TNF, co powodowało opóźnienia w zastosowaniu odpowiedniego leczenia, niekiedy prowadzące do zgonów. U pacjentów, u których wystąpią takie objawy przedmiotowe i podmiotowe, jak gorączka, złe samopoczucie, utrata masy ciała, poty, kaszel, duszność oraz (lub) nacieki w płucach lub inna poważna choroba ogólnoustrojowa z współistniejącym wstrząsem lub bez wstrząsu, należy podejrzewać grzybicze zakażenie inwazyjne oraz natychmiast przerwać podawanie produktu Humira. U tych pacjentów rozpoznanie oraz zastosowanie empirycznej terapii przeciwgrzybiczej należy ustalić w porozumieniu z lekarzem specjalizującym się w leczeniu pacjentów z inwazyjnymi zakażeniami grzybiczymi.

Reaktywacja zapalenia wątroby typu B

U pacjentów, przewlekłych nosicieli HBV (tzn. takich, u których wykryto antygen powierzchniowy HBV), otrzymujących antagonistę TNF w tym produkt Humira, wystąpiła reaktywacja zapalenia wątroby typu B. W niektórych przypadkach doszło do zgonu. Przed rozpoczęciem leczenia produktem Humira, u pacjentów należy wykonać badania w kierunku zakażenia HBV. U pacjentów z dodatnim wynikiem badania w kierunku zakażenia HBV, zaleca się konsultację u lekarza specjalisty w leczeniu zapalenia wątroby typu B. Nosiciele HBV, którzy wymagają leczenia produktem Humira, przez cały okres terapii i przez kilka miesięcy po jej zakończeniu należy dokładnie monitorować w kierunku objawów podmiotowych i przedmiotowych czynnego zakażenia HBV. Brak wystarczających informacji uzyskanych podczas leczenia pacjentów będących nosicielami HBV lekami przeciwwirusowymi w połączeniu z antagonistami TNF w celu zapobiegania reaktywacji HBV. U pacjentów, u których wystąpi reaktywacja HBV należy zaprzestać podawania produktu Humira i rozpocząć stosowanie skutecznego leczenia przeciwwirusowego oraz właściwego leczenia podtrzymującego.

Zaburzenia neurologiczne

Stosowanie antagonistów TNF, w tym produktu Humira, w rzadkich przypadkach wiązano z wystąpieniem lub zaostrzeniem objawów klinicznych i (lub) radiologicznych chorób demielinizacyjnych ośrodkowego układu nerwowego, w tym stwardnienia rozsianego, zapalenia nerwu wzrokowego i obwodowych chorób demielinizacyjnych, w tym zespołu Guillaina-Barrégo. Należy zachować ostrożność rozważając zastosowanie produktu Humira u pacjentów z zaburzeniami demielinizacyjnymi ośrodkowego lub obwodowego układu nerwowego, które występowały wcześniej lub niedawno się ujawniły.

Reakcje alergiczne

Ciężkie reakcje alergiczne związane z przyjmowaniem produktu Humira rzadko obserwowano w badaniach klinicznych. Podczas badań klinicznych, niezbyt często obserwowano nieciężkie reakcje alergiczne związane z przyjmowaniem produktu Humira. Informowano o ciężkich reakcjach alergicznych, w tym anafilaksji, po podaniu

produktu Humira. W przypadku wystąpienia reakcji anafilaktycznej lub innej ciężkiej reakcji alergicznej, należy natychmiast przerwać podawanie produktu Humira i rozpocząć właściwe leczenie.

Działanie immunosupresyjne

W badaniu 64 pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych produktem Humira nie stwierdzono działania hamującego reakcje nadwrażliwości typu późnego, obniżenia stężenia immunoglobulin lub zmian w liczbie efektorowych komórek T, B, NK, monocytów/makrofagów oraz granulocytów obojętnochłonnych.

Nowotwory złośliwe i zaburzenia limfoproliferacyjne

W kontrolowanej części badań klinicznych leków z grupy antagonistów TNF, zaobserwowano więcej przypadków nowotworów złośliwych, w tym chłoniaka u pacjentów otrzymujących lek z grupy antagonistów TNF w porównaniu do pacjentów z grupy kontrolnej. Jednakże przypadki te występowały rzadko. Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłoszono przypadki białaczki u pacjentów leczonych lekami z grupy antagonistów TNF. Ryzyko wystąpienia chłoniaka i białaczki jest większe u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów z długotrwałym wysoce aktywnym procesem zapalnym, co komplikuje ocenę ryzyka. Przy obecnym stanie wiedzy nie można wykluczyć możliwości ryzyka wystąpienia chłoniaków, białaczki i innych nowotworów złośliwych u pacjentów leczonych produktem z grupy antagonistów TNF. Po wprowadzeniu do obrotu odnotowano, wśród dzieci oraz młodzieży i młodych dorosłych (w wieku do 22 lat), których leczono lekami z grupy antagonistów TNF (rozpoczęcie leczenia \leq 18. roku życia), w tym adalimumabem, nowotwory złośliwe, w niektórych przypadkach powodujące zgon. Około połowę przypadków stanowiły chłoniaki. W pozostałych przypadkach były to rozmaite nowotwory złośliwe, w tym rzadkie nowotwory złośliwe zazwyczaj związane z immunosupresją. Nie można wykluczyć ryzyka rozwoju nowotworów złośliwych u dzieci i młodzieży leczonych lekami z grupy antagonistów TNF. Po wprowadzeniu produktu do obrotu stwierdzono rzadkie przypadki nieziarniczego chłoniaka Tkomórkowego wątrobowo-śledzionowego u pacjentów leczonych adalimumabem. Ten rzadki typ chłoniaka T-komórkowego ma bardzo agresywny przebieg i zazwyczaj powoduje zgon. Niektóre z opisanych chłoniaków T-komórkowych wątrobowo-śledzionowych podczas stosowania produktu Humira wystąpiły u młodych mężczyzn leczonych równocześnie azatiopryną lub 6-merkaptopuryną z powodu choroby zapalnej jelita. Należy dokładnie rozważyć potencjalne ryzyko związane z jednoczesnym stosowaniem azatiopryny lub 6-merkaptopuryny i produktu Humira. Nie można wykluczyć ryzyka rozwinięcia się chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego u pacjentów leczonych produktem Humira. Nie przeprowadzono badań z udziałem pacjentów z nowotworem złośliwym w wywiadzie lub pacjentów, u których kontynuowano leczenie produktem Humira po wystąpieniu nowotworu złośliwego. Z tego względu należy zachować szczególną ostrożność rozważając zastosowanie produktu Humira u tych pacjentów. Wszystkich pacjentów, a w szczególności pacjentów z intensywnym leczeniem immunosupresyjnym w wywiadzie lub pacjentów z łuszczycą leczonych w przeszłości metodą PUVA, należy poddać badaniu na obecność raka skóry niebędącego czerniakiem przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia produktem Humira. U pacjentów leczonych antagonistami TNF, w tym adalimumabem, informowano również o czerniaku i raku z komórek Merkla. W rozpoznawczym badaniu klinicznym oceniającym stosowanie infliksymabu – innego antagonisty TNF, u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, informowano o większej liczbie nowotworów złośliwych, głównie płuc lub głowy i szyi, u pacjentów leczonych infliksymabem w porównaniu do pacjentów z grupy kontrolnej. Wszyscy pacjenci byli nałogowymi palaczami. Należy zatem zachować ostrożność podczas stosowania jakiegokolwiek antagonisty TNF u pacjentów z POChP oraz u pacjentów – nałogowych palaczy, u których ryzyko wystąpienia nowotworu złośliwego jest zwiększone. Na podstawie dostępnych obecnie danych nie można stwierdzić, czy leczenie adalimumabem zwiększa ryzyko rozwinięcia się dysplazji lub raka jelita grubego. Wszystkich pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i ze zwiększonym ryzykiem dysplazji lub raka jelita grubego (na przykład, pacjentów z długotrwałym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego lub pierwotnym stwardniającym zapaleniem dróg żółciowych) lub pacjentów z dysplazją lub rakiem jelita grubego w przeszłości, przed leczeniem i przez cały okres choroby należy poddawać w regularnych odstępach czasu badaniom w kierunku dysplazji. Taka ocena powinna obejmować kolonoskopię oraz wykonanie biopsji zgodnie z zaleceniami obowiązującymi w danym kraju.

Reakcje hematologiczne

W rzadkich przypadkach informowano o pancytopenii, w tym niedokrwistości aplastycznej w związku ze stosowaniem antagonistów TNF. Podczas stosowania produktu Humira zgłaszano zdarzenia niepożądane ze strony układu hematologicznego, w tym istotny z medycznego punktu widzenia niedobór krwinek (np. trombocytopenia, leukopenia). Wszystkim pacjentom stosującym produkt Humira należy zalecić, aby natychmiast zgłaszali się do lekarza w przypadku pojawienia się objawów przedmiotowych i podmiotowych wskazujących na skazy krwotoczne (np. utrzymująca się gorączka, wylewy podskórne, krwawienie, bladeść). Należy rozważyć zaprzestanie leczenia produktem Humira u pacjentów z potwierdzonymi, istotnymi zaburzeniami hematologicznymi.

Szczepienia

Podobne reakcje przeciwciał na standardową 23-walentną szczepionkę przeciw pneumokokowemu zapaleniu płuc oraz triwalentną szczepionkę przeciw grypie zaobserwowano w badaniu przeprowadzonym u 226 dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, których leczono adalimumabem lub placebo. Brak jest informacji odnośnie wtórnego przenoszenia zakażenia przez żywe szczepionki u pacjentów otrzymujących produkt Humira. Zaleca się, aby u dzieci, jeśli to możliwe, przed rozpoczęciem leczenia produktem Humira przeprowadzono wszystkie szczepienia zgodnie z obowiązującym kalendarzem szczepień. Pacjenci leczeni produktem Humira mogą jednocześnie otrzymywać szczepionki, z wyjątkiem szczepionek żywych. U niemowląt narażonych na adalimumab w okresie życia płodowego nie zaleca się podawania żywych szczepionek przez okres 5 miesięcy od przyjęcia przez matkę ostatniej dawki adalimumabu w okresie ciąży.

Zastoinowa niewydolność serca

W badaniu klinicznym innego antagonisty TNF zaobserwowano nasilenie zastoinowej niewydolności serca i zwiększoną śmiertelność w wyniku zastoinowej niewydolności serca. U pacjentów otrzymujących produkt Humira informowano również o przypadkach pogorszenia zastoinowej niewydolności serca. Należy zachować ostrożność stosując produkt Humira u pacjentów z łagodną niewydolnością serca (klasa I/II wg NYHA). Humira jest przeciwwskazana w umiarkowanej i ciężkiej niewydolności serca. Należy przerwać leczenie produktem Humira u pacjentów, u których pojawiły się nowe objawy zastoinowej niewydolności serca lub wystąpiło pogorszenie istniejących objawów.

Zjawiska autoimmunizacyjne

Leczenie produktem Humira może powodować powstawanie autoprzeciwciał. Nie wiadomo jaki może być wpływ długookresowego leczenia produktem Humira na rozwój chorób autoimmunologicznych. Jeśli po leczeniu produktem Humira u pacjenta wystąpią objawy wskazujące na zespół toczeniopodobny i oznaczenie przeciwciał przeciw dwuniciowemu DNA jest dodatnie, nie należy kontynuować leczenia produktem Humira. Równoczesne podawanie biologicznych DMARDs lub antagonistów TNF. Poważne zakażenia obserwowano podczas badań klinicznych, w których podawano równocześnie anakinrę i etanercept, będący innym antagonistą TNF, bez dodatkowych korzyści w porównaniu do stosowania wyłącznie etanerceptu. Ze względu na charakter zdarzeń niepożądanych obserwowanych podczas leczenia skojarzonego etanerceptem i anakinrą, podobne działanie toksyczne może wystąpić w wyniku stosowania anakinry w połączeniu z innymi antagonistami TNF. Nie zaleca się zatem stosowania adalimumabu w skojarzeniu z anakinrą. Nie zaleca się równoczesnego podawania adalimumabu z innymi biologicznymi DMARDs (np. anakinra i abatacept) lub innymi antagonistami TNF ze względu na możliwość zwiększonego ryzyka zakażeń, w tym ciężkich zakażeń i innych potencjalnych interakcji farmakologicznych.

Operacje chirurgiczne

Doświadczenie dotyczące bezpieczeństwa zabiegów chirurgicznych u pacjentów leczonych produktem Humira jest ograniczone. W razie planowania zabiegu chirurgicznego należy uwzględnić długi okres półtrwania adalimumabu. Pacjenta, który wymaga zabiegu chirurgicznego w okresie leczenia produktem Humira należy poddać dokładnej obserwacji w celu wykluczenia obecności zakażenia oraz podjąć odpowiednie postępowanie. Doświadczenie dotyczące bezpieczeństwa wykonywania artroplastyki u pacjentów otrzymujących produkt Humira jest ograniczone.

Niedrożność jelita cienkiego

Brak odpowiedzi na leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna może wskazywać na obecność trwałego, zwłókniałego zwężenia, które może wymagać leczenia chirurgicznego. Dostępne dane wskazują, że produkt Humira nie pogarsza zwężeń, ani ich nie powoduje.

Pacjenci w podeszłym wieku

Częstość występowania poważnych zakażeń u leczonych produktem Humira pacjentów powyżej 65 rż. (3,6%) była większa, niż u pacjentów poniżej 65 rż. (1,4%). Niektóre z zakażeń powodowały zgon. Podczas leczenia pacjentów w podeszłym wieku należy zwrócić szczególną uwagę na ryzyko zakażenia.

[Doniesienia dotyczące bezpieczeństwa ze stron URPL, FDA i EMA](#)

Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych (URPL)

Na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych zidentyfikowano dokument dotyczący bezpieczeństwa zastosowania adalimumabu (produktu Humira) z lipca 2008 roku. Producent informuje w nim, iż od czasu wprowadzenia produktu do obrotu w grudniu 2002 roku u pacjentów stosujących produkt Humira zgłoszono trzy przypadki chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego (ang. hepatosplenic T-cell lymphoma –

HSTCL), który jest rzadką postacią chłoniaka nieziarniczego o wysokim stopniu złośliwości i niekorzystnym rokowaniu. Dwóch spośród tych pacjentów to młodzi mężczyźni, którzy otrzymywali również analogi puryny z powodu choroby zapalnej jelit. Nie można jednak wykluczyć ryzyka rozwinięcia się chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego u pacjentów leczonych produktem Humira. W związku z powyższym, u pacjentów otrzymujących lek Humira należy brać pod uwagę rozpoznanie chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego w razie wystąpienia objawów chłoniaków i/lub hepatosplenomegalii zarówno z uogólnionym powiększeniem obwodowych węzłów chłonnych lub istotną limfocytosą w krwi obwodowej, jak i bez powyższych objawów.

European Medicines Agency (EMA)

W badaniach najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi podczas stosowania leku Humira (zgłaszanymi u więcej niż 1 na 10 pacjentów) były infekcje dróg oddechowych, leukopenia, anemia, podwyższony poziom lipidów w krwi, ból głowy, ból brzucha, nudności i wymioty, wysypka, ból mięśniowo-szkieletowy, reakcje w miejscu iniekcji i podniesiony poziom enzymów wątrobowych. Produkt Humira nie powinien być stosowany u pacjentów z nadwrażliwością na adalimumab lub jakkolwiek z substancji pomocniczych. Lek nie powinien być również stosowany u pacjentów z aktywną gruźlicą, innymi ciężkimi infekcjami lub umiarkowanym do ciężkiego zawałem serca.

Food and Drug Administration (FDA)

Amerykańska agencja Food and Drug Administration w listopadzie 2009 roku donosiła, iż u dzieci, młodzieży i młodych dorosłych leczonych czynnikami blokującymi aktywność TNF, do których należy produkt Humira, odnotowano nowotwory złośliwe, w niektórych przypadkach śmiertelne. Około połowę z tych przypadków stanowiły chłoniaki, w tym ziarnicze i nieziarnicze. Pozostałe przypadki stanowiły inne nowotwory i obejmowały rzadkie typy związane z immunosupresją i nowotwory nieobserwowane zazwyczaj u dzieci i młodzieży. Nowotwory wystąpiły po medianie 30 miesięcy terapii (zakres: 1-84 miesiące). Większość pacjentów otrzymywała jednocześnie immunosupresanty.

W maju 2012 amerykańska agencja dodała do zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem leku Humira niewydolność wątroby, sarkoidozę, choroby demielinizacyjne (np. zapalenie nerwu wzrokowego, zespół Guillain-Barré), udar mózgu, zatorowość płucną, łysienie oraz zakrzepicę żył głębokich.

W maju 2013 amerykańska agencja donosiła o odnotowaniu przypadków reaktywacji gruźlicy i wykrycia początków zakażeń gruźlicą u pacjentów stosujących lek Humira, w tym pacjentów którzy wcześniej zostali poddani leczeniu utajonej lub czynnej gruźlicy. Raport uwzględniał przypadki płucnej i pozapłucnej gruźlicy. W przypadku nadwrażliwości po podaniu leku Humira odnotowano reakcje anafilaktyczne i obrzęk naczynioruchowy. Do zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem leku Humira dodano jako zaburzenie ogólne gorączkę, nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy): rak z komórek Merkela (rak neuroendokryny skóry). Produkt Humira nie powinien być stosowany jednocześnie z innymi lekami biologicznymi (np. anakinra, abatacept), czy też innymi blokerami TNF- α . Należy zachować ostrożność przy podawaniu preparatu Humira kobietom karmiącym piersią oraz dokładnie rozważyć potencjalne ryzyko i korzyści przed rozpoczęciem leczenia lekiem Humira pacjentów ze zdiagnozowanym nowotworem złośliwym.

W maju 2014 amerykańska agencja dodała do zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem leku Humira zaburzenia czynności wątroby i dróg żółciowych – zapalenie wątroby.

4.3. Komentarz Agencji

W wyniku wyszukiwania badań wtórnych zidentyfikowano 3 przeglądy systematyczne:

- **Callhoff 2015**

Cel: Porównanie skuteczności anty-TNF (adalimumabu, certolizumabu, etanerceptu, infliksymbu i golimumabu) względem placebo u chorych na nr-axSpA oraz u chorych na ZZSK

Metodyka: W ramach przeglądu przeszukano bazy PubMed oraz Web of Knowledge. Wyszukiwanie przeprowadzono 20 czerwca 2013 roku. Aktualizacja wyszukiwania została wykonana 10 grudnia 2013 roku. Do przeglądu włączono łącznie 20 publikacji, w tym 15 dla populacji chorych na ZZSK, 4 publikacje dotyczące chorych na nr-axSpA oraz 1 publikację przedstawiającą wyniki dla obu analizowanych w ramach przeglądu populacji chorych. Wśród badań dla populacji chorych na nr-axSpA, do przeglądu włączono 2 badania oceniające skuteczność ADA względem PLC

Wyniki i wnioski: W badaniu ABILITY-1 oraz w badaniu Haibel 2008 wykazano istotną statystycznie przewagę ADA względem PLC w odniesieniu do średniej zmiany wyniku w skali BASDAI. W badaniu Haibel 2008 wykazano istotną statystycznie przewagę ADA względem PLC w odniesieniu do średniej zmiany wyniku w skali BASFI. W badaniu ABILITY-1 różnica między grupami dla tego punktu końcowego nie była

istotna statystycznie. W badaniu ABILITY-1 oraz w badaniu Haibel 2008 wykazano istotną statystycznie przewagę ADA względem PLC w odniesieniu do częstości występowania odpowiedzi na leczenie według kryteriów ASAS40.

- **De La Mata 2011**

Cel: Ocena skuteczności opcji terapeutycznych stosowanych u chorych na SpA nieodróżnicowaną (oraz SpA osiową)

Metodyka: W ramach przeglądu przeszukano następujące bazy danych: Medline (od 1961 roku do lipca 2009), Embase (od 1961 roku do lipca 2009) oraz Cochrane Library – baza CENTRAL (do lipca 2009 roku). Wykonano także uzupełniające wyszukiwanie ręczne dla referencji z włączonych badań oraz danych dostarczonych przez ekspertów. Do przeglądu włączono łącznie 9 publikacji, w tym 7 dla populacji chorych na SpA nieodróżnicowaną (główny przegląd) i 2 publikacje dotyczące chorych na nr-axSpA (dodatkowe wyszukiwanie). Wśród badań dla populacji chorych na nr-axSpA, do przeglądu włączono 1 badanie oceniające skuteczność ADA względem PLC.

Wyniki i wnioski: W badaniu Haibel 2008 po 12. tygodniach odpowiedź na leczenie według kryteriów ASAS40 występowała istotnie statystycznie częściej w grupie stosującej ADA względem chorych otrzymujących PLC (odpowiednio 54% vs 12% chorych) – efekt ten utrzymywał się przez 12 miesięcy leczenia u wszystkich chorych stosujących ADA (również u chorych otrzymujących PLC, którzy zostali przeniesieni do grupy ADA). W badaniu Haibel 2008 w grupie ADA wykazano istotną statystycznie poprawę częstości występowania odpowiedzi według kryteriów ASAS20, wyniku w skali BASDAI oraz w skali BASFI, poprawę oceny aktywności choroby według chorego i badacza, poprawę wartości stężenia CRP, a także poprawę wyniku dotyczącego bólu ogółem oraz bólu nocnego. Remisja częściowa wystąpiła u 55% chorych w badaniu Haibel 2008 (wynik ogółem). Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami w odniesieniu do wyniku w skalach BASMI, MASES (Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score), a także w odniesieniu do liczby obrzękniętych stawów i jakości życia w skalach SF-36 oraz EQ-5D. W badaniu Haibel 2008 nie odnotowano występowania zdarzeń niepożądanych o ciężkim stopniu nasilenia, związanych ze stosowaniem ADA.

- **Corbett 2016**

Cel: Określenie skuteczności klinicznej, bezpieczeństwa i efektywności kosztowej dla ADA, CERT, ETA, GOL i INF w ich zarejestrowanych wskazaniach, w leczeniu ciężkiej, aktywnej postaci ZZSK lub ciężkiej nr-axSpA z obiektywnymi oznakami zapalenia.

Metodyka: Do systematycznego przeglądu skuteczności klinicznej włączono badania z randomizacją (RCT) wraz z rozszerzeniami *open-label*. Dane na temat zdarzeń niepożądanych były poszukiwane w dotychczasowych przeglądach odnoszących się do stosowania przeciwciał anti-TNF w jakiegokolwiek chorobie oraz innych odpowiednio dużych badaniach. W celu zbadania naturalnego przebiegu choroby, długoterminowej skuteczności, regularności przyjmowanego leczenia (ang. *adherence*) i skuteczności poszczególnych sekwencji leczenia, do przeglądu kwalifikowano opublikowane analizy oparte na dużych i długoterminowych zbiorach danych (dane rejestrowe). Badania zakwalifikowane dotyczyły dorosłych z ciężką, aktywną postacią ZZSK lub nr-axSpA z obiektywnymi oznakami zapalenia. Rozważane leczenie to adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliksymab lub którykolwiek lek z ich biopodobnych. Komparatorami były konwencjonalne metody leczenia (z lub bez placebo) oraz alternatywne inhibitory TNF-alfa. Przeszukano 15 baz danych w lipcu 2014 r. Dane kliniczne z badań RCT zostały zsyntetyzowane z wykorzystaniem metaanalizy sieciowej z zastosowaniem metod bayesowskich.

Wyniki i wnioski: Korzyści z zastosowania inhibitorów TNF w terapii nr-AxSpA są klinicznie i statystycznie istotne w zakresie poprawy sprawności pacjentów i redukcji aktywności choroby. Badania *open-label* wskazują na wysoki odsetek pacjentów utrzymujących odpowiedź na leczenie inhibitorami TNF-alfa.

Wniosek końcowy z AKL Wnioskodawcy:

„Analiza skuteczności adalimumabu w porównaniu z certolizumabem pegol oraz etanerceptem wykazała, że korzyści uzyskane ze stosowania tych leków u chorych na nr-axSpA są porównywalne. Natomiast w porównaniu z BSC w większości punktów końcowych wykazano istotną statystycznie (a także w części punktów istotną klinicznie) przewagę adalimumabu. Analiza profilu bezpieczeństwa adalimumabu i etanerceptu również wykazała brak istotnych statystycznie różnic między ocenianymi lekami. Z kolei na podstawie dodatkowej oceny bezpieczeństwa dla adalimumabu i certolizumabu pegol, można wnioskować o zbliżonych profilach bezpieczeństwa obu leków. W przypadku porównania z BSC profil bezpieczeństwa ADA i BSC należy uznać za zbliżony (...).”

Komentarz analityka AOTMiT:

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 4 pierwotne badania z randomizacją, w tym 2 badania porównujące ADA z PLC (opisane w publikacjach van der Heijde 2016, Sieper 2013, Haibel 2008), 1 badanie porównujące CERT z PLC (Landewe 2014) oraz 1 badanie porównujące ETA z PLC (Dougados 2014).

W uwzględnionych badaniach nie analizowano wpływu porównywanych interwencji na **przeżycie**, analizowano jednak ich wpływ na **jakość życia** (wyłącznie dla porównania ADA vs PLC)

Wnioskowany PL obejmuje populację z ciężką, aktywną postacią osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia. Co więcej, zgodnie z treścią programu, ADA będzie stosowany jako trzecia linia leczenia, po uprzednim nieskutecznym zastosowaniu co najmniej dwóch leków z grupy NLPZ.

Dostępne badania nad naturalnym przebiegiem nr-ax-SpA wskazują, że aktywność tej choroby (BASDAI) jest dość stabilna w czasie i ogólnie nie postępuje, chociaż może mieć ciężką postać we wczesnym etapie choroby. Funkcje pacjentów (oceniane na podstawie BASFI) pogarszają się z czasem, chociaż przebieg nie jest stały i przewidywalny. Należy podkreślić, że informacji o naturalnym przebiegu nr-ax-SpA jest relatywnie niewiele. Wydaje się, że w ZZSK progresja choroby następuje szybciej, ale pacjenci z nr-axSpA mogą mieć ciężką postać choroby, co wiąże się z zaburzonym funkcjonowaniem (Bruinsma 2013). W literaturze wskazuje się, że nawet ciężka postać ZZSK i nr-axSpA mogą w różny sposób oddziaływać na pacjenta – od braku świadomości choroby do znacznego cierpienia i pogorszenia jakości życia. Dlatego też, badacze poszukają właściwych markerów prognostycznych dla postaci ciężkich, zwłaszcza że kierunek rozwoju choroby widoczny może być dopiero po 10 latach (Carette 2005, Rheumatology 2008).

Wyniki niniejszej analizy wskazują na istotną klinicznie i statystycznie skuteczność ADA w porównaniu z PLC w 12-tyg. okresie obserwacji, a odpowiedź na leczenie utrzymała się w fazie *open label* (do 156 tyg.). Należy zwrócić uwagę, że grupa pacjentów otrzymująca PLC w fazie zaślepionej, a następnie ADA w fazie otwartej, charakteryzowała się istotnie większym odsetkiem odpowiedzi na leczenie w porównaniu z chorymi, którzy otrzymywali ADA od początku badania. Wyniki porównania pośredniego ADA z ETA oraz ADA z CERT wskazują na porównywalną skuteczność kliniczną i zbliżony profil bezpieczeństwa między porównywanymi inhibitorami TNF-alfa. Wnioskowanie oparte jest jednak o analizę pośrednią obejmującą niewielką liczbę badań RCT (2 dla ADA i po 1 dla komparatorów). We wnioskowanym wskazaniu brakuje badań head-to-head porównujących poszczególne inhibitory TNF-alfa. Ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii może być zakłócona przez działanie terapii dodanych (BSC), w tym leków z grupy DMARD i NLPZ - brak jest badań porównujących ADA z naturalnym przebiegiem nr-axSpA. Należy zwrócić uwagę, że włączone badania nie obejmują wyników dla chorych z ciężką postacią nr-axSpA, która jest zdefiniowana przez PL. Ponadto badania włączone do przeglądu systematycznego dotyczą populacji szerszej niż populacja wskazana we wniosku refundacyjnym, co może mieć wpływ na różnice między populacją analizy a populacją rzeczywistą PL. Interpretując wyniki niniejszej analizy należy uwzględnić szereg pozostałych ograniczeń dotyczących zarówno jakości włączonych badań, jak i całej analizy, uwzględnionych w Rozdz. 4.1.3.2 niniejszej AWA.

Odpowiedź na leczenie ADA była większa u osób z podwyższonym wyjściowo poziomem CRP, w wieku poniżej 40 lat, z krótszym okresem objawowym i wyższym wskaźnikiem SPARCC dla zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych na podstawie badania MRI. Co więcej, brak istotności statystycznej wyników w niektórych podgrupach (np. chorzy pow. 40 r.ż.) sugeruje, że korzyści z leczenia dla pewnych subpopulacji nr-axSpA mogą być wątpliwe. Niemniej jednak liczba pacjentów w analizowanych podgrupach była niewielka i wyniki należy interpretować z ostrożnością (Bruinsma 2013, TGA 2014). Niezbędne są dalsze badania, które pozwolą na wyjaśnienie tych wątpliwości.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy było określenie opłacalności stosowania w Polsce produktu leczniczego Humira (adalimumab) w leczeniu osiowej spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, finansowanego w ramach wykazu leków refundowanych w ramach proponowanego programu lekowego: „Leczenia ciężkiej, aktywnej postaci spondyloartropatii osiowej bez zmian radiologicznych”.

Technika analityczna

Analiza minimalizacji kosztów (CMA) dla porównania adalimumabu z certolizumabem pegol oraz etanerceptem.

W ramach *Analizy klinicznej* nie odnaleziono randomizowanego badania klinicznego, umożliwiającego bezpośrednie porównanie technologii wnioskowanej z technologiami opcjonalnymi, analizę oparto więc na wynikach porównania pośredniego interwencji z komparatorami. Z uwagi na nie wykazanie istotnych statystycznie oraz klinicznie różnic pomiędzy ocenianą interwencją a komparatorami, zdecydowano o przeprowadzeniu analizy ekonomicznej techniką minimalizacji kosztów.

Wnioskodawca dodatkowo, w ramach uzupełnień analiz, wykonał **analizę kosztów użyteczności (CUA)** dla porównania adalimumabu z placebo (ADA + BSC vs placebo + BSC).

Komentarz analityka AOTMiT:

Wnioskodawca, w ramach uzupełnień analiz względem wymagań minimalnych, poszerzył zakres przedstawionych analiz o analizę kosztów użyteczności, w ramach której porównywano adalimumab z placebo. Poszerzenie zakresu analizy o analizę kosztów użyteczności nie wynikało z niespełnienia wymagań minimalnych, lecz było inicjatywą wnioskodawcy.

Porównywane interwencje

W ramach analizy minimalizacji kosztów (CMA) porównano adalimumab z certolizumabem pegol oraz etanerceptem.

