



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
i ustalenie urzędowej ceny zbytu
produktu leczniczego
Erelzi (etanercept)
w ramach programu lekowego:**

Leczenie pacjentów z ciężką, aktywną postacią
spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiograficznych
charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10 M 46.8)

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4331.34.2018

Data ukończenia: 4 października 2018 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Sandoz Polska Sp. z o.o) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz. 330) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (Sandoz Polska Sp. z o.o).

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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
ADRs	działania niepożądane (ang. adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AK	analiza kliniczna
AR	analiza racjonalizacyjna
ASAS	Assessment of SpondyloArthritis International Society
ASDAS	Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score
ASQoL	Ankylosing Spondylitis Quality of Life
AWA	Analiza Weryfikacyjna Agencji
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
axSpA	spondyloartropatia osiowa (ang. axial spondyloarthritis)
BASDAI	wskaźnik aktywności ZZSK (ang. Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index)
BASFI	Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index
BASMI	Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index
BSC	najlepsza terapia wspomagająca, terapia paliatywna (ang. best supportive care)
CER	współczynnik kosztów efektywności (ang. cost effectiveness ratio)
CERT	certolizumab pegol
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CMA	analiza minimalizacji kosztów (ang. cost minimization analysis)
CRA	Canadian Rheumatology Association
CRP	białko C-reaktywne - białko ostrej fazy (ang. C-reactive protein)
CUA	analiza kosztów użyteczności (ang. cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (ang. cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (ang. defined daily dose)
EULAR	The European League Against Rheumatism
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (ang. incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. incremental cost utility ratio)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
LMPCh	(ang. – Disease-modifying Anti-Rheumatic Drugs, DMARDs) leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby (m.in. metotreksat)
MD	różnica średnich (ang. mean difference)
MRI	rezonans magnetyczny (ang. magnetic resonance imaging)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NGC	National Guideline Clearinghouse
NHS	National Health Service
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NIH	National Institutes of Health
NLPZ	niesteroidowe leki przeciwzapalne
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to harm)

NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (ang. number needed to treat)
NOS	Newcastle-Ottawa Scale
nr-axSpA	spondyloartropatia osiowa bez zmian radiologicznych (ang. non-radiographic axial spondyloarthritis)
OR	iloraz szans (ang. odds ratio)
p	poziom istotności statystycznej
PICOS	populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka (ang. population, intervention, comparison, outcome, study design)
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (ang. Periodic Safety Update Report)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)
RB	korzyść względna (ang. relative benefit)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
RD	różnica ryzyka (ang. risk difference)
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 (ang. relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka ang. (risk sharing scheme)
s.c.	podskórnice (ang. subcutaneous)
SAA	Spondylitis Association of America
SD	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
SE	błąd standardowy (ang. standard error)
SEM	Standardowy błąd średniej (ang. standard error of the mean)
SER	The Spanish Society of Rheumatology
SFR	The French Society for Rheumatology
SMC	Scottish Medicines Consortium
SpA	spondyloartropatia (ang. 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
TNF	czynnik martwicy nowotworu (ang. tumor necrosis factor)
TNFi	inhibitor czynnika martwicy nowotworu (ang. tumour necrosis factor)
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 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938, z późn. zm.)
VAS	wizualna skala analogowa, skala wzrokowo-analogowa (ang. Visual Analogue Scale)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. 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 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
ZKLBCbR	Zespół Koordynacyjny ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych
ZZSK	zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Spis treści

1. Informacje o wniosku	7
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	11
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	11
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	12
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	14
3.2. Problem zdrowotny	15
3.3. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	17
3.3.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	17
3.3.2. Opinie ekspertów klinicznych	19
3.4. Refundowane technologie medyczne	19
3.5. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	19
4. Ocena analizy klinicznej	20
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	20
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	20
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	21
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	21
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	22
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	24
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	26
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	27
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	27
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	27
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	28
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	30
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	30
4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	30
4.3. Komentarz Agencji	30
5. Ocena analizy ekonomicznej	32
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	32
5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy	32
5.1.2. Dane wejściowe do modelu	32
5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	32
5.2.1. Wyniki analizy podstawowej	32
5.2.2. Wyniki analizy progowej	33
5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości	33
5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	33
5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	34
5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu	34
5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	34
5.3.4. Obliczenia własne Agencji	34
5.4. Komentarz Agencji	35
6. Ocena analizy wpływu na budżet	36
6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	36
6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy	36
6.1.2. Dane wejściowe do modelu	36
6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	36
6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	38
6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy	38

6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	38
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	38
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	40
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	41
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	42
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	43
11.	Kluczowe informacje i wnioski	44
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	46
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	47
14.	Źródła.....	48
15.	Załączniki.....	49

1. Informacje o wniosku

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

2018.08.21
PLR.4600.98.2018.9.MC
PLR.4600.97.2018.10.MC
PLR.4600.92.2018.10.MC
IK:1422319

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Erelzi (etanerceptum)
-

Wnioskowana technologia:

- Produkty lecznicze:
 - Erelzi (etanercept); roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 50 mg, 4 wstrzykiwacze 1 ml, kod EAN 9002260025787,
 - Erelzi (etanercept); roztwór do wstrzykiwań we ampułko-strzykawce, 50 mg, 4 amp.-strzyk., kod EAN 9002260025794,
 - Erelzi (etanercept); roztwór do wstrzykiwań we ampułko-strzykawce, 25 mg, 4 amp.-strzyk. 0,5 ml, kod EAN 9002260025770
 - Wnioskowane wskazanie:
„Leczenie pacjentów z ciężką, aktywną postacią spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10 M 46.8)”
-

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:

- Erelzi (etanercept); roztwór do wstrzykiwań we ampułko-strzykawce, 25 mg, 4 amp.-strzyk. 0,5 ml, kod EAN 9002260025770 – ██████████
 - Erelzi (etanercept); roztwór do wstrzykiwań we ampułko-strzykawce, 50 mg, 4 amp.-strzyk., kod EAN 9002260025794 – ██████████
 - Erelzi (etanercept); roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 50 mg, 4 wstrzykiwacze 1 ml, kod EAN 9002260025787 – ██████████
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

X TAK _ NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza efektywności klinicznej
 - analiza minimalizacji kosztów
 - analiza wpływu na budżet
 - inne: analiza problemu decyzyjnego
-

Podmiot odpowiedzialny:

Sandoz GmbH

Biochemiestr. 10

A-6250 Kundl

Austria

Wnioskodawca:

Sandoz Polska Sp. z o.o.

ul. Domaniewska 50 c

02-672 Warszawa

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 17.08.2018 r., znak PLR.4600.98.2018.9.MC; PLR.4600.97.2018.10.MC; PLR.4600.92.2018.10.MC (data wpływu do AOTMiT 21.08.2018) 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 2017 r. poz. 1844, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczych:

- Erelzi (etanercept); roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 50 mg, 4 wstrzykiwacze 1 ml, kod EAN 9002260025787,
- Erelzi (etanercept); roztwór do wstrzykiwań we ampułko-strzykawce, 50 mg, 4 amp.-strzyk., kod EAN 9002260025794,
- Erelzi (etanercept); roztwór do wstrzykiwań we ampułko-strzykawce, 25 mg, 4 amp.-strzyk. 0,5 ml, kod EAN 9002260025770

w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z ciężką, aktywną postacią spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10 M 46.8)”.

Analizy załączone do wniosku refundacyjnego spełniały wymagania minimalne zawarte w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego: „Etanercept (Erelzi®) w leczeniu spondyloartropatii osiowej bez zmian radiologicznych”, [REDACTED], Warszawa, listopad 2017;
- Analiza efektywności klinicznej: „Etanercept (Erelzi®) w leczeniu spondyloartropatii osiowej bez zmian radiologicznych”, [REDACTED], Warszawa, listopad 2017
- Analiza minimalizacji kosztów: „Etanercept (Erelzi®) w leczeniu spondyloartropatii osiowej bez zmian radiologicznych”, [REDACTED] Warszawa, listopad 2017
- Analiza minimalizacji kosztów: „Etanercept (Erelzi®) w leczeniu spondyloartropatii osiowej bez zmian radiologicznych”, [REDACTED], Warszawa, listopad 2017