Dawkowanie:

- adalimumab (ADA) – produkt leczniczy Humira – 40 mg co 2 tygodnie (zgodnie z ChPL);
- etanercept (ETA) – produkt leczniczy Enbrel – 50 mg raz w tygodniu (zgodnie z ChPL);
- certolizumab pegol (CERT) – produkt leczniczy Cimzia – dawka początkowa wynosi 400 mg w tygodniach 0, 2, 4, a następnie pacjenci przyjmują dawki podtrzymujące: 200 mg co 2 tygodnie (zgodnie z ChPL).

Komentarz analityka AOTMiT:

Wnioskodawca nie przedstawił porównania wyników dla porównania adalimumabu z golimumabem, który również posiada wskazanie rejestracyjne zgodne z ocenianym wskazaniem. Golimumab tak jak certolizumab pegol i etanercept nie jest aktualnie finansowany ze środków publicznych w ocenianym wskazaniu.

W ramach dodatkowo przedstawionej analizy kosztów użyteczności (CUA) porównano adalimumab stosowany łącznie z BSC z placebo stosowanym łącznie z BSC.

Perspektywa

Płatnika publicznego (NFZ), która jest tożsama perspektywie poszerzonej płatnika i pacjenta (NFZ + pacjent). Brak różnic w wynikach analizy z poszczególnych perspektyw wynika z braku kosztów ponoszonych przez pacjentów.

Komentarz analityka AOTMiT:

Ze względu na sposób finansowania wnioskowanego leku (program lekowy – brak dopłaty pacjenta) oraz przyjęte założenie, że koszty terapii dodanej są kosztami nieróżnicującymi założenie o tożsamości perspektyw wydaje się poprawne.

Horyzont czasowy

W ramach CMA horyzont czasowy wynosi 18,4 miesiąca (80 tygodni).

W ramach CUA przyjęto dożywotni horyzont czasowy (54,58 lat; 2 848 tygodni).

Dyskontowanie

Koszty 5%, efekty zdrowotne 3,5%.

Instrument podziału ryzyka



Model

Kalkulator kosztów wykonany w celu porównania ADA z CERT i ETA ma wspólne parametry uwzględnione również w modelu Markowa wykonanym w analizie kosztów-użyteczności w celu porównania ADA z placebo. Model wykonany został w arkuszu kalkulacyjnym MS Excel.

Analiza minimalizacji kosztów (CMA)

Wykonany model to prosty kalkulator kosztów. W modelu przyjęto, że rok ma 365,25 dni, liczba tygodni w roku wynosi 52,18 a liczba tygodni w miesiącu wynosi 4,35. Model wykonano w 18-miesięcznym (dokładnie 18,40 miesiąca, co stanowi 20 cykli po 4 tygodnie każdy) horyzoncie czasowym, co jest zgodne z proponowanym czasem leczenia w ramach *wnioskowanego Programu lekowego*. Przyjęto, że chory zakwalifikowany do *wnioskowanego Programu lekowego* kontynuuje leczenie przez 12 tygodni. Po tym okresie następuje ocena odpowiedzi na leczenie. Po ocenie w programie lekowym zostają tylko chorzy z odpowiedzią na leczenie. Chorzy, którzy pozostają w programie lekowym po 12 tygodniach kontynuują leczenie przez kolejne 12 tygodni po których następuje ponowna ocena chorych, zgodnie z zapisami *wnioskowanego Programu lekowego*. Przyjęto, że odsetek chorych pozostających w programie lekowym po drugiej ocenie stanu zdrowia, (czyli po 24 tygodniach) jest równy odsetkowi chorych uzyskujących remisję po 12 tygodniach leczenia. Dla kluczowych parametrów przeprowadzono analizę wrażliwości.

Analiza użyteczności kosztów (CUA)

W modelu chory może być leczony z wykorzystaniem następujących terapii:

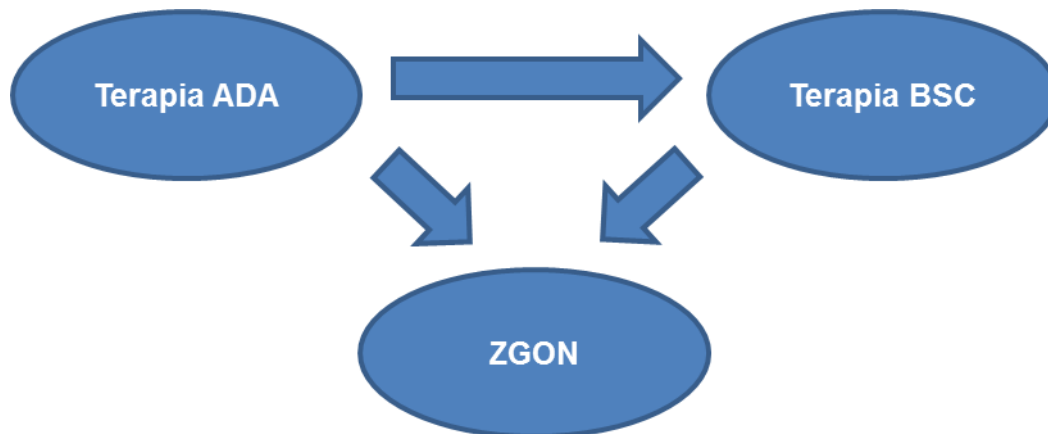
- terapia tylko z wykorzystaniem najlepszego leczenia wspomagającego (BSC - ramię placebo),
- terapia z wykorzystaniem ADA, a następnie w wyniku zakończenia udziału w programie kontynuacja leczenia przy pomocy BSC.

Zmiana terapii ADA na BSC zachodzić może według opisanego poniżej schematu, który odzwierciedla kolejne etapy (fazy) realizacji wnioskowanego programu lekowego (okresy, po których następowała ocena stanu zdrowia chorego lub zakończenie udziału w programie):

- etap pierwszy: okres od początku leczenia do 12 tygodnia;
- etap drugi: okres od 12 tygodnia do 24 tygodnia;
- etap trzeci: okres od 24 tygodnia do 18 miesiąca;
- etap czwarty: okres od 18 miesiąca do końca życia chorego.

Odsetki chorych zmieniających terapię ADA na BSC wyznaczono na podstawie oceny stanu zdrowia chorego za pomocą wskaźnika ASDAS-CRP (zgodnie z wnioskowanym *Programem lekowym*). Do stanu Zgon mogli przechodzić zarówno chorzy leczeni ADA jak i chorzy leczeni BSC. Zgon mógł nastąpić w dowolnym cyklu (4 tygodniowym). Możliwe przejścia chorych pomiędzy terapiami w ramieniu ADA prezentuje rysunek poniżej.

Rysunek 1. Struktura modelu CUA wnioskodawcy



Chorzy rozpoczynający leczenia ADA mogą w kolejnych cyklach kontynuować terapię ADA, przejść do leczenia przy pomocy BSC (w wyniku spełnienia kryteriów wskazanych w programie lekowym) lub przejść do stanu zgon. Chorzy rozpoczynający terapię przy pomocy BSC – ramie placebo – (jest to identyczna terapia, do której przechodzą chorzy z terapii ADA) mogą kontynuować to leczenie aż do momentu przejścia do stanu zgon.

Każdy chory w ramieniu ADA rozpoczyna leczenie z wykorzystaniem ADA. Następnie może zakończyć leczenie ADA (założono, że czas trwania terapii ADA nie może przekroczyć 18 miesięcy). W modelu nie uwzględniono możliwości zakończenia leczenia w ramach wnioskowanego programu lekowego w wyniku utrzymującej się przez rok remisji choroby. Założenia dokonano z powodu braku odpowiednich danych. Zgodnie z wnioskowanym programem lekowym chorzy mogli wrócić do leczenia ADA tylko, jeśli zakończyli leczenie w wyniku utrzymującej się przez rok remisji choroby, lub przerwali leczenie w wyniku wystąpienia działań niepożądanych, w obliczeniach nie uwzględniono możliwości powrotu chorych do leczenia ADA.

Chorzy znajdujący się w modelu zmieniają, w miarę upływu czasu, swój stan zdrowia definiowany wskaźnikami BASDAI i BASFI. Stan zdrowia szacowany jest niezależnie dla ramienia placebo i ADA.

W analizie uwzględniono, że miarą efektu zdrowotnego są lata życia skorygowane o jakość (QALY). Użyteczność danego stanu zdrowia wyznaczono z wykorzystaniem funkcji uzależniającej użyteczność od wskaźników aktywności choroby: BASDAI oraz BASFI, wieku oraz płci.

Analiza wrażliwości

Autorzy AE wnioskodawcy przeprowadzili jednokierunkowe analizy wrażliwości, których wyniki i założenia przedstawiono w rozdziale 5.2.3 „Wyniki analizy wrażliwości”.

Ograniczenia według wnioskodawcy

Zgodnie z analizę wnioskodawcy ograniczenia CMA:

„Istotnym ograniczeniem analizy jest fakt, że nie odnaleziono badań, które pozwalałyby na bezpośrednie porównanie skuteczności i bezpieczeństwa adalimumabu stosowanego przez okres 18 miesięcy oraz komparatorów, stosowanych w różnych dostępnych schematach dawkowania. Nie odnaleziono również zaleceń dotyczących wyboru schematów dawkowania. W ramach porównania pośredniego skuteczności ADA i komparatorów nie odnaleziono podstaw do stwierdzenia statystycznie istotnej różnicy w skuteczności leczenia dla dostępnych schematów dawkowania komparatorów.

Na podstawie Analizy klinicznej dokonano założenia o braku istotnych różnic klinicznych pomiędzy badanymi interwencjami, co wpłynęło na wybór techniki analitycznej. Ograniczenie to wiąże się z oparciem analizy dla porównania wnioskowanej technologii medycznej z komparatorami na wynikach porównania pośredniego. Należy jednak mieć na uwadze fakt, że porównanie bezpośrednie technologii medycznych nie było możliwe.

Obecnie w leczeniu osiowej spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa nie jest refundowany żaden anty-TNF, co spowodowało, że

analizy dokonano w oparciu o hipotetyczne założenie, że zarówno ADA jak i CERT oraz ETA finansowane są w oparciu o identyczne zasady refundacyjne. Następnie dokonano porównania kosztów interwencji, przy czym przyjęto, że perspektywa płatnika i wspólna są tożsame.

Ponieważ zestaw badań diagnostycznych wskazany w ramach programu lekowego B.36 Leczenie inhibitorami TNF ALFA świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M 45) nie różni się w zasadniczych kwestiach od badań wykonywanych w ramach wnioskowanego Programu lekowego przyjęto, że koszt monitorowania i oceny skuteczności leczenia będzie identyczny w przypadku leczenia wnioskowaną technologią i komparatorami.

W badaniach, na których oparto niniejszą analizę nie stwierdzono, czy przedstawiony wynik w skali ASDAS został wyznaczony na podstawie CRP (ASDAS wyznaczony z wykorzystaniem wartości CRP stanowi ASDAS-CRP). Założono, że wartość kryterium ASDAS była wyznaczana w oparciu o CRP (zamiast ESR).

Populacja chorych, którzy pozostają w programie lekowym po 12 tygodniach została oszacowana na podstawie *badania Sieper 2013*. W publikacji podano odsetki chorych

Wartości te nie były jednak odniesione do wartości ASDAS-CRP z chwili kwalifikowania chorego do programu lekowego. Chory, który kwalifikuje się do kontynuacji leczenia powinien wykazać spadek wartości ASDAS-CRP o minimum 1,1 jeśli wyjściowa aktywność choroby była mniejsza lub równa 3,5, lub spadek o 2,0 jeśli wyjściowa aktywność choroby była większa od 3,5, wobec czego dokładne oszacowanie populacji pozostającej w programie było niemożliwe. Przyjęto, że wszyscy chorzy, którzy uzyskali spadek ASDAS-CRP o 1,1 pkt. mieli wartość początkową ASDAS-CRP mniejszą lub równą 3,5.

Nie odnaleziono publikacji, na podstawie których możliwe byłoby oszacowanie odsetka chorych leczonych w programie lekowym, którzy uzyskują remisję po 24 tygodniach. Przyjęto, że odsetek ten będzie równy odsetkowi chorych (na podstawie *Sieper 2013*).

Ponadto przyjęto, że jeden rok ma 365,25 dni.”

Zgodnie z analizę wnioskodawcy ograniczenia CUA:

„Ponieważ zestaw badań diagnostycznych wskazany w ramach programu lekowego B.36 Leczenie inhibitorami TNF ALFA świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M 45) nie różni się w zasadniczych kwestiach od badań wykonywanych w ramach wnioskowanego Programu lekowego przyjęto, że koszt monitorowania i oceny skuteczności leczenia będzie identyczny w przypadku leczenia wnioskowaną technologią i komparatorami. To samo dotyczy kosztów monitorowania.

Wobec trudności w oszacowaniu kosztów leczenia wspomagającego i objawowego, oraz możliwości kontynuacji poprzedniego leczenia po zakwalifikowaniu się do wnioskowanego programu lekowego, dokonano konserwatywnego założenia, że stanowią one koszty nieróżniące rozpatrywane scenariusze.

Ze względu na brak rzetelnych informacji dotyczących leczenia chorych leczonych najlepszym leczeniem wspomagającym nie naliczono kosztów monitorowania chorych w ramieniu placebo.

W badaniach na których oparto niniejszą analizę nie stwierdzono, czy przedstawiony wynik w skali ASDAS został wyznaczony na podstawie CRP (ASDAS wyznaczony z wykorzystaniem wartości CRP stanowi ASDAS-CRP). Założono, że wartość kryterium ASDAS była wyznaczana w oparciu o CRP (zamiast ESR). Populacja chorych, którzy pozostają w programie lekowym po 12 tygodniach została oszacowana na podstawie *badania Sieper 2013*. W publikacji podano odsetki chorych

). Wartości te nie były jednak nie były odniesione do wartości ASDAS-CRP z chwili kwalifikowania chorego do programu lekowego. Chory, który kwalifikuje się do kontynuacji leczenia powinien wykazać spadek wartości ASDAS-CRP o minimum 1,1 jeśli wyjściowa aktywność choroby była mniejsza lub równa 3,5, lub spadek o 2,0 jeśli wyjściowa aktywność choroby była większa od 3,5, wobec czego dokładne oszacowanie populacji pozostającej w programie było niemożliwe. Przyjęto, że wszyscy chorzy, którzy uzyskali spadek ASDAS-CRP o 1,1 pkt. mieli wartość początkową ASDAS-CRP mniejszą lub równą 3,5.

Nie odnaleziono publikacji, na podstawie których możliwe byłoby oszacowanie odsetka chorych leczonych w programie lekowym, którzy uzyskują remisję po 24 tygodniach. Konserwatywnie przyjęto, że odsetek ten będzie równy odsetkowi chorych (na podstawie *Sieper 2013*).

Nie odnaleziono publikacji pozwalającej na powiązanie ASDAS-CRP z użytecznością stanu zdrowia. Użyteczność stanu zdrowia modelowano z wykorzystaniem BASDAI oraz BASFI.

Niemożliwe było dokładne oszacowanie wartości BASDAI i BASFI wśród leczonych adalimumabem w okresie po 12 i 24 tygodniach. (...).

Wartości BASFI z publikacji EMA 2012 przeliczono ze skali 1-100 na skalę 1-10.

Odsetek chorych utrzymujących efekt terapeutyczny w skali został wyznaczony w oparciu o odsetek chorych mających odpowiedź na leczenie w skali ASAS40 (na podstawie *Haibel 2013*). Założono że odsetek chorych, który utrzymywał efekt terapeutyczny wg. kryteriów z badania *Haibel 2013* utrzyma się dożywotnio. W przytoczonym badaniu efekt terapeutyczny był zdefiniowany jako utrzymanie wartości wskaźnika ASAS40 w okresie powyżej jednego roku.

Z braku obiektywnych dowodów dotyczących przebiegu nawrotu choroby u chorych, którzy nie utrzymali efektu terapeutycznego założono, że wskaźnik BASDAI u chorych kończących leczenie adalimumabem pogarsza się natychmiastowo do poziomu chorych leczonych samym BSC. Z tego samego powodu utworzono 2 skrajne scenariusze pogorszenia się BASFI po zakończeniu leczenia: z „odbiciem” (czyli gwałtownym wzrostem) do wartości w ramieniu BSC (placebo – *przyp. analityka*) oraz bez odbicia.”

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Analiza minimalizacji kosztów (CMA)

W ramach porównania ADA z CERT i ETA przyjęto założenie o braku różnic w efektywności klinicznej porównywanych interwencji z tego powodu przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów. **W niniejszej analizie uwzględniono koszty leków i koszty podania leków.** Koszty diagnostyki i monitorowania, koszty leczenia wspomagającego oraz koszty leczenia działań niepożądanych uznano za koszty nieróżniące, więc nie zostały one uwzględniono w niniejszej analizie.

W poniższej tabeli przedstawiono dane wejściowe do modelu CMA:

Tabela 30. Kluczowe parametry wejściowe do analizy minimalizacji kosztów (CMA)

Parametr analizy podstawowej	Wartość	Źródło
Horyzont czasowy analizy CMA	18 miesięcy	Założenie na podstawie treści Programu lekowego
Stopa dyskonta kosztów	5%	Wytyczne AOTMiT
Odsetek chorych pozostających w Programie lekowym po 12 tygodniach	■	Sieper 2013
Odsetek chorych, którzy pozostali w PL po 12 tygodniach, uzyskujących remisję w 24 tygodniu terapii	■	Założenie wnioskodawcy na podstawie Sieper 2013
Koszty		
Cena hurtowa brutto za mg CERT	10,56 PLN	Obwieszczenie MZ w sprawie wykazu leków refundowanych
Cena hurtowa brutto za mg leku Enbrel	20,98 PLN	Obwieszczenie MZ w sprawie wykazu leków refundowanych
Cena hurtowa brutto za mg leku Humira bez RSS	■	■
Cena hurtowa brutto za mg leku Humira z RSS	■	Informacja podana przez Wnioskodawcę
Zwrot części kosztów poniesionych na refundację każdego opakowania leku Humira (payback)	■	Informacja podana przez Wnioskodawcę
Koszt jedнокrotnego podania leku	104,00 PLN	Zarządzenie Prezesa NFZ
Dawkowanie leków		
Odsetek stosujących CERT w dawce 200 mg raz na 2 tygodnie*	100%	Analiza weryfikacyjna AOTM: Nr: AOTM-OT-4351-37/2014
Odsetek stosujących ETA w dawce 50 mg raz w tygodniu**	100%	Analiza weryfikacyjna AOTM: Nr: AOTM-OT-4351-13/2015
Odsetek stosujących ADA w dawce 40 mg co 2 tygodnie	100%	ChPL Humira

* - pozostali pacjenci stosują CERT w dawce 400 mg co 4 tygodnie (testowane w ramach analizy wrażliwości);

** - pozostali pacjenci stosują ETA w dawce 25 mg 2 razy w tygodniu (testowane w ramach analizy wrażliwości).

Analiza użyteczności kosztów (CUA)

Kluczowe parametry

W niniejszej analizie uwzględniono koszty leku (adalimumab), koszty podania leku oraz koszty diagnostyki i monitorowania leczenia. Pozostałe kategorie kosztów uznano za koszty nieróżnicujące i nie uwzględniono ich w CUA. Nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych, uznając je za koszty nieróżnicujące.

Komentarz analityka AOTMiT:

Brak uwzględnienia działań niepożądanych może wpłynąć na zaniżenie współczynnika ICUR (brak kosztów związanych z leczeniem DN oraz brak spadku użyteczności stanu zdrowia w związku z wystąpieniem DN). Należy zauważyć, że wśród ciężkich zdarzeń niepożądanych/innych istotnych zdarzeń najczęściej obserwowano reakcje w miejscu podania ogółem (reakcja, rumień lub ból), tj. u 8,4% chorych w grupie ADA i u 3,1% chorych w grupie PLC. Zdarzenia niepożądane ogółem obserwowano u podobnego odsetka chorych w obu grupach. Jedynymi zdarzeniami, które obserwowano istotnie statystycznie częściej w grupie ADA, były zakażenia dróg oddechowych (68,2% vs 37,5%), zakażenia skóry (54,5% vs 16,7%) oraz zapalenie nosogardzieli (11,6% vs 3,1%). Pominięcie wpływu działań niepożądanych nie powinno mieć jednak znacznego wpływu na wyniki CUA.

Ze względu na fakt, że ADA może być stosowany razem z BSC nie uwzględniano kosztów BSC jako kosztów różnicujących (koszt ramienia placebo równy 0 PLN, koszt ramienia ADA uwzględnia tylko koszty związane z ADA). Należy jednak zaznaczyć, że koszty BSC chorych leczonych z wykorzystaniem adalimumabu będą prawdopodobnie niższe niż w przypadku chorych, którzy nie otrzymują adalimumabu (w wyniku mniejszej aktywności choroby). Przyjęcie przez autorów CUA wnioskodawcy założenia dotyczącego równego kosztu najlepszego leczenia wspomagającego w obu ramionach jest skutkiem trudności i niepewności w oszacowaniu kosztów prowadzenia BSC.

Przyjęto, że chory zakwalifikowany do wnioskowanego Programu lekowego kontynuuje leczenie ADA przez 12 tygodni. Po tym okresie następuje ocena odpowiedzi na leczenie. Odpowiedź kwalifikująca chorego do pozostania w programie jest mierzona wg kryterium ADSAS-CRP. Odsetek chorych z adekwatną odpowiedzią na leczenie (

) przyjęto na podstawie badania Sieper 2013. Po ocenie w programie lekowym zostają tylko chorzy z odpowiedzią na leczenie. Chorzy, którzy pozostają w programie lekowym po 12 tygodniach kontynuują leczenie przez kolejne 12 tygodni, po których następuje ponowna ocena chorych w skali ASDAS-CRP zgodnie z zapisami wnioskowanego Programu lekowego. W Programie po 24 tygodniach leczenia pozostają chorzy, którzy uzyskują remisję wg kryterium ASDAS-CRP (uzyskanie wartości ASDAS-CRP mniejszej niż 1,3 pkt). Ponieważ w badaniu Sieper 2013 nie raportowano odsetka chorych z remisją po 24 tygodniach leczenia, . Założenie takie według wnioskodawcy można traktować jako konserwatywne ponieważ

Komentarz analityka AOTMiT:

Zgodnie z zapisami programu lekowego pacjenci nie uzyskujący odpowiedzi po 12 tygodniach terapii wyłączani są z programu lekowego –

W związku z powyższym trudno jednoznacznie uznać takie założenie za konserwatywne. Natomiast należy stwierdzić, że brak informacji na ten temat wpływa na obniżenia wiarygodności wyników AE wnioskodawcy.

Na terapię BSC przechodzą wszyscy chorzy, który nie spełnili kryteriów kontynuacji leczenia w ramach wnioskowanego programu lekowego w tygodniu 12 oraz 24. Po 18 miesiącach leczenia (tyle wynosi najdłuższy możliwy czas leczenia w ramach wnioskowanego programu lekowego) terapię BSC otrzymują wszyscy chorzy aż do momentu wystąpienia zgonu.

Prawdopodobieństwo wystąpienia zgonu zostało określone na podstawie danych demograficznych Głównego Urzędu Statystycznego dotyczących śmiertelności kobiet i mężczyzn w populacji generalnej, do których dopasowano parametryczne krzywe przeżycia. Na podstawie otrzymanych krzywych przeżycia wyznaczono funkcję hazardu określającą prawdopodobieństwo zgonu kobiet i mężczyzn w każdym cyklu modelu. Następnie w celu uwzględnienia różnic w śmiertelności chorych na nr-axSpA a populacją generalną wartości uzyskanych funkcji hazardu zostały powiększone z wykorzystaniem standaryzowanego współczynnika zgonów (SMR). Wykorzystano współczynniki z publikacji Bakland 2011 dla populacji ZZSK. Należy zaznaczyć, że ponieważ

ZZSK jest chorobą mającą większy, negatywny wpływ na życie chorych, niż nr-axSpA, śmiertelność populacji nr-axSpA jest prawdopodobnie niższa niż śmiertelność w populacji ZZSK.

W poniższej tabeli przedstawiono kluczowe parametry CUA wnioskodawcy.

Tabela 31. Kluczowe parametry wejściowe do analizy użyteczności kosztów (CUA)

Parametr analizy podstawowej	Wartość	Źródło
Horyzont czasowy analizy CUA	54,58 lat	Założenie na podstawie analizy czasu przeżycia chorych
Stopa dyskonta wyników zdrowotnych	3,5%	Wytyczne AOTMiT
Stopa dyskonta kosztów	5%	Wytyczne AOTMiT
Próg opłacalności*	125 955 PLN/QALY	Ustawa refundacyjna
Charakterystyka populacji		
Średni wiek chorych na początku terapii	38,01	Sieper 2013
Odsetek mężczyzn	0,43	Sieper 2013
Standaryzowany współczynnik zgonów (SMR) kobiet	1,38	Założenie na podstawie Bakland 2011
Standaryzowany współczynnik zgonów (SMR) mężczyzn	1,63	Założenie na podstawie Bakland 2011
Koszty		
Roczny koszt monitorowania	748,80	Zarządzenie Prezesa NFZ
Jednorazowy koszt kwalifikacji	325,00	Zarządzenie Prezesa NFZ
Koszt jedнокrotnego podania leku	104,00 PLN	Zarządzenie Prezesa NFZ
Cena hurtowa brutto za mg leku Humira bez RSS		
Cena hurtowa brutto za mg leku Humira z RSS		Informacja podana przez Wnioskodawcę
Zwrot części kosztów poniesionych na refundację każdego opakowania leku Humira (payback)		Informacja podana przez Wnioskodawcę
Dawkowanie		
Odsetek stosujących ADA w dawce 40 mg co 2 tygodnie	100%	ChPL Humira
Skuteczność terapii		
Odsetek chorych pozostających w Programie lekowym po 12 tygodniach		Sieper 2013
Odsetek chorych, którzy pozostali w PL po 12 tygodniach, uzyskujących remisję w 24 tygodniu terapii		Założenie wnioskodawcy na podstawie Sieper 2013
Odsetek chorych utrzymujących efekt terapeutyczny	27%	Założenie na podstawie Haibel 2013

* - analitycy Agencji zaktualizowali przeliczenia wnioskodawcy w odniesieniu do aktualnego progu efektywności kosztowej (analizy wnioskodawcy odnoszą się do nieaktualnej wartości progu równej 119 557 PLN)

Modelowanie aktywności choroby

Zmiany wartości wskaźników aktywności choroby w czasie są powiązane z rodzajem terapii jakiej poddawany jest chory. Aktywność choroby, konieczną do oszacowania użyteczności stanów zdrowia modelowano z wykorzystaniem kryteriów aktywności choroby BASDAI oraz BASFI (zarówno dla ADA jak i placebo). Wskaźniki te były wykorzystywane do wyznaczania użyteczności stanów zdrowia.

Schemat zmian BASDAI i BASFI w pierwszych trzech fazach leczenia (do 18 miesięcy) wyznaczano na podstawie badania ABILITY-1, zmiany w etapie czwartym (po zakończeniu terapii; po 18 miesiącach) przyjęto na podstawie oraz publikacji McLeod 2007, NICE 2015, Haibel 2008 i Haibel 2013.

Wartość wskaźników BASDAI i BASFI dla terapii ADA i placebo na początku leczenia, tak jak zamiany ich wartość w 12 tygodniu (koniec etapu pierwszego) terapii zaczerpnięto z publikacji Sieper 2013. Zmiany wartości wskaźników w ramieniu adalimumabu w 24 tygodniu (koniec etapu drugiego) przyjęto na podstawie publikacji EMA 2012. Ze względu na braku opublikowanych zmian wartości BASDAI i BASFI dla terapii placebo w 24 tygodniu leczenia, przyjęto, że zmiany tych wartości są proporcjonalne do zmian BASDAI i BASFI w 24 tygodniu leczenia ADA (względem 12 tygodnia). Zgodnie z zapisami wnioskowanego Programu lekowego można stwierdzić, że chory kontynuujący leczenie ADA ze względu na przyjęte kryteria wyłączenia z programu będą mieli znacznie lepsze wyniki zdrowotne, niż wyniki chorych z badania ABILITY-1, ponieważ w programie lekowym pozostaną tylko chorzy odpowiadający na leczenie, podczas gdy średnie wyniki z badania ABILITY-1 w ramieniu ADA uwzględniają również wyniki zdrowotne chorych, którzy nie odpowiedzieli na leczenie. Przypisanie wartości wskaźników oraz wartości zmian wskaźników BASDAI i BASFI z badania ABILITY-1 do

chorych leczonych w ramach wnioskowanego programu lekowego można więc traktować jako założenie konserwatywne..

Wartości BASDAI i BASFI u chorych utrzymujących trwałą odpowiedź na leczenie ADA (czyli po 18 miesiącach leczenia) wyznaczono na podstawie publikacji Haibel 2008.

Do oszacowania odsetka chorych którzy zakończyli leczenie ADA po 18 miesiącach i utrzymują efekt terapeutyczny dożywotnio wykorzystano publikację *Haibel 2013*. W publikacji tej badano jaki odsetek chorych zachowa efekt terapeutyczny ADA po roku od zakończenia leczenia. Wszyscy chorzy, u których badano możliwość utrzymania długofalowej odpowiedzi na leczenie, spełniali kryterium ASAS40. Utrzymanie efektu terapeutycznego było definiowane jako utrzymanie odpowiedzi na leczenie w skali ASAS40 przez okres roku. Wśród chorych biorących udział w badaniu *Haibel 2013*, 63,2% chorych spełniało kryteria ASDAS ID (wartość kryterium ASDAS <1,3). Biorąc pod uwagę, że kryteria pozostania we wnioskowanym *Programie lekowym* są bardziej restrykcyjne niż ASAS40 (w *Programie lekowym* pozostają tylko chorzy, który uzyskali ASDAS <1,3) prawdopodobne jest, że większy odsetek chorych kończących terapię ADA w ramach *Programu lekowego* utrzyma efekt terapeutyczny w skali ASAS40 w porównaniu do wyników badania *Haibel 2013*. Wyznaczono jaki odsetek chorych, którzy ukończyli leczenie w ramach *Programu lekowego* (uzyskali odpowiedź na leczenie w skali ASDAS ID) utrzyma efekt terapeutyczny w skali ASAS40 dożywotnio. Chorzy z badania *Haibel 2013* mieli nawrót choroby w okresie od 3 do 27 tygodni (średnio 14,7 tygodnia, co oznacza, że po 27 tygodniach chorzy nie mieli nawrotów choroby do 54 tygodnia). W związku z tym założenie o dożywotnim utrzymaniu efektu terapeutycznego poparte rocznym okresem obserwacji w badaniu *Haibel 2013* jest zdaniem autorów CUA wnioskodawcy wiarygodne. Należy zaznaczyć, że w publikacji *Haibel 2013* nie podano sposobu w jaki obliczane było kryterium ASDAS (czy na podstawie CRP czy ESR, zarówno CRP i ESR było oznaczane w badaniu). Stanowi to ograniczenie analizy.

Komentarz analityka AOTMiT:

Należy podkreślić dużą niepewność powyższego założenia wynikającą z brak dowodów odnoszących się do dłuższego horyzontu czasowego. Przyjęcie założenia, że odpowiedź na leczenie utrzyma się do końca życia pacjenta na podstawie badania z rocznym okresem obserwacji obarczone jest dużą niepewnością i może prowadzić do zawyżenia inkrementalnych wyników zdrowotnych.

W ramieniu placebo, wartość BASDAI, po początkowym spadku w wyniku stosowania BSC, pozostaje stała do końca życia chorego, na poziomie uzyskanym w 24 tygodniu.

W przypadku chorych kontynuujących terapię z wykorzystaniem ADA wartość BASDAI uzyskana w 24 tygodniu leczenia utrzymuje się do końca leczenia w programie lekowym, a następnie, w przypadku chorych, którzy utracili efekt terapeutyczny po zakończeniu leczenia w *programie lekowym* przyjmuje wartość, jaką w tym samym czasie osiągnęli chorzy w ramieniu placebo. W przypadku chorych utrzymujących efekt terapeutyczny, wartość BASDAI i BASFI pozostaje stała na poziomie wyniku przyjętego na podstawie publikacji *Haibel 2008*. Wartość współczynnika BASDAI nie ulega zmianie w okresie od 18 miesiąca aż do śmierci pacjenta.

Przebieg zmian wartości BASFI w ramieniu placebo do 18 miesiąca jest analogiczny do przebiegu zmian BASDAI, Po 18 miesiącach wartość BASFI stopniowo rośnie – wartość rocznego wzrostu BASFI przyjęto na podstawie publikacji McLeod 2007.

W ramieniu ADA rozważano dwa scenariusze przebiegu zmian BASFI po 18 miesiącach (po zakończeniu udziału w programie lekowym).

- W scenariuszu pierwszym wartość BASFI u chorych leczonych adalimumabem początkowo spada (w okresie 0-24 tygodnie). Wartość BASFI uzyskana przez chorych leczonych adalimumabem w 24 tygodniu terapii utrzymuje się do końca leczenia w *Programie lekowym*. Następnie, **po 18 miesiącach leczenia ADA, wartość BASFI zaczyna wzrastać z szybkością 0,07 pkt. w skali roku**. Wzrost ten nie dotyczy grupy chorych utrzymujących efekt terapeutyczny. Chorym utrzymującym efekt terapeutyczny przypisano wartość BASFI na podstawie publikacji *Haibel 2013*, która nie ulega zmianie do zgonu.
- W scenariuszu drugim wartość BASFI u chorych leczonych adalimumabem początkowo spada. Wartość BASFI uzyskana przez chorych leczonych adalimumabem w 24 tygodniu terapii utrzymuje się do końca leczenia w programie lekowym. Dodatkowo w scenariuszu drugim uwzględniono tzw. „zjawisko odbicia”. Oznacza to, że **chorzy, którzy nie uzyskali trwałej remisji po 18 miesiącach leczenia z wykorzystaniem ADA doświadczają natychmiastowego wzrostu wartości wskaźnika BASFI do poziomu jaki w tym samym czasie wykazywali chorzy, który nie otrzymywali ADA**. Następnie wartość BASFI zaczyna wzrastać z szybkością 0,07 pkt. w skali roku. Wzrost ten nie dotyczy

grupy chorych utrzymujących efekt terapeutyczny. Chorym utrzymującym efekt terapeutyczny przypisano wartość BASFI na podstawie publikacji *Haibel 2013*, która nie ulega zmianie do zgonu.

Nie modelowano progresji radiologicznej (progresja do ZZSK). Biorąc pod uwagę maksymalny czas trwania leczenia w ramach wnioskowanego *Programu lekowego*, który wynosi 18 miesięcy, oraz fakt, że statystycznie istotną różnicę w progresji radiologicznej chorych na ZZSK leczonych anty-TNF oraz chorych, którzy nie zostali poddani tego typu leczeniu, można stwierdzić dopiero po czterech latach trwania terapii anty-TNF (NICE 2015), uznano, że prawdopodobieństwo progresji radiologicznej jest nieróżniące w obu ramionach.

W poniższej tabeli przedstawiono parametry modelu wykorzystanego przez autorów CUA wnioskodawcy.

Tabela 32. Kluczowe parametry wejściowe do analizy użyteczności kosztów (CUA)

Parametr analizy podstawowej	Wartość	Źródło	Uwagi do przyjętego parametru
Początkowa wartość BASDAI	6,45	Sieper 2013	Średnia ważona z wartości w obu ramionach badania (ADA i PLC)
Początkowa wartość BASFI	4,70		
BASDAI po 12 tygodniach chorych leczonych ADA	4,55	Założenie na podstawie Sieper 2013	Założenie wnioskodawcy
BASDAI po 12 tygodniach chorych leczonych placebo	5,45		
BASFI po 12 tygodniach w ramieniu ADA	3,60		
BASFI po 12 tygodniach w ramieniu placebo	4,10		
BASDAI po 24 tygodniach chorych leczonych ADA	3,25	Założenie na podstawie EMA 2012	
BASDAI po 24 tygodniach chorych leczonych placebo	4,77	Założenie na podstawie EMA 2012 i Sieper 2013	
BASFI po 24 tygodniach chorych leczonych ADA	2,87	Założenie na podstawie EMA 2012	
BASFI po 24 tygodniach chorych leczonych placebo	3,71	Założenie na podstawie EMA 2012 i Sieper 2013	
Długookresowe zmiany BASDAI	0,00	Założenie na podstawie innych analiz ekonomicznych	
Długookresowe zmiany BASFI	0,07	McLeod 2007, AWA Enbrel, AWA Cimzia	
Faza programu lekowego, od którego naliczana jest progresja BASFI w ramieniu placebo	4,00	-	Założenie wnioskodawcy
BASDAI w grupie chorych utrzymujących efekt terapeutyczny	1,2	Założenie na podstawie Ha bel 2008	-
BASFI w grupie chorych utrzymujących efekt terapeutyczny	1,10	Ha bel 2013	

Użyteczności stanów zdrowia

Ze względu na długookresowe zmiany jakości życia w ramach poszczególnych stanów w modelu do oceny użyteczności stanów zdrowia chorego wykorzystano odnalezione w przeglądzie systematycznym badań do jakości życia funkcje mapujące wskaźniki aktywności choroby na użyteczności stanów zdrowia. Takie podejście pozwala na odzwierciedlenie długofalowych, powolnych zmian wpływu choroby na jakość życia chorego. Użyteczność stanów zdrowia została powiązana poprzez model zarówno ze wskaźnikiem BASDAI, jak i z BASFI i na tej podstawie oszacowano lata życia skorygowane o jakość dla danej terapii i dla danego ramienia.

W ramach wnioskowanego *Programu lekowego* ocena odpowiedzi chorego na leczenie ma następować wg kryteriów ASDAS-CRP. Należy zaznaczyć że kryteria ASDAS-CRP i BASDAI są zbliżonymi kryteriami (mają wspólną część pytań dotyczących oceny stanu chorego) i wykazują zbliżoną skuteczność działania interwencji (oceny kryteriów zmieniają się analogicznie w wyniku zastosowanego leczenia). W publikacji *Au Yuen Ling Elaine 2014* wykazano, że ASDAS-CRP jest lepszym wskaźnikiem aktywności choroby w podgrupie chorych

mających podwyższone stężenie CRP, a więc populacji kwalifikującej się do wnioskowanego *Programu lekowego*. Nie wykazano jednak preferencji zastosowania wskaźników ASDAS-CRP lub BASDAI w populacji chorych nie mających podwyższonego CRP. Biorąc pod uwagę założenie, że odpowiadający na leczenie adalimumabem będą osiągać spadek stężenia CRP (na co wskazują wyniki Analizy Klinicznej) można przyjąć, że wskaźniki ASDAS-CRP i BASDAI będą skutkować zbliżonymi wynikami (przy obniżonym CRP należy spodziewać się, że wskaźniki będą dawały zbliżone wyniki). Biorąc pod uwagę, że nie odnaleziono publikacji pozwalających na wyznaczenie użyteczności stanu zdrowia na podstawie ASDAS-CRP wykorzystano funkcje mapującą użyteczność stanu zdrowia na podstawie BASDAI oraz BASFI.

W ramach analizy podstawowej wykorzystano funkcję odnalezioną w publikacji *McLeod 2007*. Funkcja ma następujący wzór:

$$Użyteczność = 0,877 - 0,0384 \cdot BASDAI - 0,0326 \cdot BASFI - 0,0279 \cdot osdetek\ męzczyzn + 0,00168 \cdot wiek$$

Funkcja ta została wybrana do analizy podstawowej, ponieważ została stworzona w oparciu o największą populację chorych (1 144 chorych) na ZZSK. Uwzględniono ją jednak ze względu na brak danych dla spondyloartropatii osiowej, a można uznać, że ZZSK jest bardzo zbliżoną jednostką chorobową do nr-axSpA. Wybrana funkcja uwzględnia wpływ płci i wieku chorego na jakość życia.

W przypadku wystąpienia zgonu, w analizie przyjęto zerową jakość życia chorych.

W ramach analizy wrażliwości wykorzystano funkcję z publikacji *Ara 2007*, która ma następującą postać:

$$Użyteczność = 0,923 - 0,0402 \cdot BASDAI - 0,0432 \cdot BASFI$$

Należy zwrócić uwagę, że powyższa funkcja nie uwzględnia wpływu wieku ani płci na użyteczność stanu zdrowia. Warto również zauważyć, że funkcja *Ara 2007* powoduje większy spadek użyteczności w związku z pogorszeniem stanu zdrowia pacjenta (BASDAI i BASFI).

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Analiza minimalizacji kosztów (CMA)

ADA vs CERT oraz ADA vs ETA

Tabela 33. Wyniki CMA, wariant bez RSS / z RSS

Lek	Koszt leku	Koszt podania leku	Payback	Całkowity koszt terapii	Koszt inkrementalny
Humira					n/d
Cimzia					-5 321,97 /
Enbrel					-292,63 /

* - wyniki bez RSS / z RSS;

Na podstawie analizy minimalizacji kosztów wnioskodawcy można wnioskować, że w 18 miesięcznym horyzoncie czasowym stosowanie adalimumabu jest tańsze od stosowania etanerceptu oraz certolizumabu odpowiednio o 292,63 PLN i 5 321,97 PLN bez RSS (). Powyższy wynik uwzględnia ceny etanerceptu oraz certolizumabu uzyskane na podstawie Obwieszczenia MZ (bez uwzględnienia ewentualnych RSS dla tych leków), oraz zakłada, że każde podanie leków odbywać się będzie w trybie ambulatoryjnym.

Analiza użyteczności kosztów (CUA)**ADA vs PLC**

Autorzy CUA wnioskodawcy rozważali w ramieniu ADA dwa scenariusze przebiegu zmian BASFI po 18 miesiącach (po zakończeniu udziału w programie lekowym):

- wartość BASFI zaczyna wzrastać z szybkością 0,07 pkt. w skali roku, u chorych, którzy nie uzyskali trwałej odpowiedzi na leczenie;
- uwzględnienie „zjawiska odbicia” – chorzy, którzy nie uzyskali trwałej remisji po 18 miesiącach leczenia z wykorzystaniem ADA doświadczają **natychmiastowego** wzrostu wartości wskaźnika BASFI do poziomu jaki w tym samym czasie wykazywali chorzy otrzymujący placebo.

Wyniki bez uwzględnienia „zjawiska odbicia”:**Tabela 34. Wyniki CUA, bez uwzględnienia „zjawiska odbicia”, wariant bez RSS / z RSS**

Kategoria	Wartość
Całkowity koszt różniący terapii placebo (PLN)	0,00
Całkowity koszt różniący terapii ADA (PLN)	33 994,85
Koszt inkrementalny (PLN)	33 994,85
Wynik zdrowotny placebo (QALY)	12,00
Wynik zdrowotny ADA (QALY)	12,40
Inkrementalny wynik zdrowotny (QALY)	0,40
ICUR (PLN/QALY)	85 023,44 /

* - wyniki bez RSS / z RSS;

Bez uwzględnienia „zjawiska odbicia” wartość współczynnika ICUR, w dożywotnim horyzoncie czasowym, z perspektywy NFZ (tożsamym perspektywie NFZ + pacjent), dla porównania ADA vs placebo oszacowano na 85 023,44 PLN/QALY bez RSS (). Uwzględniając powyższy wynik można stwierdzić, że terapia ADA jest terapią kosztowo użyteczną.

Wyniki uwzględniające „zjawisko odbicia”:**Tabela 35. Wyniki CUA, uwzględniające „zjawisko odbicia”, wariant bez RSS / z RSS**

Kategoria	Wartość
Całkowity koszt różniący terapii placebo (PLN)	0,00
Całkowity koszt różniący terapii ADA (PLN)	33 994,85
Koszt inkrementalny (PLN)	33 994,85
Wynik zdrowotny placebo (QALY)	12,00
Wynik zdrowotny ADA (QALY)	12,31
Inkrementalny wynik zdrowotny (QALY)	0,32
ICUR (PLN/QALY)	107 578,81 /

* - wyniki bez RSS / z RSS;

Uwzględniając „zjawisko odbicia” wartość współczynnika ICUR, w dożywotnim horyzoncie czasowym, z perspektywy NFZ (tożsamym perspektywie NFZ + pacjent), dla porównania ADA vs placebo oszacowano na 107 578,81 PLN/QALY bez RSS (). Uwzględniając powyższy wynik można stwierdzić, że terapia ADA jest terapią kosztowo użyteczną.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

W związku z faktem braku aktywnego, refundowanego komparatora dla wnioskowanej substancji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.**

Poniżej oszacowane ceny odpowiadają cenom z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy poszerzonej (NFZ + pacjenta). Wyniki z obu perspektyw są tożsame.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie wnioskodawcy oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości proggu (125 955 PLN), o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi:

- Bez uwzględnienia zjawiska odbicia – [redacted]) za opakowanie.
- **Z uwzględnieniem zjawiska odbicia [redacted]) za opakowanie.**

Komentarz analityka AOTMiT:

Cena progowa została oszacowana przez analityków Agencji w odniesieniu do aktualnego proggu efektywności kosztowej (analizy wnioskodawcy odnosiły się do nieaktualnej wysokości proggu – 119 557 PLN).

Dodatkowo poniżej przedstawiono cenę za opakowanie wnioskowanego leku, **przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania certolizumabu pegol oraz etanerceptu.** Szacunki na podstawie analizy podstawowej CMA wnioskodawcy.

Cena zbytu netto za opakowanie wnioskowanego leku, przy której koszt stosowania ADA nie jest wyższy od kosztu stosowania CERT wynosi [redacted] bez uwzględnienia RSS oraz [redacted] z uwzględnieniem RSS.

Cena zbytu netto za opakowanie wnioskowanego leku, przy której koszt stosowania ADA nie jest wyższy od kosztu stosowania ETA wynosi [redacted] bez uwzględnienia RSS oraz [redacted] z uwzględnieniem RSS.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Autorzy AE wnioskodawcy przeprowadzili jednokierunkowe analizy wrażliwości dla parametrów, które w największym stopniu obciążone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki. Dla parametrów tych przeprowadzono analizę wartości skrajnych, która ocenia wpływ przyjęcia przez te parametry wartości ekstremalnych. Parametry użyte w analizie wrażliwości, wraz z zakresem zmienności, źródłem danych oraz uzasadnieniem zakresów zmienności wskazano w poniższej tabeli.

Analiza wrażliwości dla analizy minimalizacji kosztów CMA

Tabela 36. Parametry testowane w ramach analizy wrażliwości CMA

Parametr analizy podstawowej	Wartość AW	Wartość z analizy podstawowej
Stopa dyskonta kosztów	0%	5%
Koszt jednokrotnego podania leku	0 PLN	104 PLN
Koszt jednokrotnego podania leku	468,00 PLN	104 PLN
Cena hurtowa brutto za mg CERT	7,47 PLN*	10,56 PLN
Cena hurtowa brutto za mg ETA	18,97 PLN*	20,98 PLN
Odsetek stosujących pierwszy schemat dawkowania**	50%	100%
Odsetek stosujących pierwszy schemat dawkowania**	0%	100%
Odsetek chorych pozostających w Programie lekowym po 12 tygodniach	[redacted]	[redacted]
Odsetek chorych, którzy pozostali w PL po 24 tygodniach terapii	[redacted]	[redacted]

* - przyjęto na podstawie Informatora o umowach NFZ na rok 2015 (w wariantcie podstawowym uwzględniono ceny na podstawie Obwieszczenia MZ); ** - w przypadku CERT jako pierwszy schemat dawkowania rozumie się dawkowanie 200 mg co dwa tygodnie, jako drugi schemat dawkowania – 400 mg co 4 tygodnie; w przypadku ETA jako pierwszy schemat dawkowania rozumie się dawkowanie 50 mg raz w tygodniu, jako drugi schemat – 25 md dwa razy w tygodniu.

Tabela 37. Wyniki jednoczynnikowej analizy wrażliwości CMA, ADA vs CERT

	Wartość parametru, analiza:		Koszty [PLN]*		
	podstawowa	wrażliwości	ADA	CERT	Inkrement.
Wynik analizy podstawowej					-5 321,97 /
Stopa dyskonta kosztów	0,05	0,00			-5 304,47 /
Koszt jednokrotnego podania leku [PLN]	104,00	0,00			-5 321,97 /
Koszt jednokrotnego podania leku [PLN]	104,00	468,00			-5 321,97 /
Cena hurtowa brutto za mg CERT [PLN]	10,56	7,47			5 539,59 /
Odsetek stosujących CERT w dawce 200 mg raz na 2 tygodnie**	1,00	0,50			-3 942,85 /
Odsetek stosujących CERT w dawce 200 mg raz na 2 tygodnie**	1,00	0,00			-2 563,73 /
Odsetek chorych pozostających w Programie lekowym po 12 tygodniach					-5 395,54 /
Odsetek chorych, którzy pozostali w PL, uzyskujących remisję w 24 tygodniu terapii wg. ASDAS-CRP					-5 081,90 /

* - wyniki bez RSS / z RSS;

** - pozostali pacjenci stosują dawkowanie 400 mg raz na 4 tygodnie.

Tabela 38. Wyniki jednoczynnikowej analizy wrażliwości CMA, ADA vs ETA

	Wartość parametru, analiza:		Koszty [PLN]*		
	podstawowa	wrażliwości	ADA	ETA	Inkrement.
Wynik analizy podstawowej					-292,63 /
Stopa dyskonta kosztów	0,05	0,00			-300,05 /
Koszt jednokrotnego podania leku [PLN]	104,00	0,00			1 222,69 /
Koszt jednokrotnego podania leku [PLN]	104,00	468,00			-5 596,25 /
Cena hurtowa brutto za mg ETA [PLN]	20,98	18,97			2 630,38 /
Odsetek stosujących ETA w dawce 50 mg raz w tygodniu**	1,00	0,50			-1 807,95 / -6 132,68
Odsetek stosujących ETA w dawce 50 mg raz w tygodniu**	1,00	0,00			-3 323,27 /
Odsetek chorych pozostających w Programie lekowym po 12 tygodniach					-271,27 /
Odsetek chorych, którzy pozostali w PL, uzyskujących remisję w 24 tygodniu terapii wg. ASDAS-CRP					-362,33 /

* - wyniki bez RSS / z RSS;

** - pozostali pacjenci stosują dawkowanie 25 mg 2 razy w tygodniu.

Na podstawie przeprowadzonej analizy wrażliwości można stwierdzić, że największy wpływ na wyniki analizy mają założenia dotyczące cen komparatorów – przyjmując cenę CERT na podstawie danych refundacyjnych następuje zmiana wnioskowania z CMA (stosowanie ADA w miejsce CERT jest droższe, natomiast w przypadku ETA przyjmujące jego cenę na podstawie danych refundacyjnych

wnioskowanie zmienia się

W przypadku porównania z ETA kluczowym parametrem jest również koszt podania leków (w przypadku porównania z CERT parametr ten nie ma znaczenia z powodu jednakowej liczby podań). Przyjęcie kosztu podania na poziomie 0 PLN zmienia wnioskowanie z CMA

Analiza wrażliwości dla analizy użyteczności kosztów CUA

Tabela 39. Parametry testowane w ramach analizy wrażliwości CUA

Parametr	Wartość AW	Wartość z analizy podstawowej	Źródło
Stopa dyskonta 5% dla kosztów i wyników zdrowotnych	5% dla kosztów i wyników zdrowotnych	5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych	Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań
Stopa dyskonta 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych	0% dla kosztów i wyników zdrowotnych	5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych	Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań
Stopa dyskonta 5% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych	5% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych	5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych	Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań
Odsetek mężczyzn	0,51	0,43	GUS
SMR kobiet	1,00	1,38	Założenie
SMR mężczyzn	1,00	1,63	Założenie
Koszt jednokrotnego podania leku [PLN]	0,00	104,00	Zarządzenie prezesa NFZ
Koszt jednokrotnego podania leku [PLN]	468,00	104,00	Zarządzenie prezesa NFZ
Odsetek chorych pozostających w Programie lekowym po 12 tygodniach			Sieper 2013
Odsetek chorych, którzy pozostali w PL, uzyskujących remisję w 24 tygodniu terapii			Założenie na podstawie Sieper 2013
Funkcja do wyliczania użyteczności stanów zdrowia	ARA	McLeod	Ara 2007 / McLeod 2007
Odsetek chorych utrzymujących efekt terapeutyczny	0,17	0,27	Założenie na podstawie Haibel 2013
BASDAI na początku terapii (na podstawie ramienia ADA)	6,71	6,45	Sieper 2013
BASDAI na początku terapii (na podstawie ramienia ADA)	6,09	6,45	Sieper 2013
BASFI na początku terapii (na podstawie ramienia ADA)	4,89	4,70	Sieper 2013
BASFI na początku terapii (na podstawie ramienia ADA)	4,11	4,70	Sieper 2013
BASDAI po 12 tygodniach w ramieniu ADA	4,81	4,55	Założenie na podstawie Sieper 2013
BASDAI po 12 tygodniach w ramieniu ADA	0,00	4,55	Założenie na podstawie Sieper 2013
BASFI po 12 tygodniach w ramieniu ADA	3,79	3,60	Założenie na podstawie Sieper 2013
BASFI po 12 tygodniach w ramieniu ADA	3,01	3,60	Założenie na podstawie Sieper 2013
BASDAI po 24 tygodniach w ramieniu ADA	3,51	3,25	Założenie na podstawie EMA 2012
BASDAI po 24 tygodniach w ramieniu ADA	2,89	3,25	Założenie na podstawie EMA 2012

Parametr	Wartość AW	Wartość z analizy podstawowej	Źródło
BASFI po 24 tygodniach w ramieniu ADA	3,06	2,87	Założenie na podstawie EMA 2012
BASFI po 24 tygodniach w ramieniu ADA	2,28	2,87	Założenie na podstawie EMA 2012
BASDAI na początku (na podstawie ramienia placebo)	6,82	6,45	Sieper 2013
BASDAI na początku terapii (na podstawie ramienia placebo)	6,18	6,45	Sieper 2013
BASFI na początku terapii (na podstawie ramienia placebo)	5,36	4,70	Sieper 2013
BASFI na początku terapii (na podstawie ramienia placebo)	4,44	4,70	Sieper 2013
BASDAI po 12 tygodniach w ramieniu placebo	5,82	5,45	Sieper 2013
BASDAI po 12 tygodniach w ramieniu placebo	5,18	5,45	Sieper 2013 Błąd! Nie można znaleźć źródła odwołania.
BASFI po 12 tygodniach w ramieniu placebo	4,76	4,10	Sieper 2013
BASFI po 12 tygodniach w ramieniu placebo	3,84	4,10	Sieper 2013
BASDAI po 24 tygodniach w ramieniu placebo	5,02	4,77	Założenie na podstawie EMA 2012 i Sieper 2013
BASDAI po 24 tygodniach w ramieniu placebo	4,41	4,77	Założenie na podstawie EMA 2012 i Sieper 2013
BASFI po 24 tygodniach w ramieniu placebo	3,89	3,71	Założenie na podstawie EMA 2012 i Sieper 2013
BASFI po 24 tygodniach w ramieniu placebo	3,11	3,71	Założenie na podstawie EMA 2012 i Sieper 2013
Długookresowe zmiany BASFI	0,03	0,07	Założenie na podstawie McLeod 2007, Analiza weryfikacyjna AOTM: Nr: AOTM-OT-4351-13/2015, Analiza weryfikacyjna AOTM: Nr: AOTM-OT-4351-37/2014
Faza programu lekowego od którego naliczana jest progresja BASFI w ramieniu placebo*	3,00	4,00	Założenie
BASDAI w grupie chorych utrzymujących efekty terapeutyczny	3,20	1,20	Haibel 2008
BASFI w grupie chorych utrzymujących efekt terapeutyczny	2,67	1,10	Haibel 2008, Haibel 2013

* - 3 faza programu lekowego – okres od 24 tygodnia do 18 miesiąca; 4 faza programu lekowego – okres od 18 miesiąca do zgonu.

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości dla wszystkich uwzględnionych parametrów przedstawione są na stronach 68-81 Analizy ekonomicznej wnioskodawcy.

Największy wpływ na wyniki analizy mają założenia dotyczące długoterminowego utrzymania odpowiedzi na leczenie. Przyjmując założenie o niższym odsetku pacjentów utrzymujących odpowiedź po 18 miesiącach (po zakończeniu terapii aż do końca życia) – 17% zamiast 27% - wartość ICUR rośnie w wariacie bez „efektu odbicia” o 31% oraz o 51% z „efektem odbicia”.

Istotny wpływ na wyniki analizy mają również założenia odnośnie przyjętych wartości wskaźników BASDAI i BASFI u pacjentów uzyskujących trwałą odpowiedź na leczenie (po zakończeniu terapii). Przyjęcie wartości BASDAI na poziomie 3,25 zamiast 1,2 skutkuje wzrostem ICUR o 29% bez „efektu odbicia” i 40% z „efektem odbicia”. Przyjęcie BASFI na poziomie 2,87 zamiast 1,1 skutkuje wzrostem ICUR o 20% bez efektu odbicia” i 26% z „efektem odbicia”.

Duży wpływ na wyniki analizy mają również założenia odnośnie odsetka pacjentów odpowiadających na leczenie, szczególnie w 24 tygodniu. Przyjęcie tego parametru na poziomie ██████████ skutkuje spadkiem ICUR o około 20% (bez względu na wariant).

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 40. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK / ?	Przeprowadzono porównanie z placebo (ADA + BSC vs placebo + BSC) oraz z innymi lekami z grupy inhibitorów TNF-a. Należy zwrócić uwagę, że aktualnie leki z grupy inhibitorów TNF-a nie są refundowane w ocenianym wskazaniu, jednak wnioskodawca przedstawił wyniki CMA dla porównania z etanerceptem oraz certolizumabem pegol <u>pominięto jednak porównanie adalimumabu z golimumabem</u> , który również posiada wskazanie rejestracyjne zgodne z ocenianym wskazaniem.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK / NIE	W przypadku porównania z placebo przeprowadzono analizę kosztów użyteczności (CUA), natomiast w przypadku porównania z CERT i ETA przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA).
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Analizę wykonano z perspektywy płatnika publicznego, która w rozpatrywanym przypadku jest tożsama perspektywie poszerzonej (NFZ + pacjent).
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	?	CMA Założenie o braku różnic w efektywności klinicznej, pomiędzy ADA vs ETA i ADA vs CERT, przyjęto na podstawie przeprowadzonego porównania pośredniego – brak badań RCT porównujących bezpośrednio oceniane technologie. Warto zwrócić uwagę, że w przypadku porównania ADA vs CERT odnotowano istotną statystycznie różnicę, na korzyść CERT, w przypadku punktu końcowego: znaczna poprawa według kryteriów ASDAS. Powyższe stanowi ograniczenia wiarygodności niniejszej analizy. Przeprowadzenie CMA zdaniem analityków jest jednak prawidłowym podejściem, zgodnym z wynikami raportowanymi m. in. przez NICE w dokumencie NICE 2015. CUA Wyższość ADA nad placebo została wykazana w analizie klinicznej.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	W ramach CMA horyzont czasowy wynosi 18 miesięcy (zgodnie z zapisami programu lekowego). W ramach CUA przyjęto dożywotni horyzont czasowy (55 lat).
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Analiza minimalizacji kosztów (CMA)

Analitycy AOTMiT nie odnaleźli błędów w strukturze i założeniach modelu wykorzystanego przez wnioskodawcę. Zdaniem analityków struktura modelu jest odpowiednia do rozpatrywanego problemu decyzyjnego. Model dostarczony do Agencji jest przejrzysty i daje możliwość modyfikacji parametrów wejściowych oraz weryfikacji wyników. Należy jednak zauważyć, że w zależności od przyjętych założeń odnośnie uwzględnionych cen leków (ceny z Obwieszczenia MZ lub ceny na podstawie danych refundacyjnych) wnioskowanie z analizy ulega zmianie. Wpływ na wnioskowanie z CMA, w przypadku porównania z ETA ma również przyjęcie założenia odnośnie kosztów podania leków. Trzeba podkreślić, że parametry te testowane były w ramach analiz wrażliwości.

Analitycy bazując na opiniach ekspertów uzyskanych w toku niniejszej sprawy oraz na opiniach uzyskanych w toku wykonywania analiz weryfikacyjnych Agencji nr AOTM-OT-4351-13/2015 i AOTM-OT-4351-37/2014 przyjęli założenia związane z kosztami podania leków i uwzględnili je w ramach obliczeń własnych Agencji (patrz rozdział 5.3.4 „Obliczenia własne Agencji”).

Ograniczeniem niniejszej analizy jest brak porównania z golimumabem który również posiada wskazanie rejestracyjne zgodne z ocenianym wskazaniem. Przedstawienie wyników analizy ADA vs Golimumab umożliwiłoby bardziej kompleksową ocenę rozpatrywanego problemu. Należy jednak zwrócić uwagę, że obecnie golimumab nie jest finansowany ze środków publicznych w rozpatrywanym wskazaniu, tyczy się to jednak również uwzględnionych w CMA komparatorów – ETA i CERT.

Analiza użyteczności kosztów (CUA)

Analitycy AOTMiT nie odnaleźli błędów w strukturze modelu wykorzystanego przez wnioskodawcę. Zdaniem analityków struktura modelu jest odpowiednia do rozpatrywanego problemu decyzyjnego. Model dostarczony do Agencji jest przejrzysty i daje możliwość modyfikacji parametrów wejściowych oraz weryfikacji wyników

Niepewność wnioskowania wynika przede wszystkim z niepewności danych wejściowych do modelu oraz założeń odnośnie długoterminowej skuteczności leków. Szczególnie brak jednoznacznych danych odnośnie zachowania pacjentów po zaprzestaniu stosowania ADA oraz brak długookresowych danych dotyczących skuteczności klinicznej w ramieniu placebo wpływa na ograniczenia wiarygodności wyników CUA. Należy podkreślić, że brak jest takich danych, co nie zmienia jednak faktu, że wnioskowanie z CUA jest znacznie ograniczone brakiem długookresowych danych.