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	<ul style="list-style-type: none"> Erelzi (etanercept); roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 50 mg, 4 wstrzykiwacze 1 ml, kod EAN 9002260025787, Erelzi (etanercept); roztwór do wstrzykiwań we ampulko-strzykawce, 50 mg, 4 amp.-strzyk., kod EAN 9002260025794, Erelzi (etanercept); roztwór do wstrzykiwań we ampulko-strzykawce, 25 mg, 4 amp.-strzyk. 0,5 ml, kod EAN 9002260025770
Kod ATC	L04AB01
Substancja czynna	etanercept
Wnioskowane wskazanie	w ramach programu lekowego: „Leczenie pacjentów z ciężką, aktywną postacią spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10 M 46.8)”.
Dawkowanie	<p><u>Łuszczycowe zapalenie stawów, zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa i osiowa spondyloartropatia bez zmian radiologicznych.</u></p> <p>Zalecane dawkowanie polega na podawaniu dwa razy w tygodniu 25 mg etanerceptu lub 50 mg raz w tygodniu.</p> <p>Dostępne dane wskazują, że w powyższych wskazaniach odpowiedź kliniczną uzyskuje się zwykle w ciągu 12 tygodni leczenia. Należy starannie rozważyć kontynuowanie terapii u pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie w tym okresie czasu.</p>
Droga podania	Produkt Erelzi jest przeznaczony do podania podskórnego.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Mechanizm działania etanerceptu polega na kompetycyjnym hamowaniu łączenia się TNF z jego powierzchniowymi receptorami komórkowymi TNFR i zapobieganiu w ten sposób zależnej od TNF odpowiedzi komórkowej, co w rezultacie sprawia, że TNF staje się biologicznie nieaktywny.</p> <p>Etanercept może także modulować odpowiedzi biologiczne kontrolowane przez inne cząsteczki (np. cytokiny, cząsteczki adhezyjne lub proteinazy), które są indukowane lub regulowane przez TNF.</p>

Źródło: ChPL Erelzi

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	23.06.2017; EMA (EMA/H/C/004192)
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p><u>Reumatoidalne zapalenie stawów</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Produkt Erelzi w połączeniu z metotreksatem jest wskazany w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych, o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego, w przypadkach, gdy stosowanie przeciwreumatycznych leków modyfikujących przebieg choroby, w tym metotreksatu (o ile nie jest przeciwwskazany), jest niewystarczające. Produkt Erelzi może być stosowany w monoterapii w przypadku nietolerancji metotreksatu lub gdy dalsze leczenie metotreksatem jest nieodpowiednie. Produkt Erelzi jest również wskazany w leczeniu ciężkiego, czynnego i postępującego reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych, nieleczonych wcześniej metotreksatem. Etanercept stosowany pojedynczo lub w połączeniu z metotreksatem powodował spowolnienie postępu związanego z uszkodzeniem struktury stawów, wykazane w badaniu rentgenowskim oraz poprawę sprawności fizycznej. <p><u>Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Leczenie wielostawowego zapalenia stawów (z obecnością lub bez obecności czynnika reumatoidalnego) oraz rozwiniętego skąpostawowego zapalenia stawów u dzieci i młodzieży w wieku od 2 lat, w przypadkach niewystarczającej odpowiedzi na metotreksat lub potwierdzonej nietolerancji metotreksatu. Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów u młodzieży w wieku od 12 lat, w przypadkach niewystarczającej odpowiedzi na metotreksat lub potwierdzonej nietolerancji metotreksatu.

	<ul style="list-style-type: none"> Leczenie zapalenia stawów na tle zapalenia przyczepów ścięgniętych u młodzieży w wieku od 12 lat w przypadku niewystarczającej odpowiedzi lub potwierdzonej nietolerancji na tradycyjne leczenie. Etanercept nie był badany u dzieci poniżej 2. roku życia. <p><u>Łuszczycowe zapalenie stawów</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Leczenie czynnego i postępującego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych w przypadkach, gdy wcześniejsze stosowanie leków przeciwreumatycznych modyfikujących przebieg choroby, było niewystarczające. Wykazano, że etanercept powodował poprawę sprawności fizycznej u pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów oraz spowolnienie postępu uszkodzenia stawów obwodowych, potwierdzone w badaniu rentgenowskim u pacjentów z wielostawowym symetrycznym podtypem choroby. <p><u>Osiowa spondyloartropatia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK) Leczenie dorosłych z ciężkim, czynnym zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa w przypadkach niewystarczającej odpowiedzi na terapię konwencjonalną. Osiowa spondyloartropatia bez zmian radiologicznych Leczenie dorosłych z ciężką postacią osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia, w tym zwiększonym stężeniem białka Creaktywnego (ang. C-reactive protein, CRP) i (lub) zmianami w badaniu rezonansu magnetycznego (MR), którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ). <p><u>Łuszczycyca zwykła (plackowata)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Leczenie dorosłych z łuszczycą zwykłą (plackowatą) o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie odpowiedzieli na leczenie lub mają przeciwwskazania do leczenia, lub wykazują brak tolerancji na inne formy terapii układowej włączając cyklosporynę, metotreksat lub naświetlenie ultrafioletem A z wykorzystaniem psoralenów (PUVA). <p><u>Łuszczycyca zwykła (plackowata) u dzieci i młodzieży</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 6 lat z przewlekłą, ciężką postacią łuszczycy zwykłej (plackowatej), które nieadekwatnie odpowiadają na dotychczasowe leczenie lub wykazują brak tolerancji na inne terapie układowe lub fototerapie.
Status leku sierocego	NIE
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowo aktualizowany raport dotyczący bezpieczeństwa stosowania.

Źródło: ChPL Erelzi

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Erelzi nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT.

Należy jednak zaznaczyć, że ocenie Agencji w 2015 r. podlegał produkt oryginalny, zawierający etanercept (produkt leczniczy Enbrel). W rekomendacji nr 46/2015 z dnia 25 maja 2015 r. Prezes Agencji nie rekomendował objęcia refundacją produktu leczniczego Enbrel (etanercept) w ramach programu lekowego „Leczenie etanerceptem świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia (ICD-10 M 46)”, wskazując, że „etanercept jest terapią porównywalną pod względem efektywności klinicznej z innymi antagonistami TNF, ale nie jest terapią kosztowo efektywną”¹.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	– 25 mg, 4 amp.-strzyk. 0,5 ml, kod EAN 9002260025770 – [redacted]
	– 50 mg, 4 amp.-strzyk., 1 ml, kod EAN 9002260025794 – [redacted]
	– 50 mg, 4 wstrzykiwacze 1 ml, kod EAN 9002260025787 – [redacted]
Kategoria dostępności refundacyjnej	Program lekowy

¹ http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/050/REK/RP_46_2015_Enbrel.pdf [dostęp 13/09/2018 r.]

Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	Istniejąca: 1050.2, blokery TNF - etanercept
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	Wnioskodawca zobowiązał się do [redacted] [redacted] [redacted] [redacted] -

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	W ramach programu lekowego: „Leczenie pacjentów z ciężką, aktywną postacią spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10 M 46.8)”.
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	<p>1) Podczas pierwszej kwalifikacji do programu oraz gdy jest to wskazane w opisie programu, udział pacjenta w programie wymaga uzyskania akceptacji za pośrednictwem aplikacji SMPT przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. Do czasu aktualizacji aplikacji SMPT, dopuszcza się udział pacjenta w programie na podstawie akceptacji Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, uzyskanej w inny sposób niż za pośrednictwem aplikacji SMPT. Ponadto, gdy jest to zaznaczone w opisie programu, udział pacjenta może wymagać uzyskania indywidualnej zgody Zespołu, o którym mowa powyżej.</p> <p>2) Do programu kwalifikuje się:</p> <p>2.1 pacjentów z ustalonym rozpoznaniem spondyloartropatii osiowej (SpA) na podstawie kryteriów ASAS bez klasycznych zmian radiograficznych w stawach krzyżowo-biodrowych obserwowanych na zdjęciach RTG (tzw. osiowa spondyloartropatia bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK), ale ze zmianami typowymi w obrazie rezonansu magnetycznego (MR) i obecnym antygenem HLA B27</p> <p>i</p> <p>2.2 pacjentów z aktywną i ciężką postacią choroby, która musi być udokumentowana dwukrotnie w odstępie przynajmniej 4 tygodni, przy braku zmian leczenia w tym okresie:</p> <p>1) przy dominujących objawach ze strony kręgosłupa (postać osiowa) mimo stosowania co najmniej dwóch niesteroidowych leków przeciwzapalnych stosowanych kolejno przez co najmniej 4 tygodnie każdy (podawanych w różnym czasie) w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez pacjenta dawce;</p> <p>2) przy dominujących objawach ze strony stawów obwodowych (postać obwodowa) pomimo leczenia dwoma syntetycznymi, konwencjonalnymi lekami modyfikującymi postęp choroby:</p> <p>a) sulfasalazyna w dawce 2-3 g/dobę lub maksymalnej tolerowanej;</p> <p>b) metotreksat w dawce 25 mg/tydzień lub maksymalnej tolerowanej;</p> <p>przez okres minimum 4 miesięcy każdym oraz po niepowodzeniu leczenia co najmniej jednym wstrzyknięciem dostawowym glikokortykosteroidów;</p> <p>3) przy zapaleniu ścięgien (postać obwodowa) pomimo stosowania co najmniej dwóch niesteroidowych leków przeciwzapalnych kolejno przez co najmniej 4 tygodnie każdy (podawanych w różnym czasie) w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez pacjenta dawce oraz co najmniej jednokrotnego miejscowego podania glikokortykosteroidów</p> <p>lub</p> <p>2.3 pacjentów z ustalonym rozpoznaniem spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiograficznych, wcześniej leczonych biologicznie w programie „Leczenie inhibitorami TNF alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M 45)”, u których wystąpił brak skuteczności leczenia w trakcie terapii jednym inhibitorem TNF alfa lub wystąpiły działania niepożądane w trakcie terapii maksymalnie dwoma inhibitorami TNF alfa i którzy obecnie spełniają pozostałe kryteria kwalifikacyjne do niniejszego programu lekowego.</p> <p>3) Aktywną postać choroby stwierdza się, gdy spełnione są poniższe kryteria:</p> <p>3.1 w postaci osiowej przy dominujących objawach ze strony kręgosłupa:</p> <p>1) wartość wskaźnika BASDAI ≥ 4 lub ASDAS $\geq 2,1$ w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 4 tygodni;</p> <p>2) ból kręgosłupa ≥ 4 oceniony za pomocą wizualnej skali analogowej VAS od 0 do 10 cm w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 4 tygodni;</p> <p>3) ogólna ocena stanu choroby (aktywności, ciężkości i dalszej prognozy choroby oraz aktywności zawodowej) większa niż 5 cm na skali od 0 do 10 cm:</p> <p>a) ocena ta powinna być dokonana przez lekarza prowadzącego oraz drugiego lekarza – eksperta, specjalistę reumatologa, doświadczonego w leczeniu chorób z kręgu spondyloartropatii zapalnych lekami biologicznymi;</p> <p>b) w ocenie eksperta uwzględnia się:</p>