Założeniem, które budzi wątpliwości jest założenie związane z zachowaniem się wskaźnika BASFI po zakończeniu terapii. Brak jest jednoznacznych przesłanek czy należy uwzględnić „zjawisko odbicia”. Założenie to ma znaczący wpływ na wyniki CUA. Należy podkreślić, że autorzy CUA wnioskodawcy przedstawili wyniki CUA w dwóch wariantach: bez uwzględnienia zjawiska odbicia oraz z uwzględnieniem „zjawiska odbicia”.

Należy podkreślić dużą niepewność założenia dotyczącego dożywotniego utrzymania się odpowiedzi na leczenie wynikającą z braku dowodów odnoszących się do dłuższego horyzontu czasowego. Przyjęcie założenia, że odpowiedź na leczenie utrzyma się do końca życia pacjenta na podstawie badania z rocznym okresem obserwacji obarczone jest dużą niepewnością i może prowadzić do zawyżenia inkrementalnych wyników zdrowotnych.

W modelu nie uwzględniono możliwości ponownego włączenia pacjenta do programu lekowego – zapisy proponowanego programu lekowego dają taką możliwość. Pacjenci uwzględnieni w modelu przyjmują ADA przez maksymalny okres 18 miesięcy a następnie do końca trwania w modelu stosują jedynie terapię BSC.

Niepewny jest również sposób szacowania odsetka pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie (pozostających w programie lekowym) w 12 tygodniu terapii. W niniejszej CUA odsetek ten utożsamiano z (). Założenie takie wydaje się uzasadnione, choć nie do końca odpowiada definicji odpowiedzi na leczenie zawartej w zapisach programu lekowego (zmniejszenie ASDAS-CRP o 2,0 lub więcej jeżeli jego wartość była większa niż 3,5 lub zmniejszenie wartości ASDAS-CRP o co najmniej 1,1 jednostkę – jeżeli jego wartość wyjściowa była mniejsze lub równa 3,5

lub zmniejszenie wartości ASDAS-CRP do wartości mniejszej niż 1,3). Odsetek pacjentów uzyskujących niską aktywność choroby po 24 tygodniach (kryterium kontynuacji udziału w programie lekowym) przyjęto na podstawie danych [redacted] co również stanowi ograniczenie niniejsze CUA.

Dodatkowo należy zwrócić uwagę, że część pacjentów z ramienia placebo mogła uzyskać remisję choroby (na podstawie badania ABILITY-1 można stwierdzić, że 4% pacjentów z ramienia placebo uzyskało remisję choroby – ASDAS ID). Brak jest danych z dłuższego okresu obserwacji ponieważ po 12 tygodniu pacjenci z grupy placebo stosowali adalimumab. W modelu wnioskodawcy nie uwzględniono możliwości wystąpienia remisji w grupie placebo, co może prowadzić do zaniżenia efektów zdrowotnych w tym ramieniu, a co za tym idzie zawiżenia różnicy efektów zdrowotnych i zaniżenia wartości ICUR.

Konstrukcja modelu dopuszcza możliwość uzyskania trwałej remisji tylko w jednym punkcie czasowym – po zakończeniu udziału w programie lekowym. Przyjęcie takiego założenia można traktować jako założenie konserwatywne.

Brak uwzględnienia działań niepożądanych może wpłynąć na zaniżenie współczynnika ICUR (brak kosztów związanych z leczeniem DN oraz brak spadku użyteczności stanu zdrowia w związku z wystąpieniem DN). Należy zauważyć, że wśród ciężkich zdarzeń niepożądanych/innych istotnych zdarzeń najczęściej obserwowano reakcje w miejscu podania ogółem (reakcja, rumień lub ból), tj. u 8,4% chorych w grupie ADA i u 3,1% chorych w grupie PLC. Zdarzenia niepożądane ogółem obserwowano u podobnego odsetka chorych w obu grupach. Jedynymi zdarzeniami, które obserwowano istotnie statystycznie częściej w grupie ADA, były zakażenia dróg oddechowych (68,2% vs 37,5%), zakażenia skóry (54,5% vs 16,7%) oraz zapalenie nosogardzieli (11,6% vs 3,1%). Należy podkreślić, że powyższe wyniki odnoszą się do 12 tygodniowego i brak jest wyników analizy bezpieczeństwa dla długoterminowego porównania ADA vs placebo.

Założenie, że koszt jednego podania leku wynosi 104 PLN (100% podań leku odbywa się w trybie ambulatoryjnym), w świetle opinii przedstawionych przez ekspertów, wydaje się być założeniem konserwatywnym, które prowadzi do zawiżenia kosztów w ramieniu ADA i zawiżenia współczynnika ICUR. Analitycy Agencji w ramach obliczeń własnych uwzględnili średni koszt podania na podstawie opinii ekspertów klinicznych (18,20 PLN).

W modelu założono, że koszty terapii BSC wynoszą 0 PLN. Jedynym kosztem różniącym są koszty związane z terapią ADA. Założenie takie wydaje się prawidłowe w świetle danych z badania ABILITY-1, przedstawionych w publikacji EMA 2012 (17% pacjentów w ramieniu placebo stosowało leki z grupy DMARD, przy 20,9% pacjentów z ramienia ADA; częstość stosowania NLPZ wynosiła odpowiednio 80,9 oraz 81,3). Brak jest danych odnośnie dawkowania poszczególnych leków, jednak można przyjąć takie założenie za prawidłowe.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Analiza minimalizacji kosztów (CMA)

Dane wejściowe do modelu są zgodne z deklarowanymi źródłami. Dane kosztowe są aktualne i zgodne ze stanem faktycznym. Nie odnaleziono błędów w ekstrakcji danych. **Podsumowując dane wykorzystane w modelu wnioskodawcy są zgodne z deklarowanymi źródłami, a dane kosztowe są aktualne.**

Niepewne założenia (m.in. koszty leków, koszty podania leków, schemat stosowania ETA i CERT czy odsetek pacjentów pozostających w programie lekowym) testowane były w ramach analizy wrażliwości.

Analiza użyteczności kosztów (CUA)

Dane wejściowe do modelu są zgodne z deklarowanymi źródłami. Dane kosztowe są aktualne i zgodne ze stanem faktycznym. Nie odnaleziono błędów w ekstrakcji danych. **Podsumowując dane wykorzystane w modelu wnioskodawcy są zgodne z deklarowanymi źródłami, a dane kosztowe są aktualne.**

Należy podkreślić, że brak jest długoterminowych danych porównujących stosowania ADA vs placebo. W przedłużonej fazie badania ABILITY-1 pacjenci z grupy placebo zaczęli stosować ADA po 12 tygodniach. To samo dotyczy się wyników przedstawianych w publikacji Haibel 2008 i Haibel 2013. Nie można więc porównać stosowania ADA ze stosowaniem placebo z dłuższym niż 12 tygodni okresie obserwacji. W badaniu ABILITY-1 raportowano, że 4% pacjentów z grupy placebo uzyskało status choroby nieaktywnej (ASDAS ID; ASDAS < 1,3), brak jest danych aby zweryfikować odsetek takich pacjentów w dłuższej perspektywie czasu oraz aby zweryfikować trwałość odpowiedzi u takich pacjentów. Tym niemniej jednak brak długookresowych danych dla grupy stosującej placebo stanowi ograniczenie wiarygodności niniejszej analizy

Niepewne założenia (m.in. koszty leków, koszty podania leków, schemat stosowania ETA i CERT czy odsetek pacjentów pozostających w programie lekowym) testowane były w ramach analizy wrażliwości. Niepewność

związana z danymi klinicznymi testowana była przez autorów AE wnioskodawcy w ramach analizy wrażliwości. Zdaniem analityków Agencji zasadne byłoby przeprowadzenie dodatkowej wielokierunkowej, probabilistycznej analizy wrażliwości.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Analiza minimalizacji kosztów (CMA)

W strukturze modelu nie odnaleziono błędów, niepewne założenia modelu wnioskodawcy zostały przetestowane w ramach analizy wrażliwości, a wyniki analizy są zbieżne z wnioskami z analiz weryfikacyjnych Agencji nr AOTM-OT-4351-13/2015 oraz AOTM-OT-4351-37/2014. Podsumowując wyniki CMA można uznać za wiarygodne.

W AOTMiT przeprowadzono walidację wewnętrzną dostarczonego przez wnioskodawcę modelu poprzez:

- sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu,
- sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w modelu z wartościami zawartymi w opisie analizy wpływu na budżet wnioskodawcy,
- sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym.

Analiza użyteczności kosztów (CUA)

W AOTMiT przeprowadzono walidację wewnętrzną dostarczonego przez wnioskodawcę modelu poprzez:

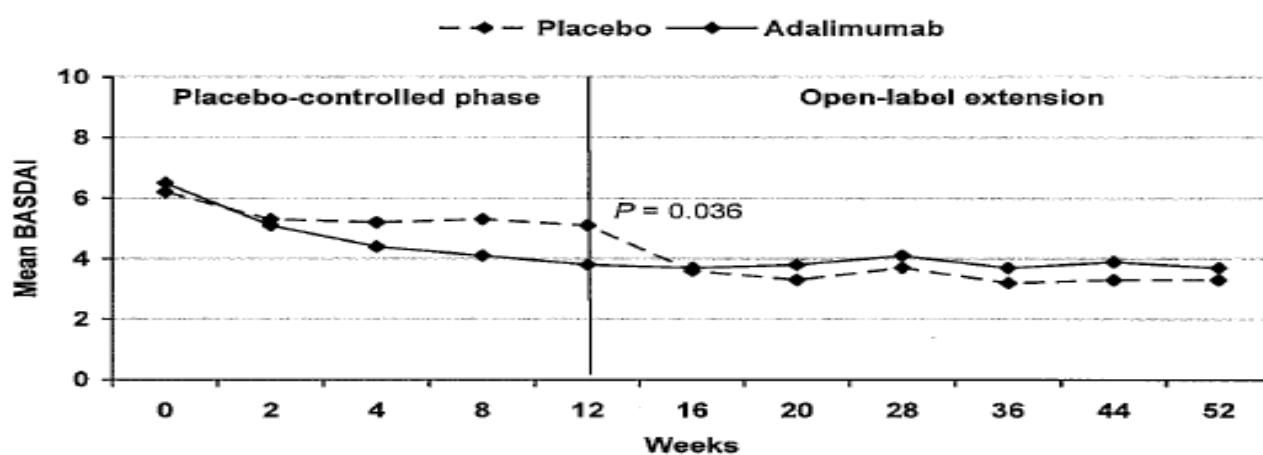
- sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu,
- sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w modelu z wartościami zawartymi w opisie analizy wpływu na budżet wnioskodawcy,
- sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym.

W strukturze modelu nie odnaleziono błędów, natomiast **wątpliwe / niepewne założenia modelu wnioskodawcy opisano w rozdziale „Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy”**.

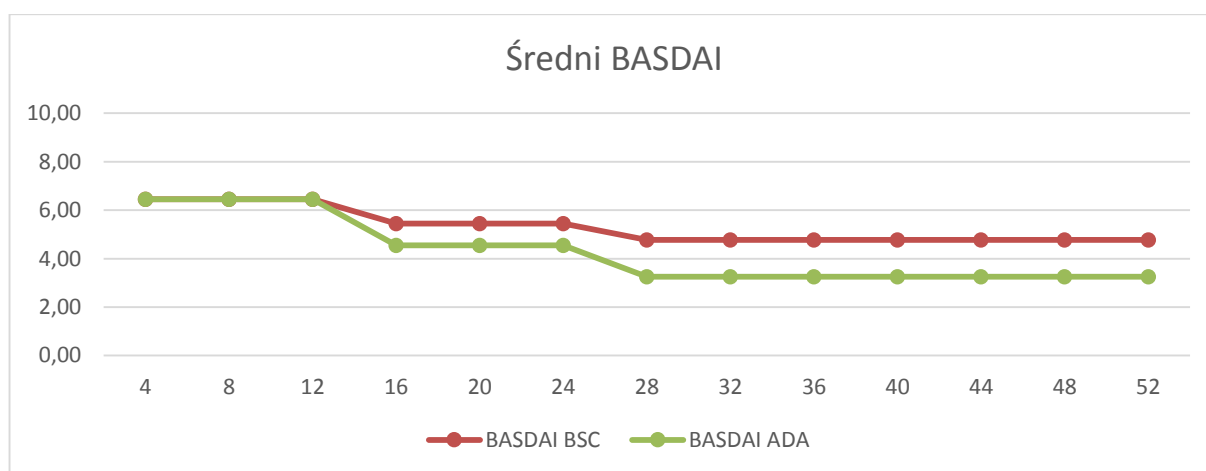
Brak jest możliwości porównania wyników przedłożonego modelu z wynikami uzyskanymi w ramach analizy ekonomicznej przedstawionej we wcześniejszych analizach Agencji (dla etanerceptu oraz certolizumabu pegol, odpowiednio AWA AOTMiT-OT-4351-13/2015 oraz AOTMiT-OT-4351-37/2015) z powodu odmiennych założeń przyjętych w ramach niniejszej analizy. Kluczową różnicą w założeniach jest czas stosowania leków (w ramach niniejszej CUA możliwość stosowania ADA ograniczona jest do 18 miesięcy, natomiast w poprzednich analizach leki stosowane były bez ograniczenia czasowego). Dodatkowo występują różnice w sposobie szacowania odsetka pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie (pozostających w programie lekowym) w 12 tygodniu terapii. W niniejszej CUA odsetek ten utożsamiano z [redacted]. W przypadku AWA dla etanerceptu uwzględniono BASDAI50, natomiast w AWA dla certolizumabu pegol uwzględniono ASAS20. W niniejszym modelu nie uwzględniono również możliwości progresji choroby do ZZSK. Wszystkie powyższe różnice skutkują niemożnością bezpośredniego porównania wyników uzyskanych w ramach niniejszej CUA z wynikami przedstawionych w AWA dla leków Enbrel i Cimzia oraz do wyników przedstawionych w publikacji NICE 2015.

Wyniki modelowania porównano także z danymi przedstawionymi w publikacji Haibel 2008. Ze względu na projekt badania (po 12 tygodniach pacjenci z grupy placebo przechodzą na stosowanie adalimumabu) nie można było porównać wyników modelowania poszczególnych ramion (ADA i placebo). Poniżej przedstawiono wykresy obrazujące zależność BASDAI i BASFI od czasu. Dostępne dane odnoszą się okresu 52 tygodni, pod wykresami z publikacji Haibel 2008 przedstawiono analogiczne wykresy uzyskane z modelu CUA wnioskodawcy. Należy pamiętać, że wyniki z badania odnoszące się do grupy placebo uwzględniają przejście pacjentów stosujących placebo na terapię adalimumabem po 12 tygodniu. Z tego powodu można porównać jedynie przebieg BASDAI i BASFI dla ramienia ADA.

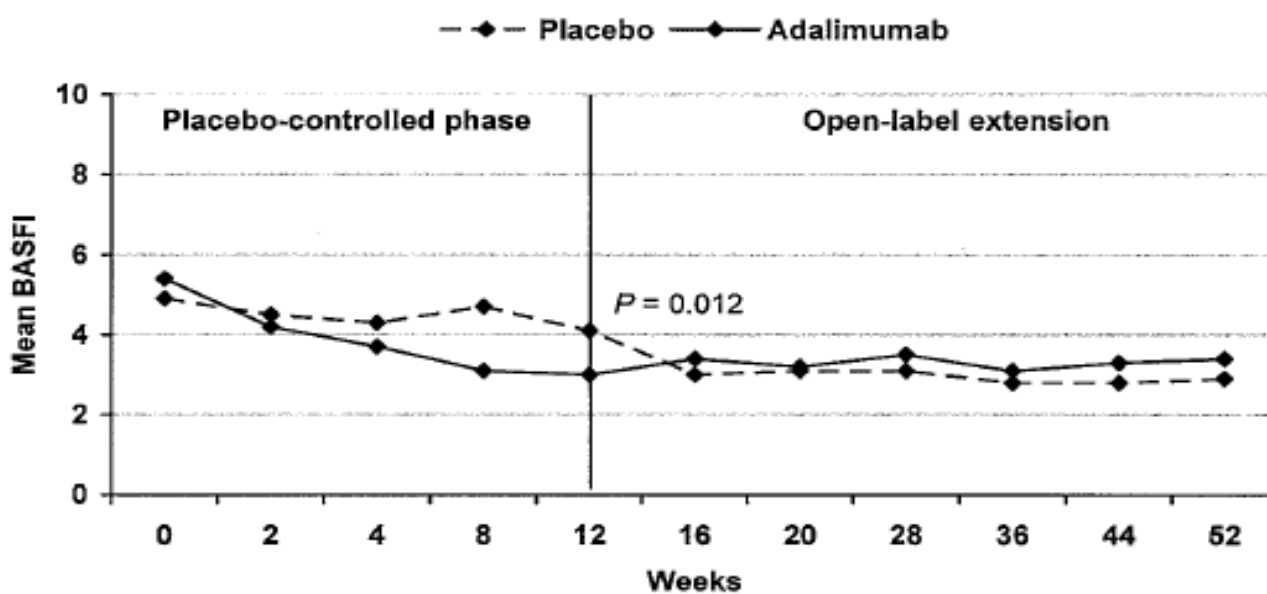
Rysunek 2. Średni BASDAI z badania Haibel 2008



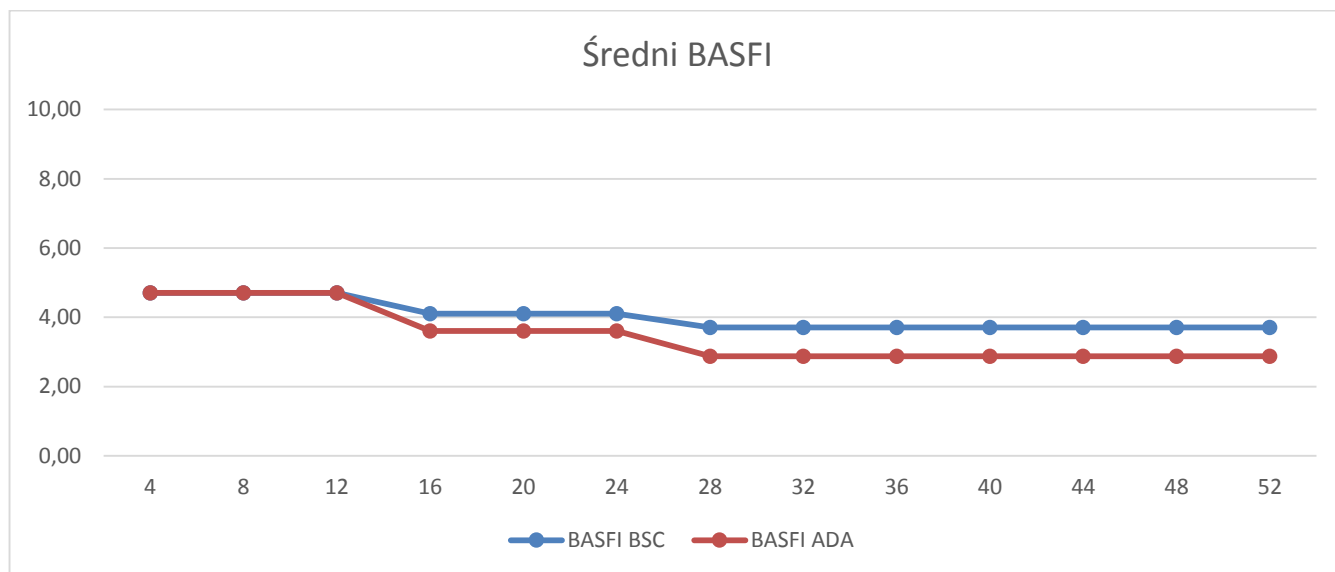
Rysunek 3. Średni BASDAI z modelu wnioskodawcy



Rysunek 4. Średni BASFI z badania Haibel 2008



Rysunek 5. Średni BASDAI z badania Haibel 2008



Można zauważyć, że spadek BASDAI i BASFI po 12 tygodniach terapii w modelu odpowiada wynikom przedstawionym w publikacji Haibel 2008 (należy zauważyć, że wyniki BASDAI i BASFI po 12 tygodniach terapii w modelu pochodzą bezpośrednio z badania ABILITY-1).

Wartość BASDAI i BASFI po 24 tygodniach w modelu wnioskodawcy wykazuje spadek (wartości przyjęte na podstawie publikacji EMA 2012; wyniki z 24 tygodnia obserwacji badania ABILITY-1) czego nie odzwierciedlają wyniki przedstawione w publikacji Haibel 2008. Trudno jednoznacznie stwierdzić z czego wynika różnica, jednak wyniki modelu wnioskodawcy bazują bezpośrednio na wynikach badania ABILITY-1, więc nie należy ich podważać.

Należy zwrócić uwagę na przebieg wykresów z badania Haibel 2008 – pacjenci z ramienia placebo osiągają niższą aktywność choroby po zastosowaniu ADA (po 12 tygodniach stosowania placebo) w porównaniu z pacjentami stosującymi ADA od początku badania. Podobne wnioski (o lepszej odpowiedzi na leczenie pacjentów z grupy placebo – stosujących ADA od 12 tygodnia) można wysnuć na podstawie długookresowych danych z badania ABILITY-1 (szczegóły patrz analiza kliniczna).

Na podstawie publikacji Sieper 2013 (badania ABILITY-1) można stwierdzić, że średnia zmiana wskaźników aktywności choroby w 12 tygodniu terapii wyniosła:

- placebo: spadek BASDAI o 1,0 pkt.; spadek BASFI o 0,6 pkt;
- adalimumab: spadek BASDAI o 1,9 pkt.; spadek BASFI o 1,1 pkt;

W modelu ekonomicznym wnioskodawcy wykorzystano dane z tego właśnie badania, więc wynik modelowania dokładnie pokrywa się z wynikami badania.

Należy podkreślić, że brak jest danych pozwalających zweryfikować wyniki dla ramienia placebo.

Autorzy CUA wnioskodawcy przyjęli założenia, na podstawie publikacji Haibel 2013, że część pacjentów odpowiadających na leczenie w 12 i 24 tygodniu uzyskuje trwałą remisję – odsetek ten przyjęto na poziomie 27%. W abstrakcie konferencyjnym Sieper 2013b (wyniki badania ABILITY-1 z okresu obserwacji 104 tygodni) przedstawiono informację, że 35% pacjentów utrzymuje odpowiedź na leczenie (definiowaną jako ASDAS < 1,3) w 52, 80 i 104 tygodniu (47% pacjentów wykazywało ASDAS < 1,3 w tygodniu 104). Nie sposób bezpośrednio porównać tych wartości ponieważ w danych przedstawionych w abstrakcie konferencyjnym brak danych odnośnie odsetka pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie w tygodniu 12, 24 i utrzymali odpowiedź do tygodnia 52, 80 czy 104. Założenie autorów CUA wnioskodawcy wydaje się jednak konserwatywne w świetle danych przedstawionych w abstrakcie Sieper 2013b (35% pacjentów z remisją choroby vs 27% na podstawie modelu wnioskodawcy). Należy jednak dodać, że część pacjentów uzyskuje odpowiedź na leczenie dopiero po okresie 12 tygodni – nie mieliby tej możliwości w ramach proponowanego programu lekowego, więc przyjęte wartości mogą być zawyżone. Należałoby dysponować danymi dla pacjentów którzy odpowiedzieli na leczenie w 12, 24 i nie utracili odpowiedzi, brak jest jednak takich danych.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne w ramach analizy minimalizacji kosztów (CMA):

- uwzględniając ceny etanerceptu oraz certolizumabu uzyskane na podstawie komunikatu DGL (odpowiednio 18,97 PLN za mg i 7,47 PLN za mg);
- dotatkowo uwzględniono golimumab, dla którego przyjęto identyczne założenia jak dla pozostałych leków, jego koszt przyjęto na podstawie komunikatu DGL (69,32 PLN za mg). Dawkowanie zgodnie z ChPL Simponi (50 mg raz w miesiącu, sposób podania analogiczny z pozostałymi lekami);
- zakładając – zgodnie z opinią ekspertów, do których Agencja wystąpiła o opinię – że 17,5% podań leków odbywać się będzie w trybie ambulatoryjnym, 82,5% podań będzie odbywać się w domu pacjenta (koszt podania 0 PLN) – średni koszt jednego podania leku: 18,20 PLN;
- pozostałe założenia są zgodne z analizą wnioskodawcy (Analitycy nie modyfikowali wartości związanych z częstotliwością przyjmowania CERT i ETA, przyjmując skrajne wartości tych parametrów nie należy spodziewać się zmiany wnioskowania z CMA).

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki obliczeń analityków (bazujące na modelu dostarczonej przez wnioskodawcę).

Tabela 41. Wyniki CMA, obliczenia własne Agencji, wariant bez RSS / z RSS

Lek	Koszt leku	Koszt podania leku		Całkowity koszt terapii	Koszt inkrementalny
adalimumab					n/d
certolizumab					5 539,59 /
etanercept					3 880,52 /
golimumab					8 706,20 /

* - wyniki bez RSS / z RSS;

Na podstawie analizy minimalizacji kosztów - na podstawie obliczeń własnych Agencji - można wnioskować, że w 18 miesięcznym horyzoncie czasowym stosowanie adalimumabu jest **droższe** od stosowania certolizumabu o 5 539,59 PLN bez RSS (), etanerceptu o 3 880,52 PLN bez RSS () i golimumabu o 8 706,20 PLN bez RSS (). Powyższy wynik uwzględnia ceny etanerceptu, certolizumabu oraz golimumabu uzyskane na podstawie danych refundacyjnych (komunikat DGL), oraz zakłada niższe koszty podania leków (18,20 PLN za jedno podanie).

Na podstawie obliczeń własnych Agencji można stwierdzić, że:

- cena zbytu netto za opakowanie wnioskowanego leku, przy której koszt stosowania ADA nie jest wyższy od kosztu stosowania CERT wynosi bez uwzględnienia RSS oraz z uwzględnieniem RSS;
- cena zbytu netto za opakowanie wnioskowanego leku, przy której koszt stosowania ADA nie jest wyższy od kosztu stosowania ETA wynosi bez uwzględnienia RSS oraz z uwzględnieniem RSS.
- cena zbytu netto za opakowanie wnioskowanego leku, przy której koszt stosowania ADA nie jest wyższy od kosztu stosowania golimumabu wynosi bez uwzględnienia RSS oraz z uwzględnieniem RSS.

5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy było określenie opłacalności stosowania w Polsce produktu leczniczego Humira (adalimumab) w leczeniu osiowej spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa, finansowanego w ramach wykazu leków refundowanych w ramach proponowanego programu lekowego: „Leczenia ciężkiej, aktywnej postaci spondyloartropatii osiowej bez zmian radiologicznych”.

Autorzy AE wnioskodawcy przeprowadzili porównanie adalimumabu (ADA) z placebo (analiza użyteczności kosztów – CUA) oraz z innymi lekami z grupy inhibitorów TNF-a, które posiadają wskazanie rejestracyjne zgodne ze wskazaniem wnioskowanym – etanerceptem (ETA) i certolizumabem pegol (CERT) (analiza minimalizacji kosztów – CMA). Analitycy Agencji dodatkowo, w ramach obliczeń własnych przeprowadzili analizę minimalizacji kosztów dla porównania adalimumabu z golimumabem.

Analizę wykonano z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), którą uznano za tożsamą perspektywie poszerzonej (NFZ + pacjent). Ze względu na sposób finansowania wnioskowanego leku (program lekowy – brak dopłaty pacjenta) oraz przyjęte założenie, że koszty terapii dodanej są kosztami nieróżnicującymi założenie o tożsamości perspektyw wydaje się poprawne.

Analizę minimalizacji kosztów wykonano w 18 miesięcznym horyzoncie czasowym, natomiast analizę kosztów użyteczności przeprowadzono w horyzoncie dożywotnim. W analizach uwzględniono dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

Dla porównania z inhibitorami TNF-a wykonano prosty model w arkuszu kalkulacyjnym MS Excel, w którym wykonano również model Markowa wykorzystany do przeprowadzenia obliczeń w ramach analizy użyteczności kosztów.

Autorzy AE wnioskodawcy przeprowadzili jednokierunkowe analizy wrażliwości w celu przetestowania wpływu poszczególnych parametrów na wyniki analizy.

Wnioskowany lek ma być dostępny w ramach programu lekowego, więc bezpłatnie dla pacjenta. Produkt leczniczy Humira ma znaleźć się w grupie limitowej, w której lek ten znajduje się obecnie, gdzie sam wyznacza podstawę limitu finansowania.

CMA (ADA vs ETA i ADA vs CERT)

Wyniki CMA można uznać za wiarygodne. W strukturze modelu CMA nie odnaleziono błędów, niepewne założenia modelu wnioskodawcy zostały przetestowane w ramach analizy wrażliwości, a wyniki analizy są zbieżne z wnioskami z analiz weryfikacyjnych Agencji nr AOTM-OT-4351-13/2015 oraz AOTM-OT-4351-37/2014. Należy jednak podkreślić, że wnioski z CMA różnią się w zależności od przyjętych założeń odnośnie kosztu komparatorów oraz kosztów podania w przypadku porównania ADA vs ETA. Największym ograniczeniem analizy minimalizacji kosztów jest brak badań bezpośrednio porównujących uwzględnione leki. Dodatkowym ograniczeniem CMA jest brak porównania z golimumabem który również posiada wskazanie rejestracyjne zgodne z ocenianym wskazaniem. Przedstawienie wyników analizy ADA vs Golimumab umożliwiłoby bardziej kompleksową ocenę rozpatrywanego problemu. Należy jednak zwrócić uwagę, że obecnie golimumab nie jest finansowany ze środków publicznych w rozpatrywanym wskazaniu, tyczy się to jednak również uwzględnionych w CMA komparatorów – ETA i CERT. Analitycy Agencji przeprowadzili własne obliczenia dla porównania adalimumabu z golimumabem.

CUA (ADA vs placebo)

Analitycy AOTMiT nie odnaleźli błędów w strukturze modelu wykorzystanego przez wnioskodawcę w ramach CUA. Zdaniem analityków struktura modelu jest odpowiednia do rozpatrywanego problemu decyzyjnego. Model dostarczony do Agencji jest przejrzysty i daje możliwość modyfikacji parametrów wejściowych oraz weryfikacji wyników. Niepewność wnioskowania wynika przede wszystkim z niepewności danych wejściowych do modelu oraz założeń odnośnie długoterminowej skuteczności leków. Szczególnie brak jednoznacznych danych odnośnie zachowania pacjentów po zaprzestaniu stosowania ADA oraz brak długookresowych danych dotyczących skuteczności klinicznej w ramieniu placebo wpływa na ograniczenia wiarygodności wyników CUA. **Należy podkreślić, że brak jest takich danych, co nie zmienia jednak faktu, że wnioskowanie z CUA jest znacznie ograniczone brakiem długookresowych danych odnośnie skuteczności klinicznej.**

W związku z faktem braku aktywnego, refundowanego komparatora dla wnioskowanej substancji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.**

Wyniki:

Wyniki analizy wnioskodawcy:

Wyniki CMA (porównanie z etanerceptem i certolizumabem pegol):

Na podstawie analizy minimalizacji kosztów wnioskodawcy można wnioskować, że w 18 miesięcznym horyzoncie czasowym stosowanie adalimumabu jest tańsze od stosowania etanerceptu oraz certolizumabu odpowiednio o 292,63 PLN i 5 321,97 PLN bez RSS (). Powyższy wynik uwzględnia ceny etanerceptu oraz certolizumabu uzyskane na podstawie Obwieszczenia MZ (bez uwzględnienia ewentualnych RSS dla tych leków), oraz zakłada, że każde podanie leków odbywać się będzie w trybie ambulatoryjnym (koszt jednego podania leku to 104 PLN).

Cena zbytu netto za opakowanie wnioskowanego leku, przy której koszt stosowania ADA nie jest wyższy od kosztu stosowania CERT wynosi [] bez uwzględnienia RSS oraz [] z uwzględnieniem RSS.

Cena zbytu netto za opakowanie wnioskowanego leku, przy której koszt stosowania ADA nie jest wyższy od kosztu stosowania ETA wynosi [] bez uwzględnienia RSS oraz [] z uwzględnieniem RSS.

Na podstawie przeprowadzonej analizy wrażliwości można stwierdzić, że największy wpływ na wyniki analizy mają założenia dotyczące cen komparatorów – przyjmując cenę CERT na podstawie danych refundacyjnych następuje zmiana wnioskowania z CMA (stosowanie ADA w miejsce CERT jest droższe, [] natomiast w przypadku ETA przyjmujące jego cenę na podstawie danych refundacyjnych wnioskowanie zmienia się []

W przypadku porównania z ETA kluczowym parametrem jest również koszt podania leków (w przypadku porównania z CERT parametr ten nie ma znaczenia z powodu jednakowej liczby podań). Przyjęcie kosztu podania na poziomie 0 PLN zmienia wnioskowanie z CMA []

Wyniki CUA (porównanie z placebo):

Bez uwzględnienia „zjawiska odbicia” wartość współczynnika ICUR, w dożywotnym horyzoncie czasowym, z perspektywy NFZ (tożsamym perspektywie NFZ + pacjent), dla porównania ADA vs placebo oszacowano na 85 023,44 PLN/QALY bez RSS ().

Uwzględniając „zjawisko odbicia” wartość współczynnika ICUR, w dożywotnym horyzoncie czasowym, z perspektywy NFZ (tożsamym perspektywie NFZ + pacjent), dla porównania ADA vs placebo oszacowano na 107 578,81 PLN/QALY bez RSS ().

Na podstawie powyższych wyników można stwierdzić, że terapia ADA jest terapią kosztowo użyteczną, w obu rozpatrywanych wariantach (bez względu na uwzględnienie bądź brak uwzględnienia „zjawiska odbicia”).

Największy wpływ na wyniki analizy mają założenia dotyczące długoterminowego utrzymania odpowiedzi na leczenie. Przyjmując założenie o niższym odsetku pacjentów utrzymujących odpowiedź po 18 miesiącach (po zakończeniu terapii aż do końca życia) – 17% zamiast 27% - wartość ICUR rośnie w wariancie bez „efektu odbicia” o 31% oraz o 51% z „efektem odbicia”.

Istotny wpływ na wyniki analizy mają również założenia odnośnie przyjętych wartości wskaźników BASDAI i BASFI u pacjentów uzyskujących trwałą odpowiedź na leczenie (po zakończeniu terapii). Przyjęcie wartości BASDAI na poziomie 3,25 skutkuje wzrostem ICUR o 29% bez „efektu odbicia” i 40% z „efektem odbicia”. Przyjęcie BASFI na poziomie 2,87 zamiast 1,1 skutkuje wzrostem ICUR o 20% bez efektu odbicia” i 26% z „efektem odbicia”.

Duży wpływ na wyniki analizy mają również założenia odnośnie odsetka pacjentów odpowiadających na leczenie, szczególnie w 24 tygodniu. Przyjęcie tego parametru na poziomie 100% zamiast 65% skutkuje spadkiem ICUR o około 20% (bez względu na wariant).

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie wnioskodawcy oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progę (125 955 PLN), o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi:

- Bez uwzględnienia zjawiska odbicia – [REDACTED] za opakowanie.
- **Z uwzględnieniem zjawiska odbicia [REDACTED]** za opakowanie.

Obliczenia własne Agencji:

Wyniki CMA (porównanie z etanerceptem i certolizumabem pegol):

Na podstawie analizy minimalizacji kosztów - na podstawie obliczeń własnych Agencji - można wnioskować, że w 18 miesięcznym horyzoncie czasowym stosowanie adalimumabu jest droższe od stosowania certolizumabu o 5 539,59 PLN bez RSS ([REDACTED]) i droższe od stosowania etanerceptu o 3 880,52 PLN bez RSS ([REDACTED]) i golimumabu o 8 706,20 PLN bez RSS ([REDACTED]). Powyższy wynik uwzględnia ceny etanerceptu, certolizumabu oraz golimumabu uzyskane na podstawie danych refundacyjnych (komunikat DGL), oraz zakłada niższe koszty podania leków (18,20 PLN za jedno podanie).

Na podstawie obliczeń własnych Agencji można stwierdzić, że:

- cena zbytu netto za opakowanie wnioskowanego leku, przy której koszt stosowania ADA nie jest wyższy od kosztu stosowania CERT wynosi [REDACTED] bez uwzględnienia RSS oraz [REDACTED] z uwzględnieniem RSS;
- cena zbytu netto za opakowanie wnioskowanego leku, przy której koszt stosowania ADA nie jest wyższy od kosztu stosowania ETA wynosi [REDACTED] bez uwzględnienia RSS oraz [REDACTED] z uwzględnieniem RSS.
- cena zbytu netto za opakowanie wnioskowanego leku, przy której koszt stosowania ADA nie jest wyższy od kosztu stosowania golimumabu wynosi [REDACTED] bez uwzględnienia RSS oraz [REDACTED] z uwzględnieniem RSS.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu 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 leku Humira (adalimumab) w ramach programu lekowego „Leczenie ciężkiej, aktywnej postaci osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia (ICD-10 M 46)”.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (wszystkie koszty różniące są ponoszone przez NFZ, więc perspektywa wspólna jest tożsama z perspektywą płatnika publicznego).

Horyzont czasowy

2-letni (marzec 2016 r. – luty 2018 r.).

Kluczowe założenia

W analizie rozważono dwa scenariusze:

- **scenariusz istniejący** – zakładający brak finansowania adalimumabu ze środków publicznych w leczeniu nr-axSpA (pacjenci stosują tylko leczenie objawowe);
- **scenariusz nowy** – zgodnie z którym adalimumab jest refundowany w leczeniu nr-axSpA i stosują go wszyscy pacjenci kwalifikujący się do wnioskowanego programu lekowego (obok leczenia objawowego).

Szczegóły związane z szacowaniem wielkości populacji docelowej oraz uwzględnionymi kosztami opisano w rozdziale 6.1.2 „Dane wejściowe do modelu”.

Wnioskowany lek ma być dostępny w ramach programu lekowego, a więc bezpłatnie dla pacjenta. Zakłada się, że adalimumab w dalszym ciągu będzie finansowany w ramach istniejącej grupy limitowej (1050.1, blokery TNF – adalimumab), w której podstawę limitu finansowania wyznacza produkt Humira (adalimumab), roztwór do wstrzykiwań, 40 mg, 2 fiol.+ 2 strz., kod EAN: 5909990005031, którego

Wnioskodawca zaproponował RSS zgodnie, z którym:

Komentarz analityka AOTMiT:**Ograniczenia według wnioskodawcy**

Zgodnie z BIA wnioskodawcy:

„Ograniczenia analizy są głównie związane z oszacowaniem populacji docelowej oraz chorych kwalifikujących się do wnioskowanego Programu lekowego i pozostających w programie po 12 i 24 tygodniach.

Populacja chorych na nr-axSpA została oszacowana na podstawie populacji leczonej w ramach programu lekowego B.36 oraz publikacji Reveille 2013, dodatkowo w oszacowaniu uwzględniono wartości przyjmowane w innych analizach wpływu na budżet.

Populacja spełniająca kryteria kwalifikacji (podwyższony poziom białka CRP, rozpoznanie zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych w badaniu MRI, oraz obecność antygenu HLA-B27) została oszacowana na podstawie publikacji Dougados 2014. Zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego zakwalifikowany do programu może być tylko chory spełniający łącznie wymienione powyżej kryteria. Nie odnaleziono publikacji, w której dane podane byłyby w taki sposób, opublikowano jedynie odsetki populacji chorych spełniających wymienione kryteria oddzielnie. W wariancie podstawowym analizy przyjęto, że do programu kwalifikują się chorzy wykazujący podwyższone CRP (przyjęto, że chorzy ci spełniają pozostałe kryteria). W analizie wrażliwości w wariancie alternatywnym przetestowano jaki wpływ na wynik będzie mieć założenie, że tylko część chorych z podwyższonym CRP ma zmiany w MRI (iloczyn odsetka chorych z podwyższonym CRP i odsetka chorych ze zmianami w MRI), oraz w wariancie minimalnym dodatkowo sprawdzono założenie, że populacja przyjęta w wariancie alternatywnym ma w 72% antygen HLA B27.

Populacja chorych, którzy pozostają w programie lekowym po 12 tygodniach została oszacowana na podstawie badania Sieper 2013. W publikacji podano odsetki chorych spełniających kryteria dalszego leczenia w programie lekowym wg ASDAS-CRP, jednak nie były one odniesione do wartości ASDAS-CRP z chwili kwalifikowania chorego do programu lekowego. Chory, który kwalifikuje się do kontynuacji leczenia powinien wykazać spadek wartości ASDAS-CRP o minimum 1,1 jeśli wyjściowa aktywność choroby była mniejsza lub równa 3,5, lub spadek o 2,0 jeśli wyjściowa aktywność choroby była większa od 3,5, wobec czego dokładne oszacowanie populacji pozostającej w programie było niemożliwe. Konserwatywnie przyjęto, że

Nie odnaleziono publikacji, na podstawie których możliwe byłoby oszacowanie odsetka chorych leczonych w programie lekowym, którzy uzyskują remisję po 24 tygodniach. Konserwatywnie przyjęto, (na podstawie Sieper 2013).

Ze względu na trudności w oszacowaniu kosztów leczenia wspomagającego i objawowego, oraz możliwości kontynuacji poprzedniego leczenia po zakwalifikowaniu się do wnioskowanego programu lekowego, dokonano konserwatywnego założenia, że stanowią one koszty nieróżniące rozpatrywane scenariusze.”

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Zgodnie z ChPL wnioskowanego produktu leczniczego Humira, wnioskowana technologia może być stosowana w następujących wskazaniach:

- reumatoidalne zapalenie stawów (RZS);
- młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS);
- osiowa spondyloartropatia, w tym:
 - zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK);

- osiowa spondyloartropatia bez zmian radiologicznych (nr-axSpA);
- łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS);
- łuszczycyca;
- łuszczycyca zwyczajna (plackowata) u dzieci i młodzieży;
- ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych (Hidradenitis Suppurativa, HS);
- choroba Leśniowskiego-Crohna;
- choroba Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży;
- wrzodziejące zapalenie jelita grubego.

Wnioskowany produkt leczniczy jest już refundowany w większości zarejestrowanych wskazań poza wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, łuszczycą zwyczajną u dzieci i młodzieży, ropnym zapaleniem apokrynowych gruczołów potowych oraz wnioskowaną do objęcia refundacją osiową spondyloartropatią bez zmian radiologicznych. W rozważanym przypadku populacja wnioskowana do objęcia refundacją jest węższa od wskazania rejestracyjnego leku - wskazanie zarejestrowane dotyczy leczenia dorosłych pacjentów z ciężką osiową spondyloartropatią bez zmian radiologicznych charakterystycznych dla ZZSK, ale z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia wykazanymi badaniem rezonansu magnetycznego **lub** ze zwiększonym stężeniem białka C-reaktywnego, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) lub ich nie tolerują. 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).⁹ Ograniczenie to powinno zapewnić dostęp 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 wymienione kryteria łącznie. Eksperci, 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 korzystających z leczenia adalimumabem w ramach wnioskowanego programu lekowego korespondować będzie z liczbą chorych **aktywnie** leczonych w ramach programu lekowego B.36 dla **ZZSK**. Założenie to obciążone jest **znaczną niepewnością** ze względu na brak wiarygodnych danych epidemiologicznych dla chorych na nr-axSpA pozwalających ocenić rozpowszechnienie nr-axSpA w stosunku do ZZSK. Wnioskodawca podaje, że w badaniu Strand 2013 rozpowszechnienie zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa oraz spondyloartropatii osiowej bez zmian radiologicznych oceniono na tym samym poziomie, tj. 0,35% (350/100 000 osób) (na przedmiotowe badanie powołał się również ekspert, do którego Agencja zwróciła się z prośbą o opinię – Prof. dr hab. n. med. Piotr Wiland, wskazując jednakowoż także inne możliwe proporcje rozpowszechnienia wskazanych jednostek chorobowych). Ponadto, w badaniu Poddubny 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). Powołane dane sugerują, że chorobowość ZZSK i nr-axSpA jest bardzo podobna. Istnieją jednak źródła, które wskazują, że rozpowszechnienie nr-axSpA przewyższa rozpowszechnienie ZZSK. Jedno z ostatnio opublikowanych badań szacuje rozpowszechnienie spondyloartropatii osiowej bez zmian radiologicznych 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 radiologicznych jest **1,9-2,5 razy większe** niż w przypadku ZZSK. Stąd w wariacie minimalnym analizy przyjęto, że rozpowszechnienie nr-axSpA (oraz liczba nowozdiagnozowanych chorych) jest 1,9 razy większe w zestawieniu z ZZSK, zaś w wariacie maksymalnym przyjęto, że jest ono 2,5 razy większe. W wariacie prawdopodobnym przyjęto założenie - przywoływane również we wcześniejszych analizach oceniających stosowanie leków biologicznych w nr-axSpA (AWA nr AOTM-OT-4351-37/2014 dla leku Cimzia oraz AWA nr AOTMiT-OT-4351-13/2015 dla leku Enbrel) – zgodnie z którym populacja chorych z nr-axSpA jest **dwukrotnie** większa od populacji z ZZSK.

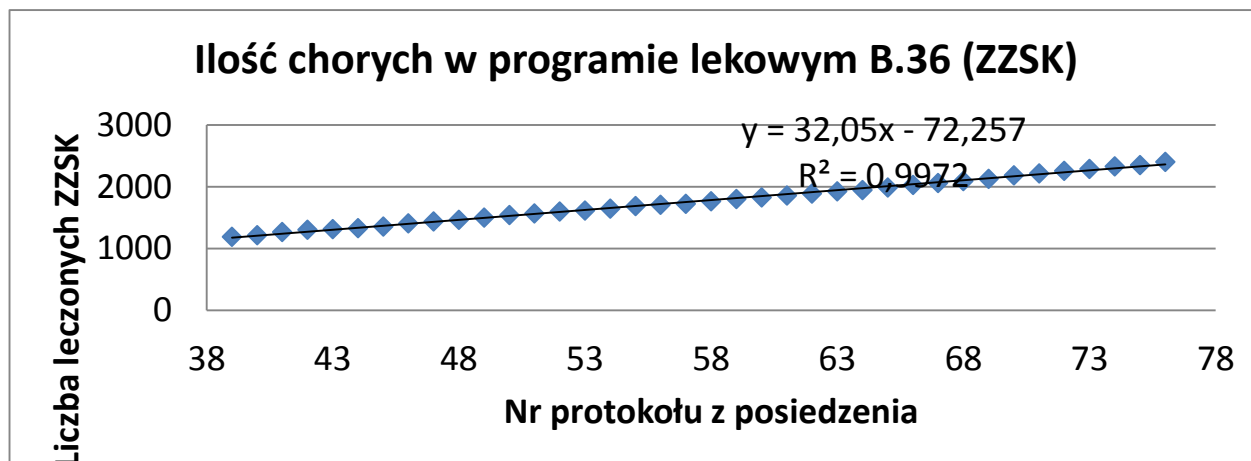
Liczbę pacjentów z nr-axSpA potencjalnie kwalifikujących się do aktywnego leczenia adalimumabem w ramach dedykowanego programu lekowego wyznaczono więc na podstawie liczby chorych leczonych w ramach programu lekowego B.36 dla ZZSK (przy przyjęciu założenia, że chorych z nr-axSpA jest dwa razy więcej niż

⁹ Dodatkowo wymaga się obecności antygenu HLA B27. Ponadto, stosowanie leku biologicznego ma być możliwe w przypadku braku poprawy po zastosowaniu co najmniej dwóch leków z grupy NLPZ w maksymalnej rekomendowanej dawce (podawanych rozdzielnie) przez okres co najmniej 4 tygodni łącznie.

chorych z ZZSK) zgodnie z protokołami z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych za okres kwiecień 2012-maj 2015.

Liczba chorych leczonych w ramach programu B.36 wzrastała liniowo jak wskazuje rysunek poniżej.

Rysunek 6. Liczba chorych leczonych w ramach programu B.36 według protokołów Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w chorobach reumatycznych za okres kwiecień 2012-maj 2015



Trend liniowy wyznaczony w oparciu o te dane wskazuje, że liczba aktywnie leczonych chorych z ZZSK przyrasta rocznie o ok. 384,6 pacjentów. Wartość tą wnioskodawca pomnożył przez dwa (uzyskując liczbę 769 chorych) aby oszacować coroczny wzrost liczby chorych z nr-axSpA, potencjalnie kwalifikujących się do aktywnego leczenia w ramach proponowanego programu lekowego.

Wnioskodawca zakłada, że jeśli adalimumab objęty zostanie refundacją będzie jedyną opcją terapeutyczną finansowaną ze środków publicznych dostępną we wnioskowanym wskazaniu, w związku z czym osiągnie on 100% udział w rynku. W pierwszym okresie po wdrożeniu nowego programu lekowego można się ponadto spodziewać szybszego przyrostu pacjentów, zwłaszcza ze względu na brak dostępu do jakiegokolwiek innego leczenia biologicznego w analizowanej grupie chorych. Analizując przebieg zmian populacji korzystającej z programu B.36 w okresie po jego wdrożeniu (czyli po 2009) na podstawie danych ze Sprawozdań z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za lata 2009-2014, wnioskodawca oszacował, że przyrost liczby chorych korzystających z wnioskowanego programu lekowego będzie w pierwszym roku refundacji 2,14 razy większy od przyrostu obserwowanego w następnych latach.

Biorąc pod uwagę założenia wskazane powyżej, prognozowana liczba chorych z nr-axSpA kwalifikująca się do leczenia adalimumabem we wnioskowanym programie lekowym, oszacowana na podstawie populacji z ZZSK leczonej w programie lekowym B.36, wynosi 1642 osoby w pierwszym roku refundacji oraz 769 osób w drugim roku refundacji. Szczegółowe dane - również dla wariantu minimalnego i maksymalnego - przedstawia tabela poniżej.

Tabela 42. 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	1642	769
scenariusz minimalny	1560	731
scenariusz maksymalny	2053	962

Komentarz analityka AOTMiT:

Należy zwrócić uwagę, że dla drugiego roku refundacji wnioskodawca uwzględnił tylko pacjentów oszacowanych w oparciu o średni coroczny przyrost liczby pacjentów aktywnie leczonych w programie lekowym. Nie uwzględniono chorych którzy kontynuują leczenie (tj. w przypadku uzyskania i utrzymywania się u nich odpowiedzi na leczenie do czasu zakończenia udziału w programie – zgodnie z założeniami wnioskowanego programu maksymalny czas leczenia wynosi 18 miesięcy).

Ze względu na fakt, że niektóre kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego nie znajdują odzwierciedlenia w kryteriach kwalifikacji do programu B.36 dla ZZSK dokonano dalszej korekty populacji kwalifikującej się do aktywnego leczenia adalimumabem we wnioskowanym wskazaniu. Wnioskowany program lekowy zakłada zawężenie populacji do chorych z nr-axSpA z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia, w tym zwiększonym stężeniem białka C-reaktywnego (CRP) i zmianami w badaniu rezonansu magnetycznego (MRI) oraz z obecnością antygeny HLA B27 (wymagań tych brak w przypadku kryteriów włączenia do programu dla ZZSK).

Ze względu na brak bardziej wiarygodnych danych w populacji polskiej, odsetki pacjentów przyjęto na podstawie badania Dougados 2014 przeprowadzonego w 14 ośrodkach w Europie, Azji i Ameryce Południowej, porównującego etanercept z placebo w populacji chorych z nr-axSpA. Na podstawie tego źródła:

- zwiększone stężenie CRP występowało u 43% pacjentów;
- zmiany w badaniu MRI występowały u 81% pacjentów;
- antygen HLA B27 występował u 72% pacjentów;
- nie raportowano odsetka pacjentów, u których wskazane zmiany 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%).

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

Tabela 43. Roczna liczebność populacji docelowej, wskazanej we wniosku

Wariant	I rok	II rok
analiza podstawowa	706	331
scenariusz minimalny	671	314
scenariusz maksymalny	883	413

W ramach analizy wrażliwości testowano wariant, w którym tylko część chorych z podwyższonym CRP ma zmiany w MRI, a w wariantcie minimalnym sprawdzono założenie, że populacja przyjęta w wariantcie alternatywnym ma w 72% antygen HLA B27.

Populacja wskazana powyżej będzie leczona we wnioskowanym programie lekowym do momentu dokonania oceny odpowiedzi na leczenie, która zgodnie z opisem programu następuje po 12 tygodniach od pierwszego podania leku. Odsetek chorych odpowiadających na leczenie zaczerpnięto z publikacji Sieper 2013 (raportującej wyniki badania ABILITY-1), w której podano odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie (po 12 tygodniach) mierzoną według kryterium ASDAS (zgodnie z wnioskowanym programem lekowym odpowiedź na leczenie określa się w odniesieniu do wartości ASDAS-CRP – przyjęto, że właśnie to kryterium ASDAS było brane pod uwagę w publikacji, ponieważ u badanych chorych wykonano pomiar CRP, a nie pomiar prędkości opadu erytrocytów konieczny do oceny ASDAS-ESR). Według programu adekwatna odpowiedź na leczenie jest definiowana jako:

- zmniejszenie wartości ASDAS-CRP o 2,0 lub więcej – jeżeli jego wartość wyjściowa była większa niż 3,5

lub

- zmniejszenie wartości ASDAS-CRP o co najmniej 1,1 – jeżeli jego wartość wyjściowa była mniejsza lub równa 3,5

lub

- zmniejszenie wartości ASDAS-CRP do wartości mniejszej niż 1,3.

W publikacji Sieper 2013 podano odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie po 12 tygodniach leczenia, jednak osiągnięte wielkości odpowiedzi na leczenie nie zostały powiązane z wartościami na początku badania, w związku z czym nie jest możliwe określenie dokładnego odsetka pacjentów spełniających kryteria określone w programie lekowym. Z tego względu przyjęto, że leczenie będą kontynuować wszyscy chorzy, którzy uzyskali [] badanych. Na tej podstawie oszacowano, że populacja pozostająca w programie lekowym po 12 tygodniach, a więc lecząca się przez co najmniej 24 tygodnie wynosi [] osób w I roku refundacji oraz [] osoby w II roku refundacji. Po 24 tygodniach następuje ponowna ocena stanu chorych. Do dalszego leczenia zgodnie z programem nie kwalifikują się ci, którzy nie osiągnęli niskiej aktywności choroby rozumianej jako spadek ASDAS-CRP do wartości mniejszej niż 1,3 pkt. Brak jest danych na temat odsetka chorych uzyskujących remisję po 24 tygodniach leczenia, dlatego przyjęto, że odsetek ten będzie równy odsetkowi chorych uzyskujących [] na podstawie publikacji Sieper 2013 ([]). Na podstawie tych danych oszacowano, że przez 18 miesięcy leczonych będzie [] chorych w I roku refundacji oraz [] chorych w II roku refundacji.

Koszty

W ramach szacowania kosztów terapii uwzględniono:

- koszty leku;
- koszty podania;
- koszty kwalifikacji do programu;
- koszty monitorowania.

Koszt jednostkowy ADA został wyznaczony w oparciu o cenę zaproponowaną przez wnioskodawcę z uwzględnieniem i bez uwzględnienia instrumentu podziału ryzyka.¹⁰ W wariantcie bez RSS cena hurtowa brutto opakowania zawierającego 2 ampułko-strzykawkę po 40 mg leku wynosi [redacted], a więc [redacted] **za 1 mg**.

W ramach RSS wnioskodawca zaproponował, że [redacted]

Koszt podania leku (adalimumab podawany jest we wstrzyknięciach podskórnych) oszacowano zakładając, że będzie on podawany w ramach świadczenia „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu”, którego koszt wynosi 104,00 PLN. Zgodnie z ChPL Humira adalimumab jest podawany co dwa tygodnie, więc tygodniowy koszt podania wynosi 52,00 PLN.

Koszt kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego określono na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ oraz Informatora o umowach NFZ – założono, że koszt kwalifikacji do programu będzie odpowiadał kosztowi procedury 03.0000.202.02 *Kwalifikacja i weryfikacja leczenia biologicznego w chorobach reumatycznych*, który ma przypisaną wartość 6,25 punktu, co daje koszt w wysokości 325 PLN (52 PLN za punkt) za kwalifikację.

Koszt monitorowania przyjęto jak w programie lekowym B.36 dla ZZSK, dla którego roczny ryczał za diagnostykę wynosi 748,80 PLN.

Dane wejściowe do modelu zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 44. Zestawienie parametrów wejściowych do modelu

Parametr analizy podstawowej	Wartość	Źródło
VAT	8%	Ustawa refundacyjna
Marża hurtowa	5%	Ustawa refundacyjna
Liczba dni w roku	365,25	Założenie
Liczba tygodni w roku	52,18	Założenie
Czas trwania programu lekowego (miesiące)	18	Wnioskowany Program lekowy
Liczba tygodni w czasie trwania programu lekowego	78,27	Założenie
Liczba tygodni, po których następuje ocena stanu zdrowia chorych	12,00	Wnioskowany Program lekowy
Liczba tygodni, po których następuje ponowna ocena stanu zdrowia chorych	24,00	Wnioskowany Program lekowy
Coroczny przyrost liczby chorych w programie lekowym B.36 (ZZSK)	384,60	Protokoły nr 39-76 z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych
Horyzont czasowy (w latach)	2,00	Założenie
Wielokrotność populacji nr-axSpA w stosunku do populacji ZZSK	2,00	Reveille 2013

¹⁰ Propozycja wnioskodawcy [redacted]. Adalimumab znajduje się w odrębnej grupie limitowej – 1050.1, blokery TNF - adalimumab (i wnioskodawca zakłada, że w leczeniu nr-axSpA finansowanie adalimumabu również będzie się odbywać w ramach odrębnej grupy limitowej), więc limit finansowania jest równy cenie hurtowej brutto leku.

Parametr analizy podstawowej	Wartość		Źródło
Czas nasycania się rynku (w latach)	1,00		Sprawozdania z Działalności Narodowego Funduszu Zdrowia z lat 2009-2014
Wielokrotność napływu chorych do programu lekowego w stosunku do napływu corocznego w czasie nasycania się rynku	2,14		Sprawozdania z Działalności Narodowego Funduszu Zdrowia z lat 2009-2014
Tygodniowy koszt leku (w PLN)	Bez RSS	■	Deklaracja Wnioskodawcy
	Z RSS	■	
Tygodniowy koszt podania leku (w PLN)	52,00		Zarządzenie nr 21/2015/DGL Prezesa NFZ, Informator o umowach NFZ
Tygodniowy koszt monitorowania (w PLN)	9,57		Zarządzenie nr 21/2015/DGL Prezesa NFZ, Informator o umowach NFZ
Koszt kwalifikacji naliczany jednorazowo każdemu choremu leczonemu w ramach wnioskowanego Programu lekowego (w PLN)	325,00		Zarządzenie nr 21/2015/DGL Prezesa NFZ, Informator o umowach NFZ
Odsetek chorych uzyskujących remisję w 24 tygodniu terapii wg. ASDAS-CRP	■		Założenie na podstawie Sieper 2013
Odsetek chorych uzyskujących odpowiedź na leczenie w 12 tygodniu terapii wg ASDAS-CRP	■		Sieper 2013
Odsetek chorych spełniających zawężone kryteria diagnozowania (podwyższone CRP, zapalenie widoczne w MRI)	43%		Dougados 2014

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Poniżej przedstawione są wyniki analizy wpływu na budżet w wariacie bez RSS oraz z RSS.

Wariant podstawowy

Tabela 45. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji (wariant podstawowy)

Populacja	I rok	II rok
Populacja docelowa	706	331
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu istniejącym	0	0
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	706	331

Tabela 46. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy, perspektywa NFZ (wariant podstawowy)

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku [w mln PLN]	■	■	■	■
Koszty całkowite [w mln PLN]	■	■	■	■
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku [w mln PLN]	■	■	■	■

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszty całkowite [w mln PLN]				
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku [w mln PLN]				
Koszty całkowite [w mln PLN]	24,21	11,34		

Z perspektywy NFZ wydatki związane z włączeniem do refundacji produktu leczniczego Humira (adalimumab) we wnioskowanym wskazaniu spowodują wzrost kosztów dla budżetu na poziomie ok. 24,21 mln PLN w pierwszym roku refundacji oraz ok. 11,34 mln PLN w drugim roku finansowania przedmiotowej technologii. Przy uwzględnieniu wprowadzenia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka, wydatki płatnika wzrosną o ok. [redacted] mln PLN i [redacted] mln PLN w odpowiednio pierwszym i drugim roku refundacji.

Warianty skrajne

Tabela 47. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji (warianty skrajne)

Populacja	I rok	II rok
Wariant minimalny		
Populacja docelowa	671	314
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu istniejącym	0	0
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	671	314
Wariant maksymalny		
Populacja docelowa	883	413
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu istniejącym	0	0
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	883	413

Tabela 48. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy, perspektywa NFZ (warianty skrajne)

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Wariant minimalny				
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku [w mln PLN]				
Koszty całkowite [w mln PLN]	23,00	10,77		
Wariant maksymalny				
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku [w mln PLN]				
Koszty całkowite [w mln PLN]	30,26	14,17		

Z perspektywy NFZ wydatki związane z włączeniem do refundacji produktu leczniczego Humira we wnioskowanym wskazaniu spowodują wzrost kosztów dla budżetu na poziomie ok.:

- w wariantach minimalnym 23,00 mln PLN w pierwszym roku refundacji oraz ok. 10,77 mln PLN w drugim roku finansowania przedmiotowej technologii. Przy uwzględnieniu wprowadzenia proponowanego RSS, wydatki płatnika wzrosną o ok. [] mln PLN i [] mln PLN w odpowiednio pierwszym i drugim roku refundacji;

- w wariantach maksymalnym 30,26 mln PLN w pierwszym roku refundacji oraz ok. 14,17 mln PLN w drugim roku finansowania przedmiotowej technologii. Przy uwzględnieniu wprowadzenia proponowanego RSS, wydatki płatnika wzrosną o ok. [] mln PLN i [] mln PLN w odpowiednio pierwszym i drugim roku refundacji.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 49. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK / ?	Ze względu na brak precyzyjnych i jednoznacznych danych trudno wiarygodnie oszacować wielkość populacji docelowej.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	-
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
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?	TAK	
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	Wielkości dostaw technologii wnioskowanej w przypadku jego objęcia refundacją, wyrażona w liczbie opakowań leku wynosi w wariantach podstawowym w I roku refundacji 520 opakowań leku, zaś w II roku refundacji 244 opakowania leku. We wniosku refundacyjnym wnioskodawca zadeklarował zaś, że roczna wielkość dostaw będzie wynosiła tylko 330 opakowań leku w I roku refundacji oraz 1110 w roku II.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	-
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W AOTMiT przeprowadzono walidację wewnętrzną dostarczonego przez wnioskodawcę modelu poprzez:

- sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu,
- sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w modelu z wartościami zawartymi w opisie analizy wpływu na budżet wnioskodawcy,
- sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym.