	<ul style="list-style-type: none"> - obraz kliniczny choroby, - czynniki ryzyka szybkiej progresji choroby, - wyn ki badania wskaźników ostrej fazy, - wyn ki badań obrazowych, - status aktywności zawodowej, - występowanie powikłań narządowych, w tym wtórnej amyloidozy, - współistnienie zapalenia przyczepów ścięgniastych, zajęcia narządu wzroku z częstymi zaostrzeniami zapalenia błony naczyniowej, możliwości alternatywnych sposobów leczenia; <p style="margin-left: 40px;">c) ocena przez lekarza eksperta jest prowadzona jednokrotnie po drugim pomiarze wartości BASDAI lub ASDAS;</p> <p>3.2 w postaci obwodowej przy dominujących objawach ze strony stawów obwodowych i/lub przyczepów ścięgniastych:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) liczba obrzękniętych stawów i/lub zapalnie zmienionych przyczepów ścięgniastych (spośród ścięgien Achillesa oraz rozciągnięć podeszwowych - potwierdzone w badaniu USG lub MR) – co najmniej 5 łącznie – w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 4 tygodni oraz 2) liczba tkliwych stawów i/lub przyczepów ścięgniastych (spośród ścięgien Achillesa oraz rozciągnięć podeszwowych) – co najmniej 5 łącznie - w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 4 tygodni oraz 3) ogólna ocena aktywności choroby przez pacjenta odpowiadająca wartości 4 lub 5 w pięciostopniowej skali Likerta oraz 4) ogólna ocena aktywności choroby przez lekarza prowadzącego odpowiadająca wartości 4 lub 5 w pięciostopniowej skali Likerta oraz 5) ogólna ocena stanu choroby (aktywności, ciężkości i dalszej prognozy choroby oraz aktywności zawodowej), dokonana jednokrotnie po drugim pomiarze ilości zajętych stawów i przyczepów ścięgniastych przez lekarza prowadzącego oraz drugiego lekarza – eksperta, specjalistę reumatologa, doświadczonego w leczeniu chorób z kręgu spondyloartropatii zapalnych lekami biologicznymi – więcej niż 5 cm na skali od 0 do 10 cm, przy czym w ocenie eksperta uwzględnia się: <ul style="list-style-type: none"> - obraz kliniczny choroby, - czynniki ryzyka szybkiej progresji choroby, - wyn ki badania wskaźników ostrej fazy, - wyn ki badań obrazowych, - status aktywności zawodowej, - występowanie powikłań narządowych, w tym wtórnej amyloidozy, - współistnienie zapalenia przyczepów ścięgniastych, zajęcia narządu wzroku z częstymi zaostrzeniami zapalenia błony naczyniowej, możliwości alternatywnych sposobów leczenia. <p style="margin-left: 40px;">4) Rodzaj zmian koniecznych do stwierdzenia sacroiliitis w obrazie rezonansu magnetycznego:</p> <p>4.1 uwidocznienie aktywnych zmian zapalnych w stawach krzyżowo-biodrowych w obrazie MR wg ASAS;</p> <p>4.2 jednoznaczne uwidocznienie obrzęku szpiku kostnego wykazane w sekwencji prepulsowej typu STIR lub wykazanie osteitis w badaniu T1 post Gd, silnie sugerujące SpA i zlokalizowane w typowych miejscach anatomicznych (podchrzęstnie lub w okołostawowym szpiku kostnym);</p> <p>4.3 brak spełnienia kryteriów dodatniego wyniku MR wg ASAS koniecznych do stwierdzenia sacroiliitis w obrazie MR następuje w przypadku wykazania:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) obecności wyłącznie innych zmian zapalnych, takich jak: zapalenie błony maziowej, przyczepów ścięgniastych lub torebki stawowej bez obrzęku szpiku/osteitis, 2) wyłącznie zmian strukturalnych, takich jak: złogi tłuszczu, stwardnienie (sclerosis), nadżerki lub ankyloza kostna (prawdopodobnie takie zmiany odzwierciedlają przebyte zapalenie), 3) zmian strukturalnych przy braku obrzęku szpiku lub osteitis; <p>4.4 liczba wymaganych sygnałów:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) jeżeli jest tylko jeden sygnał (zmiana) w każdym przekroju sugerujący aktywne zapalenie, zmiana musi być obecna co najmniej w dwóch kolejnych przekrojach, 2) jeżeli jest więcej niż jeden sygnał w pojedynczym przekroju, jeden przekrój może być wystarczający. <p>5) W przypadkach, w których pacjentowi grozi kalectwo lub zagrożone jest jego życie, decyzją Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, pacjent może być zakwalifikowany do leczenia biologicznego w przypadku niespełnienia części kryteriów opisanych w programie, jeśli leczenie jest zgodne z aktualnie obowiązującymi rekomendacjami oraz wiedzą medyczną.</p> <p>6) W przypadku kobiet wymagana jest zgoda na świadomą kontrolę urodzeń, zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, którym odbywa się leczenie biologiczne.</p>
<p>Określenie czasu leczenia w programie</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1) Kryteria kwalifikacji i wyłączenia z programu określają czas leczenia w programie. 2) Czas leczenia daną substancją czynną w ramach programu nie może być dłuższy niż 18 miesięcy przy pierwszym podawaniu leku biologicznego, z zastrzeżeniem pkt 6 niniejszego programu.

	<p>3) W przypadku czasowej przerwy w leczeniu daną substancją czynną dłuższej niż miesiąc z przyczyn uzasadnionych klinicznie, czas leczenia i schemat monitorowania ulegają wydłużeniu o okres przerwy w podawaniu leku.</p> <p>4) Jeśli u chorego zaprzestano podawania leku z powodu uzyskania niskiej aktywności choroby i doszło u niego do nawrotu aktywnej choroby w okresie poniżej 12 tygodni, wtedy decyzja o długości leczenia, dawkowaniu i częstotliwości podawania leku biologicznego po nawrocie i ponownym uzyskaniu niskiej aktywności choroby, należy do lekarza prowadzącego.</p> <p>5) Lekarz prowadzący może zwrócić się do Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych o wyrażenie zgody na kontynuację leczenia daną substancją czynną w uzasadnionych sytuacjach klinicznych w przypadku nieuzyskania przez chorego niskiej aktywności choroby zgodnie z pkt 3 ppkt 1b) lub 2b), szczególnie u pacjentów z wyjściową bardzo dużą aktywnością choroby i/lub występowaniem czynników złej prognozy. Bez zgody Zespołu Koordynacyjnego dalsze leczenie daną substancją czynną w przypadku braku uzyskania niskiej aktywności choroby po 6 miesiącach terapii nie jest możliwe.</p>
Kryteria wyłączenia z programu	<p>1) brak uzyskania adekwatnej odpowiedzi na leczenie zgodnie z pkt 3;</p> <p>2) brak utrzymania kryteriów adekwatnej odpowiedzi na leczenie stwierdzony w trakcie dwóch wizyt monitorujących;</p> <p>3) niska aktywność choroby w postaci osiowej lub obwodowej zgodnie z pkt 3 ppkt 1b) lub 2b), która utrzymuje się nieprzerwanie przez okres 12-15 miesięcy;</p> <p>4) wystąpienie działań niepożądanych, które w opinii lekarza prowadzącego oraz zgodnie z Charakterystyką produktu Leczniczego, którym prowadzona jest terapia, są przeciwwskazaniami do leczenia daną substancją czynną</p>
Kryteria zmiany terapii na inną:	<p>Zmiana na drugi lek biologiczny następuje wówczas, gdy po 6 miesiącach leczenia stwierdza się brak adekwatnej odpowiedzi na leczenie, która jest określona w punkcie 3. programu.</p>

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Analitycy nie zgłaszają uwag względem RSS, kategorii refundacyjnej, grupy limitowej i poziomu odpłatności.

W rozważanym przypadku populacja wnioskowana do objęcia refundacją jest węższa w stosunku do zarejestrowanego wskazania, co wynika z kryteriów selekcji programu lekowego.

3.2. Problem zdrowotny

Poniżej przedstawiono problem zdrowotny za opracowaniem Agencji nr OT.4331.8.2018.

Definicja

Zapalenia stawów z zajęciem stawów kręgosłupa, określane jako **spondyloartropatie (SpA)**, to choroby, w których dochodzi do zapalenia stawów kręgosłupa i tkanek okołokręgosłupowych, stawów obwodowych, przyczepów ścięgnistych oraz zmian zapalnych w wielu innych układach i narządach. W surowicy nie stwierdza się czynnika reumatoidalnego klasy IgM. Często obecny jest antygen HLA-B27. Do spondyloartropatii zalicza się: zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, łuszczycowe zapalenie stawów, reaktywne zapalenia stawów, spondyloartropatię młodzieńczą, zapalenia stawów w przebiegu nieswoistych zapaleń jelit, zespół SAPHO (synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis), zapalenie stawów związane z ostrym zapaleniem przedniego odcinka błony naczyniowej gałki ocznej, spondyloartropatie niezróżnicowane. Odróżnia się postać osiową SpA, w której dominują objawy ze strony kręgosłupa oraz postać obwodową (głównie zapalenie stawów kończyn dolnych, stawów krzyżowo-biodrowych, zapalenie ścięgien i palców). Obecnie u chorych z klinicznymi objawami SpA odróżnia się także postać osiową „nieradiograficzną” lub „preradiograficzną”. Do spondyloartropatii głównie osiowych należą ZZSK i nieradiologiczna axSpA.

Spondyloartropatia osiowa bez zmian radiologicznych – **nraxSpA** (non-radiographic axial spondyloarthritis).

Zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa – spondyloartropatia osiowa ze zmianami w badaniach radiograficznych.

Klasyfikacja i obraz kliniczny

1) Klasyfikacja według kodu ICD-10:

- M – Choroby układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej
 - M45 – Zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa
 - M46 – Inne zapalne choroby kręgosłupa
 - ◆ **M46.8 – Inne określone zapalne choroby kręgosłupa**

Początek choroby jest zazwyczaj trudny do uchwycenia, a objawy narastają stopniowo.

1. Układ ruchu (ból w okolicy lędźwiowo-krzyżowej, promieniujący do pachwin, pośladków i stawów kolanowych, zwykle tępy, trudny do umiejscowienia, objawy zapalenia stawów skokowych lub kolanowych, stan podgorączkowy, utrata masy ciała, uczucie zmęczenia).
2. Narząd wzroku (ok. u 25-30% chorych występują objawy zapalenia przedniego odcinka błony naczyniowej gałki ocznej – ból, zaczerwienienie, upośledzenie widzenia, światłowstręt, objawy ustępują po upływie 4-8 tygodni, jednak mogą nawracać).
3. Układ krążenia (u mniej niż 10% chorych stwierdza się niedomykalność zastawki aortalnej, zapalenia aorty wstępującej, zaburzenia przewodzenia, zapalenie osierdzia).
4. Układ oddechowy (mogą wystąpić zmiany śródmiąższowe o charakterze włóknienia w górnych płatach, szczególnie u palaczy tytoniu).
5. Układ moczowo-płciowy (białkomocz spowodowany odkładaniem się w nerkach złogów amyloidu lub nefropatią IgA).
6. Układ nerwowy (objawy neurologiczne mogą wystąpić w związku z podwichnięciem w stawie szczytowo-obrotowym lub szczytowo-potylicznym albo w związku ze złamaniem w obrębie kręgosłupa szyjnego).
7. Układ pokarmowy (choroba wrzodowa żołądka lub dwunastnicy, bezobjawowe, mikroskopowe zmiany zapalne w końcowym odcinku jelita cienkiego i okrężnicy).

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.

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.

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.

Kryteria klasyfikacyjne spondyloartropatii osiowej

Cechy:

- Zapalny ból kręgosłupa
- Zapalenie stawów obwodowych
- Zapalenie przyczepów ścięgniastych (w obrębie pięty)
- Zapalenie błony naczyniowej gałki ocznej
- Zapalenie palców (dactylitis)
- Łuszczyca
- Choroba Leśniowskiego i Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego
- Dobra odpowiedź na NSLPZ
- SpA w wywiadzie rodzinnym
- HLA-B27
- Zwiększone stężenie CRP w surowicy

Etiologia i patogeneza

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

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

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

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

Leczenie

Niefarmakologiczne:

- Edukacja (dot. choroby, konieczności aktywnego zapobiegania kalectwu, chory powinien spać na twardym podłożu, zrezygnować z palenia tytoniu)
- Fizjoterapia (kinezyterapia, ćwiczenia opanować pod kierunkiem fizjoterapeuty następnie wykonywać samodzielnie w domu, fizykoterapia i balneoterapia - jako profilaktyka)

Farmakologiczne:

- Niesteroidowe leki przeciwzapalne (leki pierwszego rzutu u chorych z bólem i sztywnością, w razie długo utrzymującej się dużej aktywności choroby należy kontynuować ich stosowanie zwracając szczególną uwagę na działania niepożądane)
- Leki przeciwbólowe (paracetamol, słabe leki opioidowe)
- Glikokortykosteroidy (zastrzyki dostawowe)
- Konwencjonalne syntetyczne leki modyfikujące przebieg choroby (sulfasalazyna i metotreksat nie są skuteczne w postaci osiowej choroby)
- Biologiczne leki modyfikujące przebieg choroby (inhibitory TNF: **etanercept**, infliksymab, adalimumab, golimumab, certolizumab)

Epidemiologia

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

Obecnie wyodrębnia się częściej występującą (50–70% chorych) postać osiową oraz postać obwodową, uwzględnia się także objawy pozastawowe (m.in. zmiany łuszczykowe, zapalenie jelit, błony naczyniowej oka). Niektóre obserwacje wskazują na odrębność mechanizmów komórkowych i molekularnych biorących udział w patogenezie tych postaci SpA.

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.

Rokowanie

Pierwsze 10 lat choroby jest szczególnie ważne dla dalszego rokowania, występuje często upośledzenie sprawności chorych, dochodzi do zmian w stawach obwodowych i zmian radiologicznych w obrębie kręgosłupa. Czas przeżycia chorych na ZZSK jest krótszy niż w ogólnej populacji w związku z powikłaniami np. amyloidozą, złamaniami kręgosłupa czy zmianami narządowymi. Jest także większa częstość współistnienia chorób sercowo-naczyniowych i śmiertelność z ich powodu. Ok. 10-30 % pacjentów rezygnuje z pracy zawodowej po 10 latach trwania choroby.

3.3. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.3.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej dotyczących I, w dniu 14 września 2018 r. przeszukano strony internetowe następujących organizacji:

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE; <https://www.nice.org.uk/>);
- Polskie Towarzystwo Reumatologiczne, PTR [<http://www.reumatologia.ptr.net.pl/>];

- The European League Against Rheumatism, EULAR [www.eular.org];
- American College of Rheumatology, ACR [http://www.rheumatology.org/];

Wszystkie odnalezione rekomendacje zalecają zastosowanie inhibitorów TNF- α u pacjentów z aktywną postacią nr-axSpA, po nieskutecznej terapii NLPZ. We wszystkich rekomendacjach wymieniono stosowanie etanerceptu, jako inhibitora z TNF- α , obok adalimumabu, certolizumabu, infliksymabu i golimumabu. Rekomendacje NICE dodatkowo wyszczególniają, iż wybór inhibitora TNF- α powinien być dokonany ze względu, który z dostępnych inhibitorów TNF jest najtańszy. Brak jest wytycznych specyficznych dla Polski – w publikacji Stanisławska-Biernat 2012 znajdują się odniesienia do wytycznych ASAS/EULAR. W związku z nowszymi wytycznymi ASAS/EULAR z 2016 r. odstąpiono od przedstawienia wniosków z publikacji Stanisławska-Biernat 2012.