W tym zakresie model jest prawidłowy. Obliczenia przeprowadzone przez wnioskodawcę nie są jednak poprawne, ponieważ wnioskodawca de facto przeprowadził obliczenia nie dla dwóch lat refundacji, ale dla dwóch okresów 18 miesięcznych. Zgodnie z modelem wnioskodawcy obliczenia zostały wykonane w taki sposób, że koszty roczne liczone sumując koszty terapii w okresach:

- 12 pierwszych tygodni leczenia;
- okres od 12 do 24 tygodnia leczenia;
- okres od 24 tygodnia do końca programu, czyli do końca okresu 18-miesięcznego.

Populacja zaś szacowana była w oparciu o coroczny wzrost liczby chorych (a nie co 18-miesięczny) na podstawie danych dla programu lekowego leczenia ZZSK.

Oznacza to, że szacunki wnioskodawcy nie odpowiadają wydatkom jakie prawdopodobnie poniesie NFZ w pierwszym i drugim roku refundacji. Korektę przeprowadzono w obliczeniach własnych Agencji.

Niepewność wyników niniejszej analizy związana jest z niepewnością danych wejściowych do modelu. W zakresie danych wejściowych do modelu główna niepewność związana jest z szacowaniem wielkości populacji docelowej. Przede wszystkim brak jest jednoznacznych wskaźników epidemiologicznych dla chorych na nr-axSpA (na podstawie niespójnych danych epidemiologicznych przyjęto, że rozpowszechnienie nr-axSpA w stosunku do ZZSK wynosi 2:1, co wydaje się być założeniem konserwatywnym). Brak też danych dla precyzyjnego oszacowania pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego w zakresie występowania wymaganych obiektywnych objawów przedmiotowych zapalenia. Nie są również dostępne dokładne dane na temat odsetków pacjentów przerywających leczenie w wyniku sprawdzenia jego skuteczności, które ma miejsce w programie co 12 tygodni.

Zwraca uwagę, że pomimo **znaczących różnic** w przyjętych założeniach, we wcześniej przedkładanych do oceny analizach wpływu na budżet dla leku Cimzia oraz dla leku Enbrel wnioskowanych do objęcia refundacją we wnioskowanym wskazaniu oszacowana wielkość populacji docelowej była względnie zbliżona. W BIA dla leku Cimzia (ocenionego w analizie weryfikacyjnej nr AOTM-OT-4351-37/2014) wielkość populacji docelowej oszacowano na 454 pacjentów (stan na 12.2015) w pierwszym roku refundacji, a na koniec drugiego roku refundacji – na 812 chorych (stan na 12.2016). W przypadku leku Enbrel (AWA nr AOTMiT-OT-4351-13/2015) populację docelową oszacowano na 697 pacjentów w pierwszym roku refundacji oraz 780 chorych w roku drugim. W ocenianym przypadku jest to 706 chorych w roku pierwszym oraz 331 chorych w roku drugim (w drugim roku refundacji pominięto pacjentów kontynuujących leczenie do 18 miesiąca – korektę wyników przeprowadzono w obliczeniach własnych).

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził analizę scenariuszy skrajnych, której wyniki przedstawiono w rozdz. 6.2 niniejszej AWA.

Dodatkowo, przeprowadził analizę wrażliwości poprzez przetestowanie wpływu na wyniki zmiany niektórych z niepewnych parametrów modelu. Największy wzrost oszacowanych wydatków inkrementalnych płatnika publicznego występuje w wypadku przyjęcia odsetka chorych uzyskujących remisję po 24 tygodniach terapii wg ASDAS-CRP na poziomie ██████████. Wydatki płatnika rosną wówczas do 28,14 mln PLN w I roku refundacji oraz 13,18 mln PLN w II roku refundacji w wariantcie bez RSS. W wariantcie z RSS wartości te wynoszą odpowiednio ██████████ mln PLN oraz ██████████ mln PLN.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Obliczenia przeprowadzone przez wnioskodawcę wskazują, że de facto wykonał on kalkulację kosztów nie dla dwóch lat refundacji, ale dla dwóch okresów 18 miesięcznych. Zgodnie z modelem wnioskodawcy obliczenia zostały wykonane w taki sposób, że koszty roczne liczone sumując koszty terapii w okresach:

- 12 pierwszych tygodni leczenia;
- okres od 12 do 24 tygodnia leczenia;
- okres od 24 tygodnia do końca programu, czyli do końca okresu 18-miesięcznego.

Populacja zaś szacowana była w oparciu o coroczny wzrost liczby chorych (a nie co 18-miesięczny) na podstawie danych dla programu lekowego leczenia ZZSK.

Oznacza to, że szacunki wnioskodawcy nie odpowiadają wydatkom jakie prawdopodobnie poniesie NFZ w pierwszym i drugim roku refundacji. Dla pierwszego roku wydatki są zawyżone ponieważ obejmują okres 18-

miesięczny. Dla roku drugiego są natomiast zaniżone, pomimo, że obejmują okres 18-miesięczny, ponieważ nie uwzględniają pacjentów kontynuujących leczenie po pierwszym roku (w pierwszym roku do programu napływa zwiększona liczba pacjentów). W tej sytuacji przeprowadzono obliczenia własne Agencji, które skracają horyzont do dwóch okresów jednorocznych, przy czym w drugim roku refundacji przez okres różnicy pomiędzy maksymalnym czasem leczenia w programie a okresem jednorocznym leczenie kontynuują pacjenci leczeni przez 18-miesiący od początku roku pierwszego. W modelu uwzględniono więc, w roku pierwszym:

- 12 pierwszych tygodni leczenia;
- okres od 12 do 24 tygodnia leczenia;
- okres od 24 tygodnia do końca roku, czyli 52 tygodni.

Natomiast w roku drugim uwzględniono obliczenia dla populacji oszacowanej przez wnioskodawcę dla roku II dla okresów: pierwszych 12 tygodni leczenia, okres od 12 do 24 tygodnia oraz od 24 do 52 tygodni, dodatkowo uwzględniając ■■■■ pacjentów kontynuujących leczenie po pierwszym roku aż do 18 miesiąca od rozpoczęcia leczenia.

Wydatki inkrementalne NFZ w I i II roku refundacji w podziale na poszczególne kategorie kosztowe oraz łącznie, w wariantach prawdopodobnym oraz w wariantach skrajnych, przedstawiono poniżej w opcji bez uwzględnienia i z uwzględnieniem RSS.

Tabela 50. Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant bez RSS, obliczenia własne Agencji

Zestawienie wyników		
Wariant bez RSS	Wydatki w scenariuszu nowym= wydatki inkrementalne (mln PLN)	
	I rok refundacji	II rok refundacji
Koszt substancji (Humira)		
Maksymalny	■■■	■■■
Prawdopodobny	■■■	■■■
Minimalny	■■■	■■■
Koszt podania leku		
Maksymalny	■■■	■■■
Prawdopodobny	■■■	■■■
Minimalny	■■■	■■■
Koszt monitorowania		
Maksymalny	■■■	■■■
Prawdopodobny	■■■	■■■
Minimalny	■■■	■■■
Sumaryczny koszt miesięczny		
Maksymalny	■■■	■■■
Prawdopodobny	■■■	■■■
Minimalny	■■■	■■■
Koszt kwalifikacji		
Maksymalny	■■■	■■■
Prawdopodobny	■■■	■■■
Minimalny	■■■	■■■
Całkowite koszty różniące		
Maksymalny	23,99	17,63
Prawdopodobny	19,19	14,11
Minimalny	18,23	13,40

Tabela 51. Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant z RSS, obliczenia własne Agencji

Zestawienie wyników		
Wariant z RSS	Wydatki w scenariuszu nowym= wydatki inkrementalne (mln PLN)	
	I rok refundacji	II rok refundacji
Koszt substancji (Humira)		
Maksymalny	■	■
Prawdopodobny	■	■
Minimalny	■	■
Koszt podania leku		
Maksymalny	■	■
Prawdopodobny	■	■
Minimalny	■	■
Koszt monitorowania		
Maksymalny	■	■
Prawdopodobny	■	■
Minimalny	■	■
Sumaryczny koszt miesięczny		
Maksymalny	■	■
Prawdopodobny	■	■
Minimalny	■	■
Koszt kwalifikacji		
Maksymalny	■	■
Prawdopodobny	■	■
Minimalny	■	■
Całkowite koszty różniące		
Maksymalny	■	■
Prawdopodobny	■	■
Minimalny	■	■

Zgodnie z wynikiem obliczeń własnych Agencji, z perspektywy NFZ wydatki związane z włączeniem do refundacji produktu leczniczego Humira (adalimumab) we wnioskowanym wskazaniu spowodują wzrost kosztów dla budżetu na poziomie ok. 19,19 mln PLN w pierwszym roku refundacji oraz ok. 14,11 mln PLN w drugim roku finansowania przedmiotowej technologii. Przy uwzględnieniu wprowadzenia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka, wydatki płatnika wzrosną o ok. ■ mln PLN i ■ mln PLN w odpowiednio pierwszym i drugim roku refundacji.

Z perspektywy NFZ wydatki związane z włączeniem do refundacji produktu leczniczego Humira we wnioskowanym wskazaniu spowodują wzrost kosztów dla budżetu na poziomie ok.:

- w wariantcie minimalnym 18,23 mln PLN w pierwszym roku refundacji oraz ok. 13,40 mln PLN w drugim roku finansowania przedmiotowej technologii. Przy uwzględnieniu wprowadzenia proponowanego RSS, wydatki płatnika wzrosną o ok. ■ mln PLN i ■ mln PLN w odpowiednio pierwszym i drugim roku refundacji;

- w wariantcie maksymalnym 23,99 mln PLN w pierwszym roku refundacji oraz ok. 17,63 mln PLN w drugim roku finansowania przedmiotowej technologii. Przy uwzględnieniu wprowadzenia proponowanego RSS, wydatki płatnika wzrosną o ok. ■ mln PLN i ■ mln PLN w odpowiednio pierwszym i drugim roku refundacji.

Komentarz analityka AOTMiT:

Z zapisów wnioskowanego programu lekowego wynika, że leczenie trwa nie dłużej niż 18 miesięcy z zastrzeżeniem ust. 4 pkt. 1, zgodnie z którym świadczeniobiorca, u którego zaprzestano podawania leku z powodu uzyskania niskiej aktywności choroby lub remisji i u którego w trakcie badania kontrolnego stwierdzono nawrót choroby jest ponownie włączany do programu bez kwalifikacji do ponownego leczenia substancją czynną, która wywołała niską aktywność choroby. W modelu wnioskodawcy nie uwzględniano możliwości ponownego włączenia do programu pacjenta, który przerwał leczenie z powodu niskiej aktywności choroby, ale po pewnym czasie wystąpił u niego nawrót. Ze względu na brak danych klinicznych pozwalających oszacować m.in. czas do nawrotu u pacjentów zaprzestających przyjmowania leku z powodu niskiej aktywności choroby

w/w zapisu programu nie uwzględniono też w ramach obliczeń własnych Agencji, przyjmując założenie o ciągłym stosowaniu skutecznej terapii (do zakończenia maksymalnego, 18-miesięcznego czasu leczenia w programie).

Dodatkowo, w obliczeniach wnioskodawcy przyjęto, że koszt podania leku wynosi 104,00 zł, ponieważ lek podawany jest w warunkach ambulatoryjnych. Jak wskazywano w analizie ekonomicznej, eksperci szacują, że w praktyce 17,5% podań leków odbywać się będzie w trybie ambulatoryjnym, a 82,5% w warunkach domowych (a więc przy koszcie podania równym 0 zł) – średni koszt jednego podania leku wynosi przy takich założeniach 18,20 zł. Przy zmienionych kosztach podania wydatki płatnika publicznego ulegają obniżeniu (o ok. 3,7%) w wariantcie podstawowym do 18,49 mln PLN w pierwszym roku refundacji oraz do 13,59 mln PLN w roku drugim w wariantcie bez RSS, oraz odpowiednio [REDACTED] mln PLN i [REDACTED] mln PLN w wariantcie z RSS.

6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych było oszacowanie przyszłych wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Humira (adalimumab) w ramach programu lekowego „Leczenie ciężkiej, aktywnej postaci osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia (ICD-10 M 46)”.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (wszystkie koszty różniące są ponoszone przez NFZ, więc perspektywa wspólna jest tożsama z perspektywą płatnika publicznego) w dwuletnim horyzoncie czasowym.

W analizie rozważono dwa scenariusze:

- **scenariusz istniejący** – zakładający brak finansowania adalimumabu ze środków publicznych w leczeniu nr-axSpA (pacjenci stosują tylko leczenie objawowe);
- **scenariusz nowy** – zgodnie z którym adalimumab jest refundowany w leczeniu nr-axSpA i stosują go wszyscy pacjenci kwalifikujący się do wnioskowanego programu lekowego (obok leczenia objawowego).

Wnioskowany lek ma być dostępny w ramach programu lekowego, a więc bezpłatnie dla pacjenta. Zakłada się, że adalimumab w dalszym ciągu będzie finansowany w ramach istniejącej grupy limitowej (1050.1, blokery TNF – adalimumab), w której podstawę limitu finansowania wyznacza produkt Humira (adalimumab), roztwór do wstrzykiwań, 40 mg, 2 fiolek + 2 strz., kod EAN: 5909990005031, którego [REDACTED].

Wnioskodawca zaproponował RSS zgodnie, z którym: [REDACTED]

Populacja została oszacowana na podstawie populacji leczonej w ramach programu lekowego B.36 dla ZZSK przy założeniu, że rozpowszechnienie nr-axSpA jest dwukrotnie większe od rozpowszechnienia ZZSK. Populacja spełniająca kryteria kwalifikacji do programu lekowego jest zawężona do chorych z wymaganymi objawami przedmiotowymi zapalenia, których odsetek oszacowano na podstawie danych literaturowych. Populacja docelowa pozostaje w leczeniu przy uwzględnieniu odsetka pacjentów odpowiadających na leczenie w momencie sprawdzania jego skuteczności, co ma miejsce co 12 tygodni.

Obliczenia przeprowadzone przez wnioskodawcę wskazują, że de facto wykonał on kalkulację kosztów nie dla dwóch lat refundacji, ale dla dwóch okresów 18 miesięcznych. Korektę wyników przeprowadzono w obliczeniach własnych Agencji, dlatego te wyniki można traktować jako podstawowe.

Wyniki – na podstawie obliczeń własnych Agencji

Zgodnie z wynikiem obliczeń własnych Agencji, z perspektywy NFZ wydatki związane z włączeniem do refundacji produktu leczniczego Humira (adalimumab) we wnioskowanym wskazaniu spowodują wzrost kosztów dla budżetu na poziomie ok. 19,19 mln PLN w pierwszym roku refundacji oraz ok. 14,11 mln PLN w drugim roku finansowania przedmiotowej technologii. Przy uwzględnieniu wprowadzenia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka, wydatki płatnika wzrosną o ok. [redacted] mln PLN i [redacted] mln PLN w odpowiednio pierwszym i drugim roku refundacji.

Z perspektywy NFZ wydatki związane z włączeniem do refundacji produktu leczniczego Humira we wnioskowanym wskazaniu spowodują wzrost kosztów dla budżetu na poziomie ok.:

- w wariantcie minimalnym 18,23 mln PLN w pierwszym roku refundacji oraz ok. 13,40 mln PLN w drugim roku finansowania przedmiotowej technologii. Przy uwzględnieniu wprowadzenia proponowanego RSS, wydatki płatnika wzrosną o ok. [redacted] mln PLN i [redacted] mln PLN w odpowiednio pierwszym i drugim roku refundacji;

- w wariantcie maksymalnym 23,99 mln PLN w pierwszym roku refundacji oraz ok. 17,63 mln PLN w drugim roku finansowania przedmiotowej technologii. Przy uwzględnieniu wprowadzenia proponowanego RSS, wydatki płatnika wzrosną o ok. [redacted] mln PLN i [redacted] mln PLN w odpowiednio pierwszym i drugim roku refundacji.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Celem analizy racjonalizacyjnej wnioskodawcy było przedstawienie rozwiązań, których wdrożenie spowoduje uwolnienie środków finansowych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi wydatków z budżetu płatnika publicznego (NFZ) towarzyszącemu objęciu refundacją produktu leczniczego Humira (adalimumab) w ramach proponowanego programu lekowego.

Autorzy AR wnioskodawcy rozpatrywali założenie zakładające obniżenie wydatków płatnika publicznego przez zmianę leku stanowiącego podstawę limitu (lek Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml, 10 amp.-strz. á 0,6 ml) na produkt tańszy (lek Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 10000 j.m. (anty-Xa)/0,4 ml) w grupie limitowej 22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych.

Zakłada się, że zwiększenie udziałów w rynku leku Fragmin może nastąpić m.in. poprzez zwiększenie świadomości wśród chorych co do dostępności tańszego odpowiednika oraz poprzez zwiększenie świadomości wśród lekarzy o możliwości wskazania tańszego produktu na receptie. Zmianie podstawy limitu sprzyja obowiązek z art. 44 ustawy o refundacji, zgodnie z którym osoba wydająca leki ma obowiązek powiadomić świadczeniobiorcę o możliwości nabycia innego leku, o tej samej nazwie międzynarodowej, dawce, postaci farmaceutycznej, która nie powoduje powstania różnic terapeutycznych i o tym samym wskazaniu terapeutycznym, którego cena detaliczna nie przekracza limitu finansowania oraz ceny detalicznej leku przepisanej na receptę.

Analizę przeprowadzono dla dwuletniego horyzontu czasowego. Koszty leków w scenariuszu istniejącym określono na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 26 sierpnia 2015 r. w sprawie wykazu leków refundowanych (...). Następnie oszacowano opłaty NFZ za DDD w scenariuszu nowym przy założeniu zmiany podstawy limitu. Dane dotyczące refundacji poszczególnych produktów leczniczych określono na podstawie prognozy wielkości zrefundowanych miligramów poszczególnych substancji na podstawie danych opublikowanych przez NFZ za lata 2012-2014, przy założeniu utrzymania dotychczasowych trendów.

Wielkość uwolnionych środków finansowych w związku z realizacją rozwiązania zaproponowanego przez wnioskodawcę w kolejnych latach jego funkcjonowania przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 52. Wielkość uwolnionych środków finansowych w związku z realizacją zaproponowanego rozwiązania (szacunki na podstawie danych z roku 2012-2014)

Zaproponowane rozwiązanie	w I roku	w II roku
Zmiana podstawy limitu w grupie limitowej 22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych	24 050 499,26	27 038 087,11
Łącznie	51 088 586,37	

Według obliczeń autorów AR wnioskodawcy wprowadzenie przedstawionych rozwiązań spowoduje uwolnienie środków finansowych, które kompensują wydatki NFZ oszacowane w BIA wnioskodawcy w wariantcie maksymalnym (jeżeli bierze się pod uwagę uwolnione środki finansowe dla dwóch lat łącznie).

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

W świetle wyników wskazujących na nieistotne statystycznie różnice między grupą ADA i PLC w odsetku pacjentów z odpowiedzią według kryteriów ASAS40 dla podgrup pacjentów z czasem trwania objawów >5 lat lub pacjentów w wieku >40 r.ż. można mieć wątpliwości czy stosunek korzyści do ryzyka leczenia ADA dla tych subpopulacji jest korzystny. Agencja zwraca jednak uwagę, że liczba pacjentów w analizowanych podgrupach była niewielka i wyniki należy interpretować z ostrożnością. Z uwagi na powyższe, można jednak rozważyć ewentualną modyfikację kryteriów włączenia do badania, w celu zawężenia kryteriów PL do populacji osiągającej największą korzyść z leczenia.

Maksymalny czas leczenia przewidziany we wnioskowanym programie lekowym wynosi 18 miesięcy (ograniczenie to nie wynika z wytycznych praktyki klinicznej).

Ograniczenie czasowe ma zastosowanie „z zastrzeżeniem ust. 4 pkt 1”, zgodnie z którym świadczeniobiorca, u którego zaprzestano podawania leku z powodu niskiej aktywności choroby lub remisji, a u którego stwierdzono nawrót może być ponownie włączony do programu bez kwalifikacji. Przy obecnym brzmieniu zapisu nie jest jasne czy ograniczenie leczenia do 18 miesięcy dotyczy tylko ciągłego stosowania leku przez wskazany okres czasu, czy również ma zastosowanie w przypadku pacjentów, u których zaprzestawano podawania leku a następnie ponownie włączano ich do programu, w ten sposób że łączny czas leczenia nie może przekroczyć 18 miesięcy.

[REDACTED]:

„Przyjęcie jako kryteriów wyłączenia w programie jako adekwatnej odpowiedzi nie uzyskanie po 24 tygodniach terapii nieaktywnej choroby powinno być uzasadnione przez autorów / autora tego programu publikacjami piśmienniczymi, w których to badaniach klinicznych przyjęto by to jako punkt końcowy i to w 24 tygodniu. Znane mi próby kliniczne w spondyloartropatii przedradiologicznej jako główny cel stawiają odpowiedź ASAS20, a jako drugorzędowy cel ASAS 40, częściową remisję wg ASAS, 50% zmniejszenie BASDAI, zmianę w MRI oraz obserwuje się w nich zmiany w BASDAI, ASDAS (a nie uzyskanie nieaktywnej choroby w ASDAS) czy zmiany BASFI. (np. badanie z golimumabem, Sieper J Arthritis and Rheumatology 2015, 2702-2712).

Nie ma natomiast wielu danych co do odsetka chorych uzyskujących ASDAS < 1,3, a jak są to dotyczą grupy 169 chorych (badanie z adalimumabem i odnoszą się do 12 tygodnia - odsetek 24%; Sieper Ann Rheum Dis 2013; 72: 815-822).

W związku z tym trudno wprowadzać ten parametr jako główne kryterium wykluczenia chorych z dalszego leczenia właśnie w 24 tygodniu. Oczywiście jest to wygodny parametr, ale ASDAS wprowadzony był niedawno i nie można go przyrównywać do znaczenia wartości DAS28, stosowanego i weryfikowanego od wielu lat w RZS, w tym jako wyznacznika remisji choroby. Stąd wydaje mi się, iż warto byłoby wprowadzić alternatywny, dodatkowy cel w leczeniu, gdyż chory może odpowiadać dobrze na leczenie, a będzie istniała konieczność wyłączenia jeśli wartość ASDAS będzie > 1,3 i niepotrzebnie chory będzie wyłączony z badania.

Trzeba zakładać bardziej realistyczne cele. Takim parametrem może być dobra lub bardzo dobra odpowiedź na leczenie po 24 tygodniach oceniona przez dwóch niezależnych lekarzy lub też co najmniej pojęcie tzw. dużej poprawy w ASDAS, która np. według danych w badaniu z certolizumabem wynosiła ok. 42% (Sieper J Arthritis and Rheumatology 2015, 668-677).

Ponadto ASDAS można obliczać na podstawie CRP lub OB i nie warto ograniczać tylko do CRP.”

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania ADA we wskazaniu „leczenie ciężkiej, aktywnej postaci osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia (ICD-10: M46)” przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 7-8 kwietnia 2016 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego „adalimumab”. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 rekomendacje pozytywne. W rekomendacjach zwraca się głównie uwagę na wyższą skuteczność kliniczną ADA i porównywalny profil bezpieczeństwa względem PLC we wnioskowanym wskazaniu. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 53. Rekomendacje refundacyjne dla leku Humira

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
TGA 2014 (Australia)	Dorośli z ostrą nr-axSpA z obiektywnymi objawami zapalenia potwierdzonymi podwyższonym poziomem CRP i/lub MRI, u których nie uzyskano właściwej odpowiedzi na NSAID, lub którzy nie tolerują NLPZ.	Rekomendacja pozytywna <u>Uzasadnienie</u> Istotna klinicznie i statystycznie skuteczność ADA w porównaniu z PLC w 12 tyg. okresie obserwacji w badaniu RCT: M10-791, która utrzymała się w fazie <i>open label</i> tego badania. Odpowiedź na leczenie była większa u osób z podwyższonym wyjściowo poziomem CRP i krótszym okresem objawowym. Profil bezpieczeństwa był zgodny z tym raportowanym w poprzednich badaniach, nie stwierdzono nowych kwestii związanych z bezpieczeństwem.
PMAPC 2014 (Wielka Brytania)	Chorzy na nr-axSpA zdefiniowaną zgodnie z kryteriami ASAS – brak zmian radiograficznych charakterystycznych na ZZSK, ból pleców o charakterze zapalnym potwierdzony w badaniu MRI (ze zwiększonym lub prawidłowym CRP spełniający pozostałe kryteria NICE dotyczące terapii ZZSK lekami anti-TNF*	Rekomendacja pozytywna <u>Uzasadnienie</u> W badaniu randomizowanym u chorych leczonych ADA odpowiedź na leczenie występowała istotnie statystycznie częściej niż w grupie PLC (placebo). SMC oraz AWMSG rekomendują ADA jako terapię u chorych na nr-axSpA ze względu na skuteczność kliniczną i efektywność kosztową.
AWMSG 2013 (Walia)	Dorośli chorzy na axSpA o ciężkim przebiegu, bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK, z obiektywnymi objawami zapalenia (podwyższone CRP i/lub ocena za pomocą MRI), u których nie uzyskano odpowiedniej odpowiedzi na NLPZ lub którzy nie tolerują NLPZ	Rekomendacja pozytywna <u>Uzasadnienie</u> Rekomendacja została wydana na podstawie wstępnej rekomendacji AWMSG, danych uzyskanych m.in. od podmiotu odpowiedzialnego, opinii eksperckich oraz chorych/osób opiekujących się chorymi.
SMC 2013 (Szkocja)	Dorośli chorzy na axSpA o ciężkim przebiegu, bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK, lecz z obiektywnymi objawami zapalenia (podwyższone CRP oraz ocena za pomocą MRI), u których nie uzyskano odpowiedniej odpowiedzi na NLPZ lub nie tolerują NLPZ.	Rekomendacja pozytywna <u>Uzasadnienie</u> W badaniu randomizowanym u chorych leczonych ADA odpowiedź na leczenie występowała istotnie statystycznie częściej niż w grupie PLC. Skuteczność leku wykazano także w przypadku drugorzędowych punktów końcowych. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych była zbliżona w obu grupach.

*do kryteriów tych należą: utrzymująca się aktywna choroba potwierdzona poprzez wynik wskaźnika BASDAI ≥ 4 punkty oraz wynik na skali VAS ≥ 4 cm w dwóch osobnych pomiarach w odstępie wynoszącym co najmniej 12 tygodni; brak skuteczności leczenia z zastosowaniem przynajmniej 2 leków z grupy NLPZ przyjmowanych w maksymalnej rekomendowanej dawce przez co najmniej 4 tygodnie

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 54. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA



Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	brak refundacji	brak refundacji	nie
Belgia	75%	brak ograniczeń	nie
Bułgaria	brak refundacji	brak refundacji	nie
Cypr	nie dotyczy	nie dotyczy	nie
Czechy	brak refundacji	brak refundacji	nie
Dania	100%	brak ograniczeń	nie
Estonia	100%	brak ograniczeń	nie
Finlandia	72%	roczny limit dopłaty do pacjenta wynosi 675,39 Euro. Po przekroczeniu powyższej kwoty przez pacjenta refundacja wynosi 100%	nie
Francja	65-100%	brak ograniczeń	nie
Grecja	nie dotyczy	nie dotyczy	nie
Hiszpania	100%	brak ograniczeń	nie
Holandia	100%	brak ograniczeń	nie
Irlandia	100%	brak ograniczeń	nie
Islandia	100%	brak ograniczeń	nie
Liechtenstein	nie dotyczy	nie dotyczy	nie
Litwa	brak refundacji	brak refundacji	nie
Luksemburg	brak refundacji	brak refundacji	nie
Łotwa	brak refundacji	brak refundacji	nie
Malta	brak refundacji	brak refundacji	nie
Niemcy	100%	brak ograniczeń	nie
Norwegia	100%	brak ograniczeń	nie
Portugalia	100%	brak ograniczeń	nie
Rumunia	100%	brak ograniczeń	nie
Słowacja	100%	brak ograniczeń	nie
Słowenia	100%	brak ograniczeń	nie
Szwajcaria	nie dotyczy	nie dotyczy	nie
Szwecja	100%	brak ograniczeń	nie
Węgry	brak refundacji	brak refundacji	nie
Wielka Brytania	100%	brak ograniczeń	nie
Włochy	100%	brak ograniczeń	nie

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Humira jest finansowany w 18 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych). Najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100%. W Finlandii finansowanie produktu leczniczego Humira jest ograniczone limitem dopłaty do pacjenta, który wynosi 675,39 Euro. Po przekroczeniu powyższej kwoty przez pacjenta refundacja wynosi 100%. W żadnym z rozpatrywanych krajów nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

11. Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów

11.1. Opinie ekspertów klinicznych

Tabela 55. Opinie ekspertów dotyczące finansowania wnioskowanej technologii

Ekspert	Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych	Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych	Stanowisko własne ws. finansowania ze środków publicznych
	<p>„Znaczna część pacjentów z ciężką aktywną postacią osiowej spondyloartropatii bez zmian radiograficznych rozwija zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa. W przypadku braku skuteczności niesteroidowych leków przeciwzapalnych u tych chorych powinno być zastosowane leczenie biologiczne (adalimumabem), gdyż wczesne włączenie takiego leczenia bezpośrednio przekłada się na zahamowanie postępu zmian strukturalnych w układzie ruchu w przebiegu choroby a nawet daje szansę na uzyskanie remisji wolnej od leków.”</p>	<p>„Nie powinny być finansowe spondyloartropatie osiowe bez zmian radiologicznych z niską aktywnością choroby, bez objawów przedmiotowych zapalenia, dobrze reagujące na standardowe leczenie niebiologiczne.”</p>	<p>„Obraz kliniczny spondyloartropatii osiowych bez zmian radiologicznych jest taki sam jak zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa. W jednej i drugiej chorobie podobnie często obserwuje się występowanie takich zmian jak: zapalenie przyczepów ścięgnistych (enthesitis), dactylitis, zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie stawów obwodowych czy występowanie zapalnego bólu kręgosłupa. Istotną różnicą polega na skuteczności inhibitorów TNF-alfa. Inhibitory TNF-alfa są skuteczne w nieradiograficznych osiowych spondyloartropatiach i wczesnych okresach zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa. Skuteczność tych leków jest dużo gorsza w zaawansowanym zesztywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa. Zastosowanie leczenia biologicznego (adalimumabu) w aktywnych postaciach osiowych spondyloartropatii bez zmian radiograficznych pozwala na zmniejszenie powikłań tej choroby, zmniejszając nakłady finansowe na ich leczenie.”</p>
	<p>„Powinno być finansowane ze środków publicznych, daje szansę leczenia 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>„Nie znajduję argumentów przeciwnych”</p>	<p>Powinno być finansowane ze środków publicznych. Moje obawy budzi jednak zapis ograniczający czas leczenia - do 18 miesięcy, nie mamy ku temu wystarczająco danych, aby określić to rygorystycznie jako czas na uzyskanie bardziej trwałej odpowiedzi. 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 - choroby o podobnym przebiegu klinicznym - 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. Nie ma też rekomendacji leczenia , które by zalecały odstawianie inhibitora TNF w przypadku jego skuteczności - jest to rozwiązanie bardzo kontrowersyjne - sztywne ustalenie maksymalnego czasu leczenia 18 miesięcy</p>

11.2. Opinie organizacji reprezentujących pacjentów

Brak

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 08.02.2016, znak PLR.4600.2591(2).2015.MR (data wpływu do AOTMiT 09.02.2016), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego Humira (adalimumab), roztwór do wstrzykiwań:

- 40mg, 2 ampułkostrzykawki + 2 gaziki nasączone alkoholem, kod EAN: 5909990005055

w ramach programu lekowego „Leczenie ciężkiej, aktywnej postaci spondyloartropatii osiowej bez zmian radiologicznych (ICD-10: M46)”.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym Minister Zdrowia został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 1.03.2016, znak OT.4351.6.2016.PW_AZa.2. Minister Zdrowia wezwał wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 23.03.2016 pismem Ministerstwa Zdrowia znak PLR.4600.2591(4).2015.MR z dnia 22.03.2016.