Poniżej przedstawiono wytyczne postępowania w przypadku spondyloartropatii osiowej, gdzie leczenie NLPZ okazało się niewystarczające. Dodatkowe rekomendacje (m.in. hiszpańskie SER 2015, kanadyjskie CRA/SPARCC 2014) uwzględniono w APD wnioskodawcy, w rozdz. 2.7 Rekomendacje i wytyczne kliniczne.

Tabela 5. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj / region)	Rekomendowane interwencje
<p>NICE 2016,2017 (Wielka Brytania)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Adalimumab, certolizumab pegol i etanercept, są rekomendowane, w zakresie dopuszczonym do obrotu, jako opcje <u>w leczeniu dorosłych z ostrą nr-axSpA, którzy nie odpowiedzieli właściwie lub nie tolerują leczenia NLPZ</u>. W 2018 r. NICE wydał dodatkowo rekomendację dotyczącą stosowania golimumabu w tym wskazaniu. • Wybór leczenia <u>powinien być podjęty po omówieniu zalet i wad dostępnego leczenia między klinicystą i pacjentem</u>. Może to obejmować występowanie powiązanych zmian pozastawowych. <u>Jeśli więcej niż 1 leczenie jest odpowiednie, należy wybrać opcję tańszą</u>. • 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% obniżenie wartości początkowej w skali BASDAI lub spadek o ≥ 2 punkty oraz, • 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. <p>Pracownicy opieki zdrowotnej stosując skalę BASDAI i VAS powinni wziąć pod uwagę wszystkie zaburzenia fizyczne, sensoryczne, związane z uczeniem się lub problemy z komunikacją, które mogą mieć wpływ na udzielane odpowiedzi, oraz wprowadzić zmiany jakie uznają za zasadne.</p>
<p>ASAS/EULAR 2016 (Europa)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Rekomendacje wskazują, że zastosowanie leczenia biologicznego należy rozważyć u pacjentów z utrzymującą się wysoką aktywnością choroby pomimo wcześniejszych, tradycyjnych metod leczenia. Leczenie powinno rozpoczynać się od inhibitorów TNF-alfa (adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliximab) (1a/b; A) • W przypadku braku skuteczności pierwszego z inhibitorów TNF-alfa zaleca się zmianę na inny inhibitor TNF-alfa (2; B) lub inhibitor IL-17 (1b; A). • W przypadku utrzymującej się remisji, można podjąć próbę zmniejszenia dawki leku biologicznego (2; B). <p>Wytyczne wskazują, że wymienione leki biologiczne z wyjątkiem infliksymabu są zarejestrowane w nr-axSpA a ich skuteczność w odniesieniu do zmian i objawów ze strony układu mięśniowo-szkieletowego, mimo braku badań head-to-head wydaje się podobna. Zaznaczono jednak, że wydaje się, iż istnieje różnica między nimi w skuteczności w odniesieniu do objawów pozastawowych.</p> <p><i>Sila zaleceń:</i> 1a – dowody pochodzące z metaanaliz randomizowanych badań klinicznych 1b – dowody pochodzące z co najmniej 1 randomizowanego badania klinicznego 2b – dowody pochodzące z co najmniej 1 quasi-eksperymentalnego badania klinicznego 4 – dowody pochodzące z raportów lub opinii ekspertów i/lub praktyki klinicznej autorytetów w danej dziedzinie</p> <p><i>Poziom rekomendacji:</i> A – rekomendacja oparta na dowodach o sile 1 B – rekomendacja oparta na dowodach o sile 2 lub ekstrapolacja rekomendacji opartej na dowodach o sile 1 C – rekomendacja oparta na dowodach o sile 3 lub ekstrapolacja rekomendacji opartej na dowodach o sile 1 lub 2 D – rekomendacja oparta na dowodach o sile 4 lub ekstrapolacja rekomendacji opartej na dowodach o sile 2 lub 3</p>
<p>ACR/SAA 2015 (USA)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • U pacjentów z aktywną postacią non-axSpA pomimo wcześniejszego leczenia NLPZ, terapię inhibitorami TNF w porównaniu z brakiem leczenia inhibitorami TNF (średnia jakość dowodów, 90% zgodności). Leczenie powinno być rozważone w szczególności w przypadku zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych i/lub podwyższonym poziomem CRP. Pacjenci powinni być gruntownie poinformowani o terapii oraz aktywnie zaangażowani w decyzje dotyczące terapii. • Rekomendacje nie wskazują się żadnego TNFi jako preferowanego wyboru, z wyjątkiem pacjentów z towarzyszącą chorobą zapalną jelit lub nawracającym zapaleniem tęczówki (umiarkowana jakość dowodów, rekomendacja warunkowa, 100% zgodności)

3.3.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 5 ekspertów klinicznych. Otrzymano 1 opinię, której jednak decyzją Prezesa AOTMiT nie uwzględniono w niniejszej AWA.

3.4. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2018 w przedmiotowym wskazaniu refundowany jest lek Cimzia (certolizumab pegol).

Tabela 6. Wykaz leku refundowanego we wnioskowanym wskazaniu na podstawie Obwieszczenia MZ

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty pacjenta
Cimzia, roztwór do wstrzykiwań w amp.-strz., 200 mg/ml	2 amp.-strz	5909990734894	4024,08	4225,28	4225,28	bezpłatny	0 PLN

3.5. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 7. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Certolizumab pegol	„Jedynym preparatem, który jest finansowany ze środków publicznych w Polsce, stosowanym w ocenianym wskazaniu, jest Certolizumab pegol (Cimzia®). Podstawową technologią opcjonalną jest zatem terapia preparatem Cimzia®.”	Wybór zasadny.

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

Celem analizy wnioskodawcy była „ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania etanerceptu (Erelzi) w leczeniu pacjentów z ciężką, aktywną postacią spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK.”

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

Tabela 8. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli pacjenci ze spondyloartropatią osiową bez zmian radiologicznych.	Pacjenci z innym wskazaniem niż zawarte we wniosku. Badania na zdrowych ochotnikach.	Populacja szersza niż objęta wnioskowanym programem lekowym. Wnioskowana populacja zawiera się w populacji uwzględnionej w kryteriach włączenia do analizy.
Interwencja	Etanercept 25 mg dwa razy w tygodniu lub 50 mg raz w tygodniu.	Etanercept podawany w innych dawkach niż zarejestrowana.	-
Komparator	Certolizumab pegol dawkowany wg następującego schematu: <i>dawka nasycająca</i> 400 mg (podane jako 2 podskórne wstrzyknięcia po 200 mg każde) w tygodniach 0., 2. i 4.; <i>dawka podtrzymująca</i> 200 mg co 2 tygodnie lub 400 mg co 4 tygodnie.	Certolizumab pegol podawany w innych dawkach niż zarejestrowana.	-
Punkty końcowe	Skuteczność oceniana jako wpływ na: <ul style="list-style-type: none"> • ból i inne objawy choroby, • aktywność choroby, • progresję choroby, • funkcjonowanie pacjentów. Jakość życia. Bezpieczeństwo leczenia oceniane jako wpływ na: <ul style="list-style-type: none"> • częstość zdarzeń niepożądanych, • częstość przerywania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych. W szczególności oceniono wpływ na następujące punkty końcowe: <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie wg kryteriów ASAS, • uzyskanie remisji wg kryteriów ASAS, następujące skale oceny choroby: BASMI, BASDAI, BASFI.	Brak danych dotyczących jakiegokolwiek punktu końcowego wymienionego w kryteriach włączenia.	-

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Typ badań	Badania randomizowane z grupą kontrolną.	Opisy przypadków. Odpowiedzi/komentarze na badania. Badania poglądowe. Badania retrospektywne. Abstrakty konferencyjne badań, które nie zostały włączone do niniejszego przeglądu. Abstrakty konferencyjne badań włączonych do niniejszego przeglądu, które nie niosą informacji innych niż uwzględnione w publikacjach pełno tekstowych (dane z publikacji pełno tekstowych traktowano jako nadrzędne). Analizy <i>post hoc</i> badań niewłączonych do niniejszego przeglądu/subpopulacji.	-

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania w bazach informacji medycznej [MEDLINE (PubMed), EMBASE, CENTRAL (The Cochrane Central Register of Controlled Trials)] oraz przeszukano bibliografię prac przeglądowych i oryginalnych pod względem kontrolowanych badań klinicznych. Ostatnią aktualizację wyszukiwania wnioskodawca przeprowadził 25 września 2017 roku.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł oraz stosowanych operatorów logicznych.

W dniu 24 września 2018 r. Agencja przeprowadziła wyszukiwanie weryfikacyjne, jednak nie odnalazła dodatkowych publikacji przedstawiających nowsze wyniki przedstawionych w niniejszej AWA punktów końcowych. Odnalezione w bazie clinicaltrials.gov badanie NCT02509026 (RE-EMBARK) oznaczone jest jako trwające, nierekrutujące pacjentów.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 2 badania pierwotne, które wykorzystano do przeprowadzenia porównania pośredniego:

- 1 badanie (EMBARK) porównujące stosowanie etanerceptu z placebo
- 1 badanie (RAPID-axSpA) porównujące stosowanie certolizumabu z placebo.

Nie zidentyfikowano żadnego opracowania wtórnego spełniającego kryteria selekcji.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 9. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>EMBARK (Dougados 2014,2017; NCT01258738)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Pfizer</p>	<p>Międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby.</p> <p>Opis utraty chorych z badania: ETA + NLPZ: 11 pacjentów przerwało badanie (niespełnienie kryteriów ASAS [5], zdarzenia niepożądane [3], inne przyczyny [3]) PLA + NLPZ: 8 pacjentów przerwało badanie (niespełnienie kryteriów ASAS [5], zdarzenia niepożądane [1], inne przyczyny [2]);</p> <p>Typ hipotezy: superiority;</p> <p>Skala Jadad: 4/5;</p> <p>Klasyfikacja AOTM: IIa;</p> <p>Liczba ośrodków: międzynarodowe, wieloośrodkowe – 14 krajów Europy, Azji i Ameryki Płd.</p> <p>Okres obserwacji: 12 tygodni (faza z grupą kontrolną placebo); następnie otwarta kontynuacja badania do 104. tygodnia.</p> <p>Typ analizy: mITT (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa).</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: superiority</p> <p>Interwencja: ETA (etanercept) w dawce 50 mg/1 tyg. + NLPZ vs PLC (placebo)+NLPZ.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wiek: ≥ 18 lat i < 50 lat; spełnienie kryteriów ASAS dla axSpA; czas trwania objawów > 3 miesiące i < 5 lat; aktywna postać choroby – wskaźnik BASDAI ≥ 4 w skali VAS od 0 do 10 cm; przewlekły ból pleców i niedostateczna odpowiedź na leczenie dwoma różnymi NLPZ przyjmowanymi osobno przez łączny okres dłuższy niż 4 tygodnie; kuracja NLPZ w stałej, optymalnej tolerowanej dawce przez ≥ 14 dni przed rozpoczęciem badania. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> aktywne zmiany zapalne 3-4 stopnia jednostronne lub ≥ 2 stopnia dwustronne widoczne w obrazie RTG na badaniu wstępnym, odpowiadające zmodyfikowanym kryteriom nowojorskim dla ZZSK; wcześniejsza kuracja lekami biologicznymi (z wyjątkiem leczenia nieswoistego zapalenia jelit do 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania); aktywny lub niedawno przebyty (do 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania) nawrót zapalenia błony naczyniowej oka lub nieswoistego zapalenia jelit; leczenie lekami modyfikującymi przebieg choroby innymi niż metotreksat, sulfasalazyna a bo hydroksychlorochina w ciągu 4 tygodni przed rozpoczęciem badania; leczenie prednizonem w dawce > 10 mg/dzień lub równoważnej (albo jeśli nastąpiła zmiana dawki) w ciągu 4 tygodni przed rozpoczęciem badania; dostawowe, dożylnie, domięśniowe lub podskórne leczenie kortykosteroidami w ciągu 4 tygodni przed rozpoczęciem badania. <p><u>Liczebność grup (mITT):</u> N= 215 ETA n= 106 (ETA+NLPZ) PLC n= 109 (PLC+NLPZ)</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> odsetek chorych, którzy w 12. tygodniu badania spełnili kryteria odpowiedzi ASAS40 (opis skali pod tabelą). <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ASDAS ID (ang. <i>ASDAS inactive disease</i>) - odsetek pacjentów z nieaktywną chorobą (jako zmiana oceny aktywności choroby w skali ASDAS) – ASDAS $< 1,3$; odsetek chorych, którzy spełnili kryteria odpowiedzi ASAS20 (definicja w tabeli poniżej); BASDAI 50 - odsetek chorych, którzy w 12. tygodniu badania osiągnęli 50-procentową poprawę według wskaźnika BASDAI; zmiana oceny aktywności choroby w skali ASDAS (ang. <i>Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score</i>) na podstawie stężenia białka CRP - ASDAS-CRP; BASDAI (0–10-cm VAS); ocena ogólnej aktywności choroby wg pacjenta (0–10 cm VAS); ocena całkowitego bólu pleców (0–10 cm VAS); ocena porannej sztywności (0–10 cm VAS); BASFI (0–10-cm VAS); BASMI (0–10-cm VAS); ocena MASES zapalenia przyczepów ścięgniastych (ang. <i>Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score</i>); zmiana stężenia białka hsCRP; zmiana oceny wg SPARCC (wskaźnik SPARCC, ang. <i>SpondyloArthritis Research Consortium of Canada</i>) zmian zapalnych kręgosłupa w badaniu MRI w 12 tygodniu;

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
			<ul style="list-style-type: none"> zmiana stanu zapalnego w MRI stawów krzyżowo-biodrowych wg SPARCC w 12 tygodniu; zdarzenia niepożądane.
<p>RAPID-axSpA (Landewé 2014) <u>Źródło finansowania:</u> UCB Pharma</p>	<p>Międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby. Typ hipotezy: superiority; Ocena w skali Jadad: 4/5; Podtyp wg AOTMI: IIA; Liczba ośrodków: wieloośrodkowe, 83 ośrodki (Europa, Ameryka Północna, Ameryka Łacińska); 24 tyg.); Interwencje: Grupa A: CERT podskórnie w dawce początkowej 400 mg w tygodniach: 0, 2 i 4, 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. 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></p> <ul style="list-style-type: none"> chorzy w wieku ≥ 18 lat z przewlekłym bólem pleców ≥ 3 m-ce, spełniający kryteria ASAS dla axSpA (Rudwaleit 2009); aktywna postać choroby - BASDAI ≥ 4, ból pleców ≥ 4 (na skali NRS od 0 do 10) (Rudwaleit 2009); CRP powyżej GGN i/lub zajęcie stawów krzyżowo-biodrowych widocznie na MRI wg definicji ASAS/OMERACT (Rudwaleit 2009); chorzy leczeni nieskutecznie lub nietolerujący ≥ 1 NLPZ w czasie ≥ 30 dniowej terapii ciągłej (maksymalnymi dawkami tolerowanymi) lub ≥ 2 NLPZ w czasie ≥ 2 tyg. (dla każdego z leków). <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> przewlekłe lub nawracające zakażenia, ciężkie lub zagrażające życiu infekcje (w ciągu < 6 m-cy przed oceną początkową w badaniu, w tym półpasiec) lub czynna (albo wysokie ryzyko wystąpienia) gruźlica, zapalenie wątroby typu B/C lub HIV w wywiadzie; wcześniejsze leczenie certolizumabem lub > 2 innymi lekami biologicznymi (> 1 inhibitor TNF*) lub chorzy z pierwotnym niepowodzeniem leczenia inhibitorem TNF; chorzy z całkowitym zeszywnieniem kręgosłupa. <p><u>Liczebność grup</u> Grupa A: 111 Grupa B: 107 Grupa C: 107 <u>Uwaga: N=325 pacjentów, z czego tylko 147 pacjentów ze spondyloartropatia osiową bez zmian radiologicznych (n=97 w grupie CER vs 50 PLC)</u></p>	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> odsetek chorych, którzy w 12. tygodniu badania spełnili kryteria odpowiedzi ASAS20. <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> odsetek chorych, którzy spełnili kryteria odpowiedzi ASAS20 w 24 tygodniu, zmiana w stosunku do wartości początkowej w skali BASFI, BASDAI i BASMI w 12. i 24. tygodniu, odsetek chorych, którzy spełnili kryteria odpowiedzi ASAS40 wg EMA2009 (EMA 2009), ASAS5/6 lub z częściową remisją ASAS, odsetek chorych, którzy spełnili kryteria odpowiedzi BASDAI 50 (zwiększenie BASDAI o $\geq 50\%$ w porównaniu do wartości początkowej), pozostałe dodatkowe punkty końcowe: ASDAS MI, ASDAS ID (ASDAS $< 1,3$), zdarzenia niepożądane.

Szczegółowy opis badań pierwotnych włączonych do analizy głównej znajduje się w Rozdziale 4.2. AK wnioskodawcy.

Skale i kwestionariusze stosowane w badaniach – skrótowy opis

Wskaźnik ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) zaprojektowany został do mierzenia aktywności ZZSK (lecz można używać go również w przypadku nr-axSpA). Uwzględnia on między innymi poziom stanu zapalnego wyrażony zazwyczaj stężeniem białka C-reaktywnego (CRP) we krwi (ASDAS-CRP; rzadziej stosowana jest wersja uwzględniająca szybkość sedymentacji erytrocytów – ASDAS-ESR) (ASDAS):

Ocena w skali ASDAS < 1,3 pkt. oznacza nieaktywną postać choroby – ASDAS ID (ang. ASDAS inactive disease).