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 zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK), które jest radiograficzną formą SpA.

Alternatywne technologie medyczne

W zdefiniowanej populacji docelowej, aktualną praktykę kliniczną stanowią leki z grupy anty-TNF (m.in. adalimumab, infliksymab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab). Wśród leków z grupy anty-TNF wskazanie rejestracyjne w analizowanej populacji w Polsce posiadają etanercept, certolizumab pegol oraz golimumab - żaden z tych leków nie jest finansowany w Polsce w analizowanym wskazaniu. Z powodu braku finansowania leków z grupy anty-TNF w Polsce w niniejszej analizie uwzględniono również porównanie z placebo (ADA + BSC vs placebo + BSC). Przedstawione powyżej komparatory stanowią aktualny standard leczenia w świetle rekomendacji klinicznych oraz opinii ekspertów klinicznych.

Należy zwrócić uwagę, że wnioskodawca pominął porównanie z golimumabem (w ramach analizy ekonomicznej analitycy Agencji przeprowadzili szacunki kosztów dla takiego porównania).

Skuteczność kliniczna i praktyczna oraz bezpieczeństwo

Porównanie pośrednie: ADA vs CERT i ADA vs ETA

Wyniki analizy skuteczności dla porównania pośredniego ADA vs CERT oraz ADA vs ETA po 12 tygodniach obserwacji wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie wszystkich analizowanych zmiennych dychotomicznych, tj. pierwszorzędowego punktu końcowego „odsetek pacjentów, którzy osiągnęli odpowiedź wg. kryteriów ASAS40” oraz pozostałych drugorzędowych punktów końcowych: odpowiedzi według kryteriów ASAS20, odpowiedzi według kryteriów ASAS5/6, remisji częściowej według kryteriów ASAS, odpowiedzi według kryteriów BASDAI50, znacznej poprawy według kryteriów ASDAS i choroby nieaktywnej według kryteriów ASDAS. Wyniki analizy skuteczności dla porównania pośredniego ADA vs CERT oraz ADA vs ETA po 12 tygodniach obserwacji wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie wszystkich analizowanych zmiennych ciągłych. Istotność statystyczna nie została osiągnięta dla następujących punktów końcowych: aktywności choroby w ocenie chorego, aktywności choroby w skali BASDAI, porannej sztywności stawów w skali BASDAI, ruchomości kręgosłupa i stawów krzyżowo-biodrowych w skali BASMI, sprawności fizycznej w skali BASFI, nasilenia bólu ogółem, nasilenia bólu nocnego, zmiany wskaźnika SPARCC dla zapalenia stawów kręgosłupa na podstawie badania MRI, zmiany wskaźnika SPARCC dla zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych na podstawie badania MRI oraz zmiany stężenia hs-CRPb.

Wyniki porównania pośredniego ADA vs ETA w zakresie analizy bezpieczeństwa nie wykazały istotnych statystycznie różnic między ADA i ETA w odniesieniu do wszystkich analizowanych punktów końcowych, tj. ciężkich zdarzeń niepożądanych, ciężkich zakażeń, oraz zdarzeń niepożądanych ogółem. Brak znamienności statystycznej między porównywanymi technologiami stwierdzono również w przypadku wyników dla wszystkich analizowanych zdarzeń niepożądanych w podziale na kategorie MedDRA. Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądany u chorych stosujących ADA były zapalenie nosogardzieli (11,6%), ból głowy (6,3%) i nudności (7,4%), zaś u pacjentów otrzymujących ETA: zapalenie nosogardzieli (9,9%), reakcja w miejscu podania (5,4%) oraz rumień w miejscu podania (6,3%).

ADA vs PLC

Wykazano przewagę ADA nad PLC w zakresie następujących punktów końcowych: odpowiedź według kryteriów ASAS40, odpowiedź według kryteriów ASAS50, odpowiedź według kryteriów ASAS70, aktywność choroby według kryteriów ASDAS, istotna klinicznie poprawa wyniku według kryteriów ASDAS, poprawa sprawności fizycznej w skali BASFI (wynik <2) - chorzy z wynikiem początkowym ≥ 2 , wynik kwestionariusza SF-36, zmiana jakości życia według kwestionariusza EQ-5D względem wartości początkowych, nieobecność w pracy, ilość snu, zmiana aktywności choroby w ocenie badacza względem wartości początkowych, zmiana aktywności choroby w ocenie chorego względem wartości początkowych, zmiana aktywności choroby w skali BASDAI względem wartości początkowych, zmiana oceny stanu zapalnego / porannej sztywności stawów w skali BASDAI względem wartości początkowych, zmiana nasilenia bólu w ocenie chorego względem wartości początkowych, zmiana całkowitego bólu pleców względem wartości początkowych, zmiana nasilenia bólu nocnego względem wartości początkowych, zmiana stężenia CRP względem wartości początkowych, stężenie CRP [mg/l]. Po 156 tygodniach stosowania ADA (w fazie zaślepionej i otwartej) odpowiedź na leczenie według kryteriów ASAS40, ASAS20 i BASDAI50 utrzymuje się u 58-75% pacjentów. W tym samym czasie odpowiedź według powyższych kryteriów uzyskało 76-91% pacjentów, którzy w fazie zaślepionej otrzymywali PLC, a w fazie otwartej ADA. Różnice w liczbie pacjentów z odpowiedzią na leczenie według kryteriów ASAS40, ASAS20 i BASDAI50 między ramionami PLC i ADA osiągnęły istotność statystyczną po 104- i 152 tygodniach obserwacji, natomiast nie były znamienne statystycznie po 52 tygodniach. Po 52-tyg. okresie obserwacji odpowiedź na leczenie według kryteriów ASAS40 odnotowano u 45,5% chorych leczonych ADA, zaś odsetek pacjentów z odpowiedzią według kryteriów ASAS20 oraz BASDAI50 był nieco wyższy i w obu przypadkach wyniósł 54,5%. W tym samym czasie częściową remisję według kryteriów ASAS odnotowano u 18,2% chorych. W analizowanym okresie obserwacji u pacjentów stosujących ADA odnotowano poprawę wyniku w skali BASDAI w porównaniu z wartością początkową o 2,8 punktu.

Nie odnotowano żadnych zgonów zarówno w grupie pacjentów stosujących ADA, jak i w grupie kontrolnej. Znamienne statystycznie częściej w grupie ADA w porównaniu z grupą PLC raportowano zapalenia nosogardzieli oraz reakcje w miejscu podania. W przypadku pozostałych zdarzeń niepożądanych nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między porównywanymi interwencjami. Wyniki badania Haibel 2008 wskazują, iż znamienne statystycznie częściej raportowano zakażenia dróg oddechowych oraz zakażenia skóry wśród pacjentów otrzymujących ADA w porównaniu z grupą kontrolną. W badaniu ABILITY-1 okresie obserwacji wynoszącym 52 tyg. ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 17,37% pacjentów, a inne zdarzenia

niepożądane (z wyłączeniem ciężkich) – u 80%. Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane to zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej (m.in. zapalenia kręgosłupa i ból pleców) oraz zakażenia i zarażenia pasożytnicze (m.in. zapalenie nosogardzieli, zapalenie oskrzeli, infekcje górnych dróg oddechowych i zapalenie zatok). W badaniu Haibel 2008 czasie 52 tygodni nie raportowano ciężkich działań niepożądanych, natomiast odnotowano w sumie 8 ciężkich zdarzenia niepożądanych, które wystąpiły u 10,9% chorych. Zdarzenia niepożądane zaobserwowano u prawie wszystkich chorych (97,8%).

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 4 pierwotne badania z randomizacją, w tym 2 badania porównujące ADA z PLC (opisane w publikacjach van der Heijde 2016, Sieper 2013, Haibel 2008), 1 badanie porównujące CERT z PLC (Landewe 2014) oraz 1 badanie porównujące ETA z PLC (Dougados 2014).

W uwzględnionych badaniach nie analizowano wpływu porównywanych interwencji na **przeżycie**, analizowano jednak ich wpływ na **jakość życia** (wyłącznie dla porównania ADA vs PLC)

Wnioskowany PL obejmuje populację z ciężką, aktywną postacią osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia. Co więcej, zgodnie z treścią programu, ADA będzie stosowany jako trzecia linia leczenia, po uprzednim nieskutecznym zastosowaniu co najmniej dwóch leków z grupy NLPZ.

Dostępne badania nad naturalnym przebiegiem nr-ax-SpA wskazują, że aktywność tej choroby (BASDAI) jest dość stabilna w czasie i ogólnie nie postępuje, chociaż może mieć ciężką postać we wczesnym etapie choroby. Funkcje pacjentów (oceniane na podstawie BASFI) pogarszają się z czasem, chociaż przebieg nie jest stały i przewidywalny. Należy podkreślić, że informacji o naturalnym przebiegu nr-ax-SpA jest relatywnie niewiele. Wydaje się, że w ZZSK progresja choroby następuje szybciej, ale pacjenci z nr-axSpA mogą mieć ciężką postać choroby, co wiąże się z zaburzonym funkcjonowaniem (Bruinsma 2013). W literaturze wskazuje się, że nawet ciężka postać ZZSK i nr-axSpA mogą w różny sposób oddziaływać na pacjenta – od braku świadomości choroby do znacznego cierpienia i pogorszenia jakości życia. Dlatego też, badacze poszukają właściwych markerów prognostycznych dla postaci ciężkich, zwłaszcza że kierunek rozwoju choroby widoczny może być dopiero po 10 latach (Carette 2005, Rheumatology 2008).

Wyniki niniejszej analizy wskazują na istotną klinicznie i statystycznie skuteczność ADA w porównaniu z PLC w 12-tyg. okresie obserwacji, a odpowiedź na leczenie utrzymała się w fazie *open label* (do 156 tyg.). Należy zwrócić uwagę, że grupa pacjentów otrzymująca PLC w fazie zaślepionej, a następnie ADA w fazie otwartej, charakteryzowała się istotnie większym odsetkiem odpowiedzi na leczenie w porównaniu z chorymi, którzy otrzymywali ADA od początku badania. Wyniki porównania pośredniego ADA z ETA oraz ADA z CERT wskazują na porównywalną skuteczność kliniczną i zbliżony profil bezpieczeństwa między porównywanymi inhibitorami TNF-alfa. Wnioskowanie oparte jest jednak o analizę pośrednią obejmującą niewielką liczbę badań RCT (2 dla ADA i po 1 dla komparatorów). We wnioskowanym wskazaniu brakuje badań head-to-head porównujących poszczególne inhibitory TNF-alfa. Ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii może być zakłócona przez działanie terapii dodanych (BSC), w tym leków z grupy DMARD i NLPZ - brak jest badań porównujących ADA z naturalnym przebiegiem nr-axSpA. Należy zwrócić uwagę, że włączone badania nie obejmują wyników dla chorych z ciężką postacią nr-axSpA, która jest zdefiniowana przez PL. Ponadto badania włączone do przeglądu systematycznego dotyczą populacji szerszej niż populacja wskazana we wniosku refundacyjnym, co może mieć wpływ na różnice między populacją analizy a populacją rzeczywistą PL. Interpretując wyniki niniejszej analizy należy uwzględnić szereg pozostałych ograniczeń dotyczących zarówno jakości włączonych badań, jak i całej analizy, uwzględnionych w Rozdz. 4.1.3.2 niniejszej AWA.

Odpowiedź na leczenie ADA była większa u osób z podwyższonym wyjściowo poziomem CRP, w wieku poniżej 40 lat, z krótszym okresem objawowym i wyższym wskaźnikiem SPARCC dla zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych na podstawie badania MRI. Co więcej, brak istotności statystycznej wyników w niektórych podgrupach (np. chorzy pow. 40 r.ż.) sugeruje, że korzyści z leczenia dla pewnych subpopulacji nr-axSpA mogą być wątpliwe. Niemniej jednak liczba pacjentów w analizowanych podgrupach była niewielka i wyniki należy interpretować z ostrożnością (Bruinsma 2013, TGA 2014). Niezbędne są dalsze badania, które pozwolą na wyjaśnienie tych wątpliwości.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Wyniki analizy wnioskodawcy:

Wyniki CMA (porównanie z etanerceptem i certolizumabem pegol):

Na podstawie analizy minimalizacji kosztów wnioskodawcy można wnioskować, że w 18 miesięcznym horyzoncie czasowym stosowanie adalimumabu jest tańsze od stosowania etanerceptu oraz certolizumabu odpowiednio o 292,63 PLN i 5 321,97 PLN bez RSS (██████████ PLN i ██████████ z RSS). Powyższy wynik

uwzględnia ceny etanerceptu oraz certolizumabu uzyskane na podstawie Obwieszczenia MZ (bez uwzględnienia ewentualnych RSS dla tych leków), oraz zakłada, że każde podanie leków odbywać się będzie w trybie ambulatoryjnym (koszt jednego podania leku to 104 PLN).

Cena zbytu netto za opakowanie wnioskowanego leku, przy której koszt stosowania ADA nie jest wyższy od kosztu stosowania CERT wynosi ██████████ PLN bez uwzględnienia RSS oraz ██████████ PLN z uwzględnieniem RSS.

Cena zbytu netto za opakowanie wnioskowanego leku, przy której koszt stosowania ADA nie jest wyższy od kosztu stosowania ETA wynosi ██████████ PLN bez uwzględnienia RSS oraz ██████████ PLN z uwzględnieniem RSS.

Na podstawie przeprowadzonej analizy wrażliwości można stwierdzić, że największy wpływ na wyniki analizy mają założenia dotyczące cen komparatorów – przyjmując cenę CERT na podstawie danych refundacyjnych następuje zmiana wnioskowania z CMA (stosowanie ADA w miejsce CERT jest droższe, ██████████) natomiast w przypadku ETA przyjmujące jego cenę na podstawie danych refundacyjnych wnioskowanie zmienia się ██████████

W przypadku porównania z ETA kluczowym parametrem jest również koszt podania leków (w przypadku porównania z CERT parametr ten nie ma znaczenia z powodu jednakowej liczby podań). Przyjęcie kosztu podania na poziomie 0 PLN zmienia wnioskowanie z CMA ██████████

Wyniki CUA (porównanie z placebo):

Bez uwzględnienia „zjawiska odbicia” wartość współczynnika ICUR, w dożywotnym horyzoncie czasowym, z perspektywy NFZ (tożsamym perspektywie NFZ + pacjent), dla porównania ADA vs placebo oszacowano na 85 023,44 PLN/QALY bez RSS (██████████).

Uwzględniając „zjawisko odbicia” wartość współczynnika ICUR, w dożywotnym horyzoncie czasowym, z perspektywy NFZ (tożsamym perspektywie NFZ + pacjent), dla porównania ADA vs placebo oszacowano na 107 578,81 PLN/QALY bez RSS (██████████).

Na podstawie powyższych wyników można stwierdzić, że terapia ADA jest terapią kosztowo użyteczną, w obu rozpatrywanych wariantach (bez względu na uwzględnienie bądź brak uwzględnienia „zjawiska odbicia”).

Największy wpływ na wyniki analizy mają założenia dotyczące długoterminowego utrzymania odpowiedzi na leczenie. Przyjmując założenie o niższym odsetku pacjentów utrzymujących odpowiedź po 18 miesiącach (po zakończeniu terapii aż do końca życia) – 17% zamiast 27% - wartość ICUR rośnie w wariancie bez „efektu odbicia” o 31% oraz o 51% z „efektem odbicia”.

Istotny wpływ na wyniki analizy mają również założenia odnośnie przyjętych wartości wskaźników BASDAI i BASFI u pacjentów uzyskujących trwałą odpowiedź na leczenie (po zakończeniu terapii). Przyjęcie wartości BASDAI na poziomie 3,25 zamiast 1,2 skutkuje wzrostem ICUR o 29% bez „efektu odbicia” i 40% z „efektem odbicia”. Przyjęcie BASFI na poziomie 2,87 zamiast 1,1 skutkuje wzrostem ICUR o 20% bez efektu odbicia” i 26% z „efektem odbicia”.

Duży wpływ na wyniki analizy mają również założenia odnośnie odsetka pacjentów odpowiadających na leczenie, szczególnie w 24 tygodniu. Przyjęcie tego parametru na poziomie 100% zamiast 65% skutkuje spadkiem ICUR o około 20% (bez względu na wariant).

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie wnioskodawcy oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu (125 955 PLN), o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi:

- Bez uwzględnienia zjawiska odbicia – ██████████) za opakowanie.
- **Z uwzględnieniem zjawiska odbicia** ██████████) za opakowanie.

Obliczenia własne Agencji:

Wyniki CMA (porównanie z etanerceptem, certolizumabem pegol i golimumabem):

Na podstawie analizy minimalizacji kosztów - na podstawie obliczeń własnych Agencji - można wnioskować, że w 18 miesięcznym horyzoncie czasowym stosowanie adalimumabu jest droższe od stosowania certolizumabu o 5 539,59 PLN bez RSS () i droższe od stosowania etanerceptu o 3 880,52 PLN bez RSS () i golimumabu o 8 706,20 PLN bez RSS (). Powyższy wynik uwzględnia ceny etanerceptu, certolizumabu oraz golimumabu uzyskane na podstawie danych refundacyjnych (komunikat DGL), oraz zakłada niższe koszty podania leków (18,20 PLN za jedno podanie).

Na podstawie obliczeń własnych Agencji można stwierdzić, że:

- cena zbytu netto za opakowanie wnioskowanego leku, przy której koszt stosowania ADA nie jest wyższy od kosztu stosowania CERT wynosi bez uwzględnienia RSS oraz z uwzględnieniem RSS;
- cena zbytu netto za opakowanie wnioskowanego leku, przy której koszt stosowania ADA nie jest wyższy od kosztu stosowania ETA wynosi bez uwzględnienia RSS oraz z uwzględnieniem RSS.
- cena zbytu netto za opakowanie wnioskowanego leku, przy której koszt stosowania ADA nie jest wyższy od kosztu stosowania golimumabu wynosi bez uwzględnienia RSS oraz z uwzględnieniem RSS.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Zgodnie z wynikiem obliczeń własnych Agencji, z perspektywy NFZ wydatki związane z włączeniem do refundacji produktu leczniczego Humira (adalimumab) we wnioskowanym wskazaniu spowodują wzrost kosztów dla budżetu na poziomie ok. 19,19 mln PLN w pierwszym roku refundacji oraz ok. 14,11 mln PLN w drugim roku finansowania przedmiotowej technologii. Przy uwzględnieniu wprowadzenia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka, wydatki płatnika wzrosną o ok. mln PLN i mln PLN w odpowiednio pierwszym i drugim roku refundacji.

Z perspektywy NFZ wydatki związane z włączeniem do refundacji produktu leczniczego Humira we wnioskowanym wskazaniu spowodują wzrost kosztów dla budżetu na poziomie ok.:

- w wariantcie minimalnym 18,23 mln PLN w pierwszym roku refundacji oraz ok. 13,40 mln PLN w drugim roku finansowania przedmiotowej technologii. Przy uwzględnieniu wprowadzenia proponowanego RSS, wydatki płatnika wzrosną o ok. mln PLN i mln PLN w odpowiednio pierwszym i drugim roku refundacji;

- w wariantcie maksymalnym 23,99 mln PLN w pierwszym roku refundacji oraz ok. 17,63 mln PLN w drugim roku finansowania przedmiotowej technologii. Przy uwzględnieniu wprowadzenia proponowanego RSS, wydatki płatnika wzrosną o ok. mln PLN i mln PLN w odpowiednio pierwszym i drugim roku refundacji

Uwagi do zapisów programu lekowego

W świetle wyników wskazujących na nieistotne statystycznie różnice między grupą ADA i PLC w odsetku pacjentów z odpowiedzią według kryteriów ASAS40 dla podgrup pacjentów z czasem trwania objawów >5 lat lub pacjentów w wieku >40 r.ż. można mieć wątpliwości czy stosunek korzyści do ryzyka leczenia ADA dla tych subpopulacji jest korzystny. Agencja zwraca jednak uwagę, że liczba pacjentów w analizowanych podgrupach była niewielka i wyniki należy interpretować z ostrożnością. Z uwagi na powyższe, można jednak rozważać ewentualną modyfikację kryteriów włączenia do badania, w celu zawężenia kryteriów PL do populacji osiągającej największą korzyść z leczenia.

Maksymalny czas leczenia przewidziany we wnioskowanym programie lekowym wynosi 18 miesięcy (ograniczenie to nie wynika z wytycznych praktyki klinicznej).

Ograniczenie czasowe ma zastosowanie „z zastrzeżeniem ust. 4 pkt 1”, zgodnie z którym świadczeniobiorca, u którego zaprzestano podawania leku z powodu niskiej aktywności choroby lub remisji, a u którego stwierdzono nawrót może być ponownie włączony do programu bez kwalifikacji. Przy obecnym brzmieniu zapisu nie jest jasne czy ograniczenie leczenia do 18 miesięcy dotyczy tylko ciągłego stosowania leku przez wskazany okres czasu, czy również ma zastosowanie w przypadku pacjentów, u których zaprzestawano podawania leku a następnie ponownie włączano ich do programu, w ten sposób że łączny czas leczenia nie może przekroczyć 18 miesięcy.

„Przyjęcie jako kryteriów wyłączenia w programie jako adekwatnej odpowiedzi nie uzyskanie po 24 tygodniach terapii nieaktywnej choroby powinno być uzasadnione przez autorów / autora tego programu publikacjami

piśmienniczymi, w których to badaniach klinicznych przyjęto by to jako punkt końcowy i to w 24 tygodniu. Znane mi próby kliniczne w spondyloartropatii przedradiologicznej jako główny cel stawiają odpowiedź ASAS20, a jako drugorzędowy cel ASAS 40, częściową remisję wg ASAS, 50% zmniejszenie BASDAI, zmianę w MRI oraz obserwuje się w nich zmiany w BASDAI, ASDAS (a nie uzyskanie nieaktywnej choroby w ASDAS) czy zmiany BASFI. (np. badanie z golimumabem, Sieper J Arthritis and Rheumatology 2015, 2702-2712).

Nie ma natomiast wielu danych co do odsetka chorych uzyskujących ASDAS < 1,3, a jak są to dotyczą grupy 169 chorych (badanie z adalimumabem i odnoszą się do 12 tygodnia - odsetek 24%; Sieper Ann Rheum Dis 2013; 72: 815-822).

W związku z tym trudno wprowadzać ten parametr jako główne kryterium wykluczenia chorych z dalszego leczenia właśnie w 24 tygodniu. Oczywiście jest to wygodny parametr, ale ASDAS wprowadzony był niedawno i nie można go przyrównywać do znaczenia wartości DAS28, stosowanego i weryfikowanego od wielu lat w RZS, w tym jako wyznacznika remisji choroby. Stąd wydaje mi się, iż warto byłoby wprowadzić alternatywny, dodatkowy cel w leczeniu, gdyż chory może odpowiadać dobrze na leczenie, a będzie istniała konieczność wyłączenia jeśli wartość ASDAS będzie > 1,3 i niepotrzebnie chory będzie wyłączony z badania.

Trzeba zakładać bardziej realistyczne cele. Takim parametrem może być dobra lub bardzo dobra odpowiedź na leczenie po 24 tygodniach oceniona przez dwóch niezależnych lekarzy lub też co najmniej pojęcie tzw. dużej poprawy w ASDAS , która np. według danych w badaniu z certolizumabem wynosiła ok. 42% (Sieper J Arthritis and Rheumatology 2015, 668-677).

Ponadto ASDAS można obliczać na podstawie CRP lub OB i nie warto ograniczać tylko do CRP.”

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 4 rekomendacje pozytywne. W rekomendacjach zwraca się głównie uwagę na wyższą skuteczność kliniczną ADA i porównywalny profil bezpieczeństwa względem PLC we wnioskowanym wskazaniu.

Uwagi dodatkowe

Brak.

13. Źródła

Badania pierwotne i wtórne	
Callhoff 2015	Callhoff J., Sieper J., Weiß A. i in., Efficacy of TNF α blockers in patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis, <i>Annals of the Rheumatic Diseases</i> 2015 Jun;74(6):1241-8
Corbett 2016	Corbett, Mark, et al. "Tumour necrosis factor- α inhibitors for ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: a systematic review and economic evaluation." <i>Health Technology Assessment</i> 20.9 (2016): 333.
De la Mata 2011	De La Mata J. Maese J. Martinez J.A. i in., Current Evidence of the Management of Undifferentiated Spondyloarthritis: A Systematic Literature Review, <i>Seminars in Arthritis and Rheumatism</i> 2011, 40 (5) (pp 421-429.e3)
Dougados 2014	Dougados M., Van Der Heijde D., Sieper J. i in., 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, <i>Arthritis and Rheumatology</i> . 66 (8) (pp 2091-2102), 2014
Haibel 2008	Haibel H., Rudwaleit M., Listing J. i in., 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, <i>Arthritis and Rheumatism</i> . 58 (7) (pp 1981-1991), 2008
Landewe 2014	Landewe R., Braun J., Deodhar A. i in., Efficacy of certolizumab pegol on signs and symptoms of axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis: 24-week results of a double-blind randomised placebo-controlled Phase 3 study, <i>Annals of the Rheumatic Diseases</i> . 73 (1) (pp 39-47), 2014
Sieper 2013	Sieper J., Van Der Heijde D., Dougados M. i in., Efficacy and safety of adalimumab in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis: Results of a randomised placebo-controlled trial (ABILITY-1), <i>Annals of the Rheumatic Diseases</i> . 72 (6) (pp 815-822), 2013
Van der Heijde 2016	van der Heijde D., Joshi A., Pangan A. i in., ASAS40 and ASDAS clinical responses in the ABILITY-1 clinical trial translate to meaningful improvements in physical function, health-related quality of life and work productivity in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis, <i>Rheumatology (Oxford, England)</i> (Impact Factor: 4.48). 08/2015; 55(1)
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
ACR/SAASRTN 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:8/04/2016 r.]
ASAS-EULAR 2010	Assessment of SpondyloArthritis International Society, 2010 Update of the international ASAS recommendations for the use of anti-TNF agents in patients with axial spondyloarthritis, <i>Ann Rheum Dis</i> 2011;70:905–908
AWMSG 2013	All Wales Medicines Strategy Group, Final Appraisal Recommendation – 1513, Adalimumab (Humira®) 40 mg prefilled pen or 40 mg prefilled syringe, June 2013
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. <i>J Rheumatol</i> . 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. <i>J Rheumatol</i> . 2015 Apr;42(4):665-81. doi: 10.3899/jrheum.141001. Epub 2015 Feb 15.
EULAR 2015	Mandl P, Navarro-Compán V, Terslev L, Aegerter P, van der Heijde D, D'Agostino MA, Baraliakos X, Pedersen SJ, Jurk 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. <i>Ann Rheum Dis</i> . 2015 Apr 2. pii: annrheumdis-2014-206971. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206971. [Epub ahead of print]
EULAR 2015	Mandl P, Navarro-Compán V, Terslev L, Aegerter P, van der Heijde D, D'Agostino MA, Baraliakos X, Pedersen SJ, Jurk 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. <i>Ann Rheum Dis</i> . 2015 Apr 2. pii: annrheumdis-2014-206971. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206971. [Epub ahead of print]
NICE 2016	Wytyczne NICE, TNF-alpha inhibitors for ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis, Technology appraisal guidance, 2016 https://www.nice.org.uk/guidance/ta383/resources/tnfalpha-inhibitors-for-ankylosing-spondylitis-and-nonradiographic-axial-spondyloarthritis-82602848027077 [dostęp:8/04/2016 r.]