Zmniejszenie ASDAS co najmniej o 1,1 oznacza klinicznie istotną poprawę, natomiast zmniejszenie ASDAS co najmniej o 2 punkty – znaczną poprawę (Medycyna Praktyczna ASDAS).

W kryteriach **odpowiedzi ASAS** bierze się pod uwagę: całkowitą ocenę stanu zdrowia przez pacjenta, ból pleców, BASFI oraz stan zapalny. ASAS 20 i 40 oznacza odpowiednio 20- i 40-procentową poprawę w odniesieniu do tych samych kryteriów, np. ASAS 20 oznacza poprawę o $\geq 20\%$ i bezwzględną poprawę o ≥ 10 mm na skali 0-100 mm (lub o ≥ 1 jednostkę na skali 0-10) w co najmniej 3 z 4 domen.

Wskaźnik BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) - narzędzie służące do oceny aktywności choroby (ZZSK i nr-axSpA). Wskaźnik BASDAI zawiera się w skali od 0 do 10 pkt. lub od 0 do 10 cm. Oblicza się go na podstawie odpowiedzi udzielonych na 6 pytań dotyczących uczucia zmęczenia, bólu kręgosłupa, zapalenia stawów obwodowych, zapalenia przyczepów ścięgien i porannej sztywności kręgosłupa w ciągu ostatniego tygodnia.

BASDAI 50 oznacza 50% poprawę wyniku BASDAI.

Wskaźnik oceny funkcjonowania (sprawności fizycznej) BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; w skali od 0 do 10 punktów lub cm) oblicza się korzystając z 10 pytań odnoszących się do stopnia sprawności przy wykonywaniu określonych czynności. Każdą czynność ocenia się w oparciu o skalę VAS od 0 do 10 (gdzie 0 oznacza pełną aktywność, a 10 – brak możliwości wykonania aktywności) (Sieper 2009). Minimalna istotna kliniczna różnica dla oceny funkcjonowania w skali BASFI w terapii ZZSK wynosi 0,7 pkt.

Indeks BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index) służy do oceny ruchomości kręgosłupa. Wskaźnik BASMI oceniany jest w 10-punktowej lub 10-centymetrowej, liniowej skali, gdzie 0 – nieograniczona ruchomość, a 10 – duże ograniczenie ruchomości.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca przeprowadził ocenę ryzyka błędu systematycznego badań EMBARK i RAPID-axSpA wg zaleceń Cochrane, ocenę przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 10. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań EMBARK i RAPID-axSpA wg. zaleceń Cochrane na podstawie AK wnioskodawcy

	EMBARK	RAPID-axSpA
Randomizacja	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko
Ukrycie kodu randomizacji	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko
Zaślepienie badaczy i pacjentów	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko
Zaślepienie oceny efektów	Niskie ryzyko	Nieznane ryzyko
Niekompletne dane zaadresowane	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko
Selektywne raportowanie	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko
Ogólne ryzyko błędu	Niskie ryzyko	Nieznane ryzyko

Skuteczność i bezpieczeństwo ETA vs PLC w leczeniu chorych na nr-axSpA oceniano w badaniu **EMBARK** - wielośrodkowa, randomizowana, podwójnie zaślepiona próba kliniczna, prowadzona w układzie grup równoległych. Randomizację przeprowadzono przy pomocy systemu umożliwiającego interaktywną obsługę osoby dzwoniącej. Pacjentów przypisano do grupy badanej i grupy kontrolnej w stosunku 1:1. Chorych stratyfikowano do grup na podstawie obecności zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych stwierdzonego w oparciu o wynik badania MRI oraz na podstawie regionu geograficznego. Opis metody zaślepienia w badaniu jest niewystarczający. W związku z powyższym próba kliniczna Dougados 2014 uzyskała 4/5 pkt w skali Jadad. Wyniki dotyczące skuteczności przedstawiono dla zmodyfikowanej populacji ITT definiowanej jako chorzy

zrandomizowani do badania, spełniający kryteria ASAS dla axSpA, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku badanego i u których dokonano co najmniej jednej oceny w czasie badania. W ramach analizy bezpieczeństwa wyniki zostały przedstawione dla wszystkich chorych zrandomizowanych do badania, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku badanego. Okres obserwacji badania randomizowanego wynosił 12 tygodni, zaś faza otwarta – 80 tygodni.

Randomizowana, podwójnie zaślepiena, wielośrodkowa próba kliniczna przeprowadzona w układzie grup równoległych **RAPID-axSpA** porównuje terapię CERT z PLC u chorych z axSpA (w ramach analizy uwzględniono wyłącznie wyniki dla podgrupy chorych na nr-axSpA). Autorzy badania zastosowali randomizację centralną przy pomocy systemu IVR oraz interaktywnego systemu internetowego. Pacjentów przypisano do grup badanych i grupy kontrolnej w stosunku 1:1:1 ze stratyfikacją względem ośrodka badawczego, spełnionych zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich (tak vs nie) oraz stosowania uprzednio anty-TNF (tak vs nie). Badanie oceniono na 4/5 pkt w skali Jadad (niewystarczający opis zaślepienia). Analizę statystyczną przeprowadzono dla populacji ITT. Wyniki dotyczące skuteczności zostały przedstawione dla wszystkich chorych zrandomizowanych do badania. W przypadku analizy bezpieczeństwa wyniki zostały przedstawione dla wszystkich chorych, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leku i dla których otrzymano dane dla okresu obserwacji wynoszącego ≤ 70 dni od przyjęcia ostatniej dawki badanego leku. Okres obserwacji fazy randomizowanej wyniósł 24 tygodnie. Następnie próbę kontynuowano do 48 tyg. jako badanie z zaślepieniem dawki i do 204 tygodnia w ramach otwartej kontynuacji badania.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- „W przypadku danych z zakresu bezpieczeństwa leczenia ekstrahowanych z badania dla certolizumabu nie zidentyfikowano wartości uzyskanych w podgrupie z nr-axSpA, co skutkowało koniecznością uwzględnienia danych dla całej populacji ze spondyloartropatią osiową, co może wpływać na uzyskane wyniki, jednak biorąc pod uwagę fakt, że bezpieczeństwo i tolerancja leku są niezależne od jednostki chorobowej, w której się go stosuje, wpływ ten powinien być minimalny”.
- „Dane z zakresu bezpieczeństwa z fazy kontrolowanej badania były dostępne z 12. tygodnia w przypadku etanerceptu i dla 24. tygodnia w przypadku certolizumabu, co stanowi dwukrotnie dłuższy czas ekspozycji i może mieć potencjalny wpływ na uzyskane wyniki”.
- „W przypadku danych z zakresu bezpieczeństwa leczenia ekstrahowanych z badania dla certolizumabu należy mieć na uwadze, że po 16. tygodniu w badaniu możliwa była opcja early escape, która umożliwiała przechodzenie pacjentów z grupy placebo do grupy certolizumabu, przy czym brak jest danych na temat skali tego zjawiska. Fakt ten może mieć wpływ na wyniki uzyskane w 24. tygodniu badania ze względu na możliwy krótszy czas ekspozycji na lek niż wskazuje na to horyzont analizy”.
- „W badaniu RAPID-axSpA raportowano oddzielne wyniki dla dwóch grup certolizumabu – zróżnicowanych ze względu na schemat dawkowania leku: 200 mg 2 razy w tygodniu lub 400 mg 4 razy w tygodniu. Obie dawki są zarejestrowane oraz uwzględnione w programie lekowym, stąd zdecydowano, aby na potrzeby niniejszej analizy ich nie rozróżniać i przyjmując wartości skumulowane. W przypadku zmiennych ciągłych kumulowanie danych polegało na obliczeniu średniej ważonej wielkością próby oraz wartości odchylenia standardowego wyliczonej w oparciu o wariancje międzygrupowe, co może mieć nieznaczny wpływ na uzyskane wyniki”.
- „W przypadku analizowania danych z zakresu długoterminowej skuteczności należy mieć na uwadze, że populacja otrzymująca placebo, u której nie uzyskano odpowiedzi na leczenie w 16. tygodniu przechodziła do grupy otrzymującej aktywną terapię”.
- „Ze względu na sposób prezentacji danych w publikacjach źródłowych, długoterminowe dane dotyczące skuteczności leczenia z badania EMBARK przedstawiono w rozbiu na dwie grupy – pacjentów, którzy przez cały czas trwania badania otrzymywali etanercept oraz pacjentów, którzy podczas fazy zaślepienia otrzymywali placebo, a następnie po 12. tygodniu zaczęli otrzymywać etanercept”.
- „W przypadku długoterminowych danych dotyczących skuteczności z badania RAPID-axSpA dla zmiennych binarnych przedstawiono dane kumulatywne dla połączonych grup otrzymujących certolizumab pegol w dawce 200 i 400 mg, natomiast w przypadku zmiennych ciągłych, ze względu na brak raportowania wartości parametrów zmienności, zdecydowano się nie łączyć wyników uzyskanych w obu grupach i przedstawić je oddzielnie”.
- „W przypadku zmiennych ciągłych z zakresu długoterminowej skuteczności ekstrahowanych z badania RAPID-axSpA podano wyłącznie dane z 24. tygodnia ze względu na odmienny sposób raportowania wyników – dane dotyczące wartości BASDAI, BASMI, BASFI czy ASDAS uzyskane powyżej 24. tygodnia były raportowane jako wartość uzyskana w danym punkcie czasowym, a nie – jak w przypadku danych dla etanerceptu – jako zmiana w stosunku do wartości wyjściowej”.