PMAPC 2014	Pan Mersey Area Prescribing Committee, Prescribing policy statement ref: g12 final - Use of biological agents in the management of non-radiographic axial spondyloarthritis, date of approval: 28 may 2014
Robinson 2014	Robinson, Philip C., et al. "Consensus statement on the investigation and management of non-radiographic axial spondyloarthritis (nr-axSpA)." <i>International journal of rheumatic diseases</i> 17.5 (2014): 548-556. https://www.researchgate.net/profile/Philip_Robinson7/publication/261222925_Consensus_statement_on_the_investigation_and_management_of_non-radiographic_axial_spondyloarthritis_nr-axSpA/links/02e7e5375339368701000000.pdf [dostęp:8/04/2016 r.]
SMC 2013	The Scottish Medicines Consortium, Adalimumab, 40mg/0.8mL, solution for injection (Humira®). SMC No. (858/13), 2013
Stanisławska-Biernat 2012	Stanisławska-Biernat E, Świerkot J, Țlustoehowicz W. Spondyloartropatie. <i>Reumatologia</i> 2012; 50, 2: 93–102.
TGA 2014	Rekomendacje refundacyjne Therapeutic Good Administration, Australian Public Assessment Report for Adalimumab, 2014 https://www.tga.gov.au/auspar/auspar-adalimumab-rch [dostęp:8/04/2016 r.]
Pozostałe publikacje	
Ara 2007	Ara R. M., Reynolds A. V. and Conway P., <i>The cost-effectiveness of etanercept in patients with severe ankylosing spondylitis in the UK</i> , <i>Rheumatology</i> ;46 (pp 1338–1344), 2007
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. <i>Ann Rheum Dis</i> 2009;68:770–6.
Au Yuen Ling Elaine 2014	Au Yuen Ling Elaine, Wong Woon Sing Raymond, Mok Mo Yin, Chung Ho Yin, Chan Erik, Lau Chak Sing, <i>Disease activity assessment in ankylosing spondylitis in a Chinese cohort: BASDAI or ASDAS?</i> , <i>Clin Rheumatol</i> , 33 (pp 1127–1134), 2014
Bekland 2011	Bakland Gunnstein, Gran Jan Tore, Nossent Johannes C., <i>Increased mortality in ankylosing spondylitis is related to disease activity</i> , <i>Ann Rheum Dis</i> , 70 (pp 1921-1925), 2011
Bruinsma 2013	van der Horst-Bruinsma, Irene E. "Treatment of non-radiographic axial spondyloarthritis: it is only the beginning." <i>Annals of the rheumatic diseases</i> 72.6 (2013): 789-790.
Carette 2005	Carette, Simon, et al. "The natural disease course of ankylosing spondylitis." <i>Arthritis & Rheumatism</i> 26.2 (1983): 186-190.
ChPL Humira	Charakterystyka Produktu Leczniczego dla preparatu leczniczego Humira
EMA 2012	European Medicines Agency, <i>Assessment report Humira®. Procedure No.: EMEA/H/C/000481/III/0085</i> , 1-43, 2012
Haibel 2013	Haibel H., Heldmann F., Braun J., Listing J., Kupper H., Sieper J., <i>Long-term efficacy of adalimumab after drug withdrawal and retreatment in patients with active non-radiographically evident axial spondyloarthritis who experience a flare.</i> , <i>ARTHRITIS & RHEUMATISM</i> , 65(8) (pp 2211–2213), 2013
Jeleniewicz 2011	Jeleniewicz R, Suszek D, Majdan M. Opis przypadku Seronegatywna spondyloartropatia zapalna w przebiegu nieswoistego zapalenia jelit. <i>Reumatologia</i> 2011; 49, 6: 450–455.
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? <i>Arthritis Care Res (Hoboken)</i> . 2012 Sep;64(9):1415-22. doi: 10.1002/acr.21688.
Kontny 2014	Kontny E. Nowe aspekty patogenezы spondyloartropatii zapalnych. Część I. Uwarunkowania genetyczne i rola cząsteczek HLA-B27. <i>Reumatologia</i> 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. <i>Reumatologia</i> 2015; 53, 1:9–13. doi: 10.5114/reum.2015.50551.
McLeod 2007	McLeod C., Bagust A., Boland A., Dagenais P., Dickson R., Dundar Y., Hill RA., Jones A., Mota Mujica R., Walley T., <i>Adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of ankylosing spondylitis: a systematic review and economic evaluation</i> , <i>Health Technology Assessment</i> ; 11(28), 2007
NICE 2015	Ankylosing spondylitis and axial spondyloarthritis (non-radiographic) - adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab and infliximab (inc rev TA143 and TA233) ID694 https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-tag355/documents .
Poddubnyy 2012	Poddubnyy D., Brandt H., Vahldiek J. i in., 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, <i>Ann Rheum Dis</i> . 2012 Dec;71(12):1998-2001

Reumatologia Kliniczna 2009	Zimmermann-Górska I. Reumatologia kliniczna Tom 2. Wyd 1. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2009: 727-740.
Reveille 2013	Reveille J.D., Weisman M.H., The epidemiology of back pain, axial spondyloarthritis and HLA-B27 in the United States, Am J Med Sci. 2013 Jun;345(6):431-6
Rheumatology 2008	Pradeep, D. J., A. Keat, and K. Gaffney. "Predicting outcome in ankylosing spondylitis." Rheumatology 47.7 (2008): 942-945.
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.
Sieper 2013	Sieper J., Van Der Heijde D., Dougados M. i in., <i>Efficacy and safety of adalimumab in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis: Results of a randomised placebo-controlled trial (ABILITY-1)</i> , Annals of the Rheumatic Diseases. 72 (6) (pp 815-822), 2013
Sieper 2013b	Arthritis & Rheumatism; VOLUME 65, NUMBER 10 (SUPPLEMENT) OCTOBER 2013; AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY; 77th Annual Meeting; ASSOCIATION OF RHEUMATOLOGY HEALTH PROFESSIONALS 48th Annual Meeting October 25 30, 2013; San Diego, CA
Stanisławska-Biernat 2012	Stanisławska-Biernat E, Świerkot J, Tłustołowicz W. Spondyloartropatie. Reumatologia 2012; 50, 2: 93–102.
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.
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.

14. Załączniki

Załącznik 1. Humira® (adalimumab) w leczeniu osiowej spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa. Analiza problemu decyzyjnego i analiza kliniczna, wersja 1.1.; [REDAKTOWANE]; MAHTA Sp. z o. o. Warszawa 14 marca 2016 r.;

Załącznik 2. Humira® (adalimumab) w leczeniu osiowej spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa. Analiza ekonomiczna, wersja 1.1.; [REDAKTOWANE]; MAHTA Sp. z o. o. Warszawa 14 marca 2016 r.;

Załącznik 3. Humira® (adalimumab) w leczeniu osiowej spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, wersja 1.1.; [REDAKTOWANE]; MAHTA Sp. z o. o. Warszawa 14 marca 2016 r.;

Załącznik 4. Humira® (adalimumab) w leczeniu osiowej spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa. Analiza racjonalizacyjna, wersja 1.0.; [REDAKTOWANE]; MAHTA Sp. z o. o. Warszawa 31 sierpnia 2015 r.;

Załącznik 5. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna*
Skuteczność				
Ocena stanu zdrowia według kwestionariusza SF-36	Haibel 2008 ABILITY-1	Kwestionariusz jest przeznaczony do subiektywnej oceny stanu zdrowia. Składa się z 11 pytań zawierających 36 stwierdzeń, które pozwalają określić 8 elementów tj.: zdrowie fizyczne, ograniczenia z powodu zdrowia fizycznego, odczuwanie bólu, ogólne poczucie zdrowia, witalność, funkcjonowanie socjalne, funkcjonowanie emocjonalne i zdrowie psychiczne. Wskaźnik jakości życia jest sumą punktów oceny wszystkich 8 skal jakości życia i umożliwia ogólną ocenę stanu zdrowia.	Najniższa wartość punktowa oznacza najniższy stopień w ocenie jakości życia, natomiast najwyższa wartość punktowa oznacza najwyższy poziom jakości życia.	Najmniejsza istotna klinicznie poprawa oceny stanu zdrowia według kwestionariusza SF-36 wynosi 3,0 punkty. W ramach poszczególnych podskal zmianę wyniku o 5-10 punktów uważa się za najmniejszą istotną klinicznie.
Ocena jakości życia według kwestionariusza EQ-5D	Haibel 2008	Narzędzie służące do oceny jakości życia. Przeprowadzono ocenę w zakresie 0-1.	Im wyższa średnia ocena, tym skuteczniejsze było leczenie i lepsza jakość życia.	Zmiana wyniku oceny jakości życia według kwestionariusza EQ-5D o 0,05 uważana jest za najmniejszą zmianę istotną klinicznie.
Zmiana wyniku kwestionariusza HAQ-S	ABILITY-1	Ocena stopnia upośledzenia stanu zdrowia na podstawie kwestionariusza zmodyfikowanego dla SpA. Ocena w zakresie 0-3, gdzie 0 oznacza brak trudności w wykonywaniu czynności, zaś 3 oznacza brak możliwości wykonywania czynności.	Im niższa średnia ocena, tym skuteczniejsze było leczenie.	Za najmniejszą istotną klinicznie poprawę stanu zdrowia uważa się zmianę wyniku o co najmniej 0,26 punktu.
Ocena upośledzenia produktywności i aktywności chorego na podstawie kwestionariusza WPAI-SHP	ABILITY-1	W ramach kwestionariusza oceniana jest m.in. obecność/nieobecność chorych w pracy, wpływ choroby na upośledzenie aktywności i możliwości wykonywania pracy.	Im niższa średnia ocena, tym skuteczniejsze było leczenie.	Zmiana wyniku na podstawie kwestionariusza WPAI-SHP o co najmniej 7 punktów uważana jest za najmniejszą zmianę istotną klinicznie

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna*
Zaawansowanie objawów choroby akceptowalne przez chorego według kryteriów PASS	ABILITY-1	Narzędzie służące do określenia najwyższego poziomu zaawansowania objawów choroby w ramach, którego chory uważa swój stan zdrowia za dobry	Im wyższy odsetek chorych z akceptowalnym zaawansowaniem objawów choroby, tym skuteczniejsze było leczenie.	Nie odnaleziono danych dotyczących najmniejszej istotnej klinicznie zmiany wyniku. Ocena stanu zaawansowania objawów u chorych na spondyloartropatię jest punktem końcowym o istotnym znaczeniu dla chorego. W związku z tym, w opinii analityków, punkt ten można uznać za istotny klinicznie punkt końcowy.
Ocena zaburzeń snu na podstawie skali MOS-SS	ABILITY-1	W ramach skali oceniana jest m.in. ilość i jakość snu, senność w ciągu dnia, przebudzenia z powodu duszności lub bólu głowy.	Im niższa średnia ocena, tym skuteczniejsze było leczenie.	Nie odnaleziono danych dotyczących najmniejszej istotnej klinicznie zmiany wyniku. Ocena wpływu stanu zdrowia na jakość snu u chorych na spondyloartropatię jest punktem końcowym o istotnym znaczeniu dla chorego. W związku z tym, w opinii analityków, punkt ten można uznać za istotny klinicznie punkt końcowy.
Odpowiedź według kryteriów ASAS40	ABILITY-1	Co najmniej 40% zmniejszenie aktywności choroby według kryteriów ASAS oraz całkowita zmiana o co najmniej 2 jednostki (zakres 0-10) w porównaniu z wartością początkową w co najmniej 3 następujących domenach: aktywność choroby w ocenie chorego (0-10 cm w skali VAS), ból (całkowity ból pleców, 0-10 cm w skali VAS), funkcjonowanie (skala BASFI ¹¹ , 0-10 cm w skali VAS) oraz zapalenie/poranna sztywność stawów (średni wynik w podskali 5 i 6 w skali BASDAI 0-10 cm VAS). Jednocześnie nie może wystąpić pogorszenie w pozostałych domenach.	Im większy był odsetek chorych, u których wystąpiła odpowiedź, tym skuteczniejsze było leczenie	Nie odnaleziono danych dotyczących najmniejszej istotnej klinicznie zmiany wyniku. W większości badań odpowiedź według kryteriów ASAS40 oceniano jako pierwszorzędowny punkt końcowy, w związku z czym należy przyjąć, że jest to punkt istotny klinicznie
	Haibel 2008	Co najmniej 40% zmniejszenie aktywności choroby według kryteriów ASAS.		
	RAPID-axSpA	Co najmniej 40% zmniejszenie aktywności choroby w domenach. Jednocześnie nie może wystąpić pogorszenie w pozostałych domenach.		
	Dougados 2014	Co najmniej 40% zmniejszenie aktywności choroby według kryteriów ASAS oraz całkowita zmiana o co najmniej 2 jednostki (0-10 cm w skali VAS) w porównaniu z wartością początkową w co najmniej 3 z 4 następujących domen (jednocześnie nie może wystąpić pogorszenie w żadnej z domen): aktywność choroby w ocenie chorego, ocena bólu (średnia wyników oceniających całkowity oraz nocny ból), funkcjonowanie (wynik w skali BASFI), zapalenie (średnia 2 wyników związanych z poranną sztywnością stawów w skali BASDAI). ¹²		

¹¹ ang. *Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*

¹² w badaniu uwzględniono wyniki dla obu definicji odpowiedzi według kryteriów ASAS40 tj. z EMA 2005 i EMA 2009

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna*
Odpowiedź według kryteriów ASAS20	ABILITY-1	Co najmniej 20% poprawa oraz całkowita poprawa o co najmniej 10 jednostek w porównaniu z wartością początkową w co najmniej 3 z 4 domen zawartych w definicji odpowiedzi według kryteriów ASAS40 oraz jednoczesny brak pogorszenia w 4. domenie (rozumiane jako pogorszenie o co najmniej 20% i 10 jednostek).	Im większy był odsetek chorych, u których wystąpiła odpowiedź, tym skuteczniejsze było leczenie	Nie odnaleziono danych dotyczących najmniejszej istotnej klinicznie zmiany wyniku. W badaniu RAPIDaxSpA odpowiedź według kryteriów ASAS20 oceniano jako pierwszorzędowy punkt końcowy, w związku z czym należy przyjąć, że jest to punkt istotny klinicznie
	Haibel 2008	Co najmniej 20% zmniejszenie aktywności choroby według kryteriów ASAS.		
	RAPID-axSpA	Co najmniej 20% zmniejszenie aktywności choroby według kryteriów ASAS oraz poprawa o co najmniej 1 jednostkę w skali numerycznej (NRS, ang. <i>Numerical Rating Scale</i>) (0-10) w co najmniej 3 następujących domenach: aktywność choroby w ocenie chorego, ocena bólu (całkowity ból pleców, 0-10 cm w skali NRS), funkcjonowanie (wynik w skali BASFI) oraz zapalenie (średni wynik w podskali 5 i 6 związanych z poranną sztywnością stawów w skali BASDAI). Jednocześnie nie może wystąpić pogorszenie w pozostałych domenach (o co najmniej 20% i 1 jednostkę w skali NRS).		
Odpowiedź według kryteriów ASAS50	ABILITY-1	Co najmniej 50% zmniejszenie aktywności choroby według kryteriów ASAS oraz całkowita poprawa o co najmniej 20 jednostek w porównaniu z wartością początkową w co najmniej 3 z 4 domen zawartych w definicji odpowiedzi według kryteriów ASAS40 oraz jednoczesny brak pogorszenia w 4. domenie (rozumiane jako pogorszenie o co najmniej 20% i 10 jednostek).	Im większy był odsetek chorych, u których wystąpiła odpowiedź, tym skuteczniejsze było leczenie	Nie odnaleziono danych dotyczących najmniejszej istotnej klinicznie zmiany wyniku. Odpowiedź według kryteriów ASAS50 stanowi składową ocenę w kryteriach ASAS. Przyjmując, że skoro odpowiedź według kryteriów ASAS40 lub ASAS20 są oceniane jako pierwszorzędowe punkty końcowe, a zatem mogą być istotne klinicznie, również odpowiedź według kryteriów ASAS50 należy uznać za istotną klinicznie.
Odpowiedź według kryteriów ASAS70	ABILITY-1	Co najmniej 70% zmniejszenie aktywności choroby według kryteriów ASAS oraz całkowita poprawa o co najmniej 30 jednostek w porównaniu z wartością początkową w co najmniej 3 z 4 domen zawartych w definicji odpowiedzi według kryteriów ASAS40 oraz jednoczesny brak pogorszenia w 4. domenie (rozumiane jako pogorszenie o co najmniej 20% i 10 jednostek).	Im większy był odsetek chorych, u których wystąpiła odpowiedź, tym skuteczniejsze było leczenie	Nie odnaleziono danych dotyczących najmniejszej istotnej klinicznie zmiany wyniku. Odpowiedź według kryteriów ASAS70 stanowi składową ocenę w kryteriach ASAS. Przyjmując, że skoro odpowiedź według kryteriów ASAS40 lub ASAS20 są oceniane jako pierwszorzędowe punkty końcowe, a zatem mogą być istotne klinicznie, również odpowiedź według kryteriów ASAS70 należy uznać za istotną klinicznie.
Odpowiedź według kryteriów ASAS 5/6	ABILITY-1	20% poprawa w 5 z 6 domen kryteriów ASAS – 4 domeny zgodne z kryteriami odpowiedzi ASAS20 oraz 2 dodatkowe domeny: ruchomość kręgosłupa oraz białka reakcji ostrej fazy.	Im większy był odsetek chorych, u których wystąpiła odpowiedź, tym skuteczniejsze było leczenie	Nie odnaleziono danych dotyczących najmniejszej istotnej klinicznie zmiany wyniku. Odpowiedź według kryteriów ASAS5/6 stanowi składową ocenę
	RAPID-axSpA	Co najmniej 20% poprawa w 5 z 6 domen kryteriów ASAS, w tym ruchomości kręgosłupa i stężenia CRP.		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna*
	<i>Dougados 2014</i>	Co najmniej 20% poprawa w 5 z 6 domen kryteriów ASAS: 4 domeny zgodne z kryteriami odpowiedzi wg ASAS oraz 2 dodatkowe domeny: ruchomość kręgosłupa (zgięcie boczne kręgosłupa) i stężenie hs-CRP.		w kryteriach ASAS. Przyjmując, że skoro odpowiedź według kryteriów ASAS40 lub ASAS20 są oceniane jako pierwszorzędowe punkty końcowe, a zatem mogą być istotne klinicznie, również odpowiedź według kryteriów ASAS5/6 należy uznać za istotną klinicznie.
Remisja częściowa według kryteriów ASAS	<i>ABILITY-1</i>	Całkowity wynik <20 jednostek w każdej z 4 domen zawartych w definicji odpowiedzi według kryteriów ASAS40.	Im większy był odsetek chorych, u których wystąpiła częściowa remisja, tym skuteczniejsze było leczenie	Nie odnaleziono danych dotyczących najmniejszej istotnej klinicznie zmiany wyniku. Remisja częściowa według kryteriów stanowi składową ocenę w kryteriach ASAS. Przyjmując, że skoro odpowiedź według kryteriów ASAS40 lub ASAS20 są oceniane jako pierwszorzędowe punkty końcowe, a zatem mogą być istotne klinicznie, również remisję częściową według tych kryteriów należy uznać za istotną klinicznie.
	<i>RAPID-axSpA</i>	Wynik dla każdej z 4 domen kryteriów odpowiedzi ASAS wynoszący ≤2 (wynik w skali NRS)		
	<i>Dougados 2014</i>	Wynik każdej z 4 domen kryteriów odpowiedzi ASAS wynoszący ≤2 (wynik w skali 0-10 cm).		
Odpowiedź według kryteriów BASDAI50	<i>ABILITY-1</i> <i>Haibel 2008</i> <i>RAPID-axSpA</i> <i>Dougados 2014</i>	Co najmniej 50% poprawa wyniku początkowego w skali BASDAI.	Im większy był odsetek chorych, u których wystąpiła odpowiedź, tym skuteczniejsze było leczenie	Nie odnaleziono danych dotyczących najmniejszej istotnej klinicznie zmiany wyniku. W skali BASDAI oceniana jest aktywność choroby, a zatem jest tu punkt końcowy, który ma istotne znaczenie dla chorego. W związku z tym, w opinii analityków, odpowiedź według kryteriów BASDAI można uznać za istotny klinicznie punkt końcowy.
Choroba aktywna według kryteriów ASDAS	<i>ABILITY-1</i>	Część składowa oceny według kryteriów BASDAI (pytania 2,3 i 6).	Im mniejszy był odsetek chorych z bardzo aktywną lub aktywną chorobą według kryteriów ASDAS tym skuteczniejsze było leczenie	Nie odnaleziono danych dotyczących najmniejszej istotnej klinicznie zmiany wyniku. W skali ASDAS oceniana jest aktywność choroby, a zatem jest to punkt końcowy, który ma istotne znaczenie dla chorego. W związku z tym, w opinii analityków, znaczną poprawę, istotną klinicznie poprawę oraz chorobę aktywną/nieaktywną według kryteriów ASDAS można uznać za istotne klinicznie punkty końcowe.
Istotna klinicznie poprawa wyniku według kryteriów ASDAS	<i>ABILITY-1</i>	Zmniejszenie wyniku początkowego o co najmniej 1,1 punktu.	Im większy był odsetek chorych z istotną klinicznie poprawą według kryteriów ASDAS tym skuteczniejsze było leczenie	
Znaczna poprawa według kryteriów ASDAS	<i>ABILITY-1</i>	Zmniejszenie wyniku początkowego o co najmniej 2 punkty.	Im większy był odsetek chorych ze znaczną poprawą według kryteriów ASDAS tym skuteczniejsze było leczenie	
	<i>RAPID-axSpA</i>			

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna*
Choroba nieaktywna według kryteriów ASDAS	<i>ABILITY-1</i> <i>RAPID-axSpA</i> <i>Dougados 2014</i>	Wynik według kryteriów ASDAS <1,3.	Im większy był odsetek chorych z chorobą nieaktywną, tym skuteczniejsze było leczenie	
Aktywność choroby w ocenie badacza	<i>ABILITY-1</i>	Mierzona w zakresie od 0 do 100 na skali VAS.	Im niższa średnia ocena badacza, tym mniejsza aktywność choroby	Nie odnaleziono danych dotyczących najmniejszej istotnej klinicznie zmiany wyniku. Aktywność choroby oceniana przez badacza jest miarodajnym punktem końcowym, o istotnym znaczeniu dla chorego. W związku z tym, w opinii analityków, punkt ten można uznać za istotny klinicznie punkt końcowy.
	<i>Haibel 2008</i>	Mierzona w zakresie od 0 do 10 na skali NRS.		
Aktywność choroby w ocenie chorego	<i>ABILITY-1</i>	Mierzona w zakresie od 0 do 10 na skali VAS.	Im niższa średnia ocena chorego, tym mniejsza aktywność choroby	Nie odnaleziono danych dotyczących najmniejszej istotnej klinicznie zmiany wyniku. Aktywność choroby oceniana przez chorego jest miarodajnym punktem końcowym, o istotnym znaczeniu dla chorego. W związku z tym, w opinii analityków, punkt ten można uznać za istotny klinicznie punkt końcowy.
	<i>Haibel 2008</i>	Mierzona w zakresie od 0 do 10 na skali NRS.		
	<i>Dougados 2014</i>	Mierzona w zakresie od 0 do 10 na skali VAS.		
Aktywność choroby w skali BASDAI	<i>ABILITY-1</i>	Mierzona w zakresie od 0 do 10 na skali VAS.	Im niższy średni wynik, tym niższa aktywność choroby	Minimalna istotna klinicznie różnica w ocenie chorego na ZZSK wynosi 10 mm lub 22,5%
	<i>Haibel 2008</i>	Mierzona w zakresie od 0 do 10 na skali NRS.		
	<i>RAPID-axSpA</i>	Narzędzie samooceny aktywności choroby, składające się z 6 jednostek ocenianych od 0 do 10 na skali NRS: nasilenie zmęczenia, nasilenie bólu oraz obrzęk stawów kręgosłupa oraz stawów obwodowych, nasilenie zapalenia przyczepów ścięgien oraz nasilenie porannej sztywności stawów w czasie tygodnia.		
	<i>Dougados 2014</i>	Mierzony w zakresie od 0 do 10 cm na skali VAS.		
Poranna sztywność stawów w skali BASDAI	<i>ABILITY-1</i>	Ocena na podstawie domeny 5 i 6 w skali BASDAI. Mierzona w zakresie od 0 do 10 cm na skali VAS.	Im niższy średni wynik, tym większa skuteczność leczenia.	Minimalna istotna klinicznie różnica wynosi 1 punkt
	<i>Haibel 2008</i>	Ocena na podstawie domeny 5 i 6 w skali BASDAI. Mierzona w zakresie od 0 do 10 na skali NRS.		
	<i>Dougados 2014</i>	Mierzona w zakresie od 0 do 10 cm na skali VAS.		
Liczba obrzękniętych stawów	<i>ABILITY-1</i>	Ocena 66 stawów.	Im niższy średni wynik, tym większa skuteczność leczenia.	Nie odnaleziono danych dotyczących najmniejszej istotnej klinicznie zmiany wyniku.
	<i>Haibel 2008</i>	Ocena 64 stawów (z wykluczeniem stawów w obrębie szczęki).		
Liczba tkliwych stawów	<i>ABILITY-1</i>	Ocena 68 stawów.	Im niższy średni wynik, tym większa skuteczność leczenia.	Liczba obrzękniętych i tkliwych stawów wpływa na zdolność do swobodnego poruszania się chorego. W związku z tym, w opinii analityków, punkty końcowe związane z liczbą tkliwych i obrzękniętych stawów można uznać za istotne klinicznie.

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna*
Zapalenie przyczepów ścięgnistych według kryteriów MASES	ABILITY-1	Ocena 13 przyczepów ścięgnistych. Stan poszczególnych przyczepów oceniano od 0 do 1.	Im niższy średni wynik, tym większa skuteczność leczenia.	Nie odnaleziono danych dotyczących najmniejszej istotnej klinicznie zmiany wyniku. W skali MASES oceniany jest stan zapalny przyczepów ścięgnistych mający wpływ na zdolność do swobodnego poruszania się chorego. W związku z tym, w opinii analityków, punkty końcowe oceniane w tej skali można uznać za istotne klinicznie.
	Haibel 2008	Ocena 13 przyczepów ścięgnistych.		
Ruchomość kręgosłupa i stawów krzyżowo-biodrowych w skali BASMI	ABILITY-1	Wynik oceny 5 parametrów ruchomości przedstawiamy jest przy pomocy funkcji liniowej w postaci wartości od 0 do 10.	Wyższy wynik w skali BASMI odpowiada cięższemu stopniowi nasilenia ograniczenia ruchomości kręgosłupa i stawów chorego.	Nie odnaleziono danych dotyczących najmniejszej istotnej klinicznie zmiany wyniku. W skali BASMI oceniana jest ruchomość kręgosłupa i stawów krzyżowo-biodrowych, a zatem zdolność do swobodnego poruszania się chorego. W związku z tym, w opinii analityków, punkty końcowe oceniane w tej skali można uznać za istotne klinicznie.
	Haibel 2008	Mierzona w zakresie od 0 do 10 na skali NRS.		
	RAPID-axSpA	Narzędzie służące do oceny ruchomości kręgosłupa u chorych na ZZSK. W ramach skali ocenie podlega 5 parametrów klinicznych: ruchomość odcinka szyjnego, odległość traguszciana, test Schrobera, odległość międzykostkową, zgięcie boczne odcinka lędźwiowego. Każdy z parametrów jest oceniany w skali punktowej i obliczana jest wartość średnia dla całkowitej oceny.		
Sprawność fizyczna w skali BASFI	ABILITY-1	Narzędzie służące do oceny sprawności fizycznej chorych m.in. w zakresie trudności związanych z wkładaniem skarpetek, schylania się po długopis, wykonywania całodziennych czynności. Pomiar w zakresie 0 do 10 na skali VAS lub od 0 do 100.	Im niższy średni wynik, tym lepsza sprawność fizyczna chorego	Minimalna istotna klinicznie różnica w ocenie chorych na ZZSK wynosi 7 mm lub 17,5% [Błąd! Nie można odwołać.]. Według innego źródła minimalna istotna klinicznie różnica wynosi 1 punkt u chorych na spondyloartropatię osiową (w tym także bez zmian radiograficznych)
	Haibel 2008	Narzędzie służące do oceny sprawności fizycznej chorych. Każde pytanie przedstawione jest na 10 cm poziomej skali VAS.		
	RAPID-axSpA	Narzędzie służące do oceny sprawności fizycznej chorych. Ocenie podlega 10 pytań dotyczących sprawności chorych w poprzednim tygodniu. Wynik mierzony jest w zakresie od 0 do 10 na skali NRS, gdzie 0 oznacza czynność łatwą do wykonania a 10 niemożliwą do wykonania. W ramach oceny oblicza się średni wynik.		
	Dougados 2014	Narzędzie służące do oceny sprawności fizycznej chorych. Każde pytanie przedstawione jest na 10 cm poziomej skali VAS.		
Nasilenie bólu ogółem oraz bólu nocnego	ABILITY-1	Mierzone w zakresie od 0 do 100 na skali VAS.	Im niższy średni wynik, tym niższe nasilenie bólu	Ocena zmniejszenia nasilenia bólu wydaje się kluczowa dla chorego. Za klinicznie istotną uważa się zmianę o co najmniej 2 punkty (zmniejszenie, czy też zwiększenie wyniku w kwestionariuszu BPI-SF, skali, która podobnie jak skala VAS i NRS jest 10-stopniowa).
	Haibel 2008	Mierzony w zakresie od 0 do 10 na skali NRS.		
	Dougados 2014	Mierzony w zakresie od 0 do 10 na skali VAS.		
Całkowity ból pleców	ABILITY-1	Mierzony w zakresie od 0 do 10 cm na skali VAS		
Zmiana wskaźnika SPARCC dla zapalenia stawów kręgosłupa	ABILITY-1 Dougados 2014	Wynik zapalenia stawów kręgosłupa mieści się w przedziale od 0 do 108.	Im niższy średni wynik, tym mniej zmian zapalnych w stawach	Uznaje się, że zmiana o 5 punktów według wskaźnika SPARCC dla zapalenia stawów kręgosłupa, jest istotna klinicznie

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna*
Zmiana wskaźnika SPARCC dla zapalenia stawu krzyżowo-biodrowego	<i>ABILITY-1</i> <i>Dougados 2014</i>	Wynik zapalenia stawu krzyżowo-biodrowego mieści się w przedziale od 0 do 72.	Im niższy średni wynik, tym mniej zmian zapalnych w stawie	Uznaje się, że zmiana o 2,5 punktu według wskaźnika SPARCC dla zapalenia stawu krzyżowo-biodrowego, jest istotna klinicznie
Bezpieczeństwo				
Ciężkie zdarzenia niepożądane	<i>ABILITY-1</i>	Ciężkie zdarzenia niepożądane definiowano jako zdarzenia prowadzące do zgonu, zagrażające życiu, prowadzące do hospitalizacji chorego lub wydłużenia hospitalizacji, prowadzące do trwałej lub znaczącej niepełnosprawności, wady wrodzone, zdarzenia prowadzące do poronienia samoistnego lub wywołanej aborcji, istotne zdarzenia wymagające interwencji medycznej lub chirurgicznej w celu zapobiegnięcia wystąpieniu ciężkich powikłań	Wzrost liczby ciężkich zdarzeń niepożądanych jest odwrotnie proporcjonalny do bezpieczeństwa stosowania danego leku	Ciężkie zdarzenia niepożądane są istotne klinicznie.
Zdarzenia niepożądane	<i>ABILITY-1</i>	Zdarzenia, które wystąpiły lub zwiększył się ich stopień nasilenia w czasie między podaniem pierwszej dawki badanego leku a 70. dniem po podaniu ostatniej dawki.	Wzrost liczby zdarzeń niepożądanych jest odwrotnie proporcjonalny do bezpieczeństwa stosowania danego leku	Zdarzenia/działania niepożądane są istotne klinicznie.
	<i>Haibel 2008</i>	Zdarzenia, które wystąpiły w czasie lub po podaniu pierwszej dawki badanego leku a 70. dniem po podaniu ostatniej dawki.		