- „W przypadku badania porównującego certolizumab z placebo ryzyko popełnienia błędu systematycznego według skali opisowej Cochrane oceniono jako nieznane. Obniżenie punktacji było związane przede wszystkim z brakiem informacji na temat metody, przy użyciu której przeprowadzono randomizację badania oraz braku informacji na temat ewentualnego zaslepienia badaczy względem oceny efektów klinicznych”.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Badanie RAPID-axSpA (CERT vs PLC) objęło populację 325 pacjentów, z czego *de facto* mniej niż połowa, tj. 147 pacjentów stanowili pacjenci ze spondyloartropatią osiową bez zmian radiologicznych; wyniki w AW i niniejszej AWA przedstawiono wyłącznie dla tej subpopulacji.
- W kryteriach selekcji w obu badaniach brak jest konieczności obecności antygenu HLA-B27 jako obiektywnego objawu przedmiotowego zapalenia przy nr-axSpA [kryteria uwzględniają kryteria wg ASAS, do których należą: proces zapalny stawów krzyżowo-biodrowych (*sacroiliitis*) udokumentowany badaniem MRI (lub RTG) oraz co najmniej 1 inna cecha spondyloartropatii lub występowanie antygenu HLA-B27 oraz co najmniej 2 inne cechy SpA], co jest rozbieżne z kryteriami włączenia do wnioskowanego programu lekowego.
W uwzględnionych badaniach jednak u większości pacjentów występował antygen HLA-B27: badanie EMBARK, ETA=67% vs PLC=76,2%; badanie RAPID-axSpA, CERT 200 mg= 73,9%, CERT 400 mg= 72,5% vs PLC=78%.
- *De facto* krótki czas obserwacji - w badaniu EMBARK (ETA vs PLC) po 12. tygodniu następowała faza otwarta badania, w której pacjenci początkowo przypisani do grupy PLC otrzymywali ETA; w w związku z tym AKL wnioskodawcy analizę wyników ograniczono wyłącznie do 12. tygodnia.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- „Brak badań *head-to-head* porównujących etanercept i certolizumab, który spowodował konieczność przeprowadzenia porównania pośredniego przy użyciu komparatora pośredniego w postaci placebo. Porównanie pośrednie cechuje mniejsza wiarygodność, niż porównanie bezpośrednie i niesie ze sobą większe ryzyko popełnienia błędu systematycznego”.
- „Mała liczba badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo etanerceptu – zidentyfikowano tylko jedno randomizowane badanie kliniczne, w którym uwzględniono populację 225 pacjentów. Powodem małej liczby doniesień może być fakt, iż tak zdefiniowane wskazanie zostało wyodrębnione relatywnie niedawno – wcześniej nie było traktowane jako oddzielna jednostka chorobowa, a jako wczesna postać ZZSK”.
- „Nie odnaleziono wiarygodnych danych na temat skuteczności praktycznej etanerceptu. Podobnie jak w przypadku badań pierwotnych, powodem jest zapewne fakt, iż jest to relatywnie nowe wskazanie”.
- „Nie zidentyfikowano żadnego opracowania wtórnego spełniającego kryteria włączenia do niniejszej analizy, w związku z czym brak jest punktu odniesienia dla wyników uzyskanych w niniejszej analizie. Brak opracowań wtórnych jest naturalną konsekwencją niewielkiej liczby badań pierwotnych i w sytuacji, gdy dostępne jest zaledwie jedno RCT spełniające kryteria włączenia, fakt ten nie ma wpływu na wiarygodność analizy”.
- „Brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego dla 24. tygodnia analizy ze względu na fakt, iż w badaniu EMBARK po 12. tygodniu pacjenci z grupy przyjmujących placebo zaczęli otrzymywać etanercept, w związku z czym mimo dalszego utrzymania podziału na dwie grupy, brak jest realnej grupy kontrolnej”.
- „Badanie dla etanerceptu dotyczy preparatu oryginalnego (Enbrel®), natomiast wniosek dotyczy preparatu biopodobnego, tj. Erelzi®. Fakt ten nie powinien mieć wpływu na wyniki analizy ze względu na wykazaną w badaniach farmakokinetycznych biorównoważność leku Erelzi i leku referencyjnego, tj. Enbrel pod względem profilu farmakokinetycznego i brak istotnych różnic w bezpieczeństwie, tolerancji i immunogenności”.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Należy zwrócić uwagę, że w zakresie części punktów końcowych wykazano istotność statystyczną na niekorzyść etanerceptu. Chociaż wykazano istotność statystyczną na korzyść komparatora (CERT) w zakresie zmiany wyniku w skali ASDAS, zmiany wyniku w skali BASDAI, zmiany wyniku w skali BASMI i BASFI, to wyniki te dotyczyły drugorzędowych punktów końcowych, a większość obserwowanych różnic jest stosunkowo

niewielka i może nie być istotna klinicznie. Wnioskodawca uznał, że wyniki porównania pośredniego, wiążącego się z ograniczeniem wiarygodności wyników wskazują na porównywalną efektywność kliniczną ETA i CERT.

- W AKL wnioskodawcy błędnie oszacowano wartości RD (różnica ryzyka, ang. *risk difference*), które jednak nie wpływają na zmianę wnioskowania (wyniki NS).

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

W związku z brakiem badań porównujących bezpośrednio skuteczność interwencji z certolizumabem (badania typu *head-to-head*), wykonano analizę porównującą pośrednio skuteczność leczenia przy użyciu metody Buchera. W przypadku, gdy dane dotyczące interwencji były przedstawione w sposób uniemożliwiający przeprowadzenie porównania pośredniego, nie ekstrahowano danych dotyczących komparatora dla poszczególnych punktów końcowych.

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

ETA vs CERT (porównanie pośrednie)

Poniżej przedstawiono wyniki porównania pośredniego ETA (porównanie z PLC w ramach badania EMBARK) vs CERT (wyniki łączne z obu ramion badania tj. obejmującego dawkę 200 mg podawaną co 2 tyg., dawkę 400 mg podawaną co 4 tyg.). Wyniki istotne statystycznie wyróżniono **przez pogrubienie**. Pozostałe wyniki dotyczące skuteczności (m.in. odsetek pacjentów osiągających odpowiedź ASAS 5/6) znajdują się w rozdziale 4.1. AEK wnioskodawcy.

Tabela 11. Wyniki analizy skuteczności dla porównania ETA vs CERT po 12 tyg. obserwacji - zmienne dichotomiczne

Badanie	interwencja	ETA/CERT		PLC		ETA/CERT vs PLC OR (95% CI)	ETA vs CERT OR/RD (95% CI)
		N	n(%)	N	n(%)		
Odpowiedź na leczenie wg ASAS20							
EMBARK	ETA	105	55 (52,4)	108	39 (36,1)	1,95 (1,12; 3,37)	OR=0,84 (0,34; 2,04) RD=-0,05 (-0,26; 0,16)*
RAPID-axSpA	CERT	97	59 (60,8)	50	20 (40,0)	2,33 (1,16; 4,68)	
Odpowiedź na leczenie wg ASAS40							
EMBARK	ETA	105	35 (33,3)	108	16 (14,8)	2,88 (1,47; 5,61)	OR=0,61 (0,20; 1,80) RD=-0,12 (-0,31; 0,07)*
RAPID-axSpA	CERT	97	46 (47,4)	50	8 (16,0)	4,74 (2,01; 11,13)	
Częściowa remisja wg ASAS							
EMBARK	ETA	105	26 (24,8)	109	13 (11,9)	2,43 (1,17; 5,04)	OR=0,38 (0,09; 1,62) RD=-0,10 (-0,25; 0,05)*
RAPID-axSpA	CERT	97	28 (28,9)	50	3 (6,0)	6,36 (1,83; 22,12)	
Nieaktywna postać choroby wg ASDAS ID							
EMBARK	ETA	105	42 (40,0)	109	19 (17,4)	3,16 (1,68; 5,93)	OR=0,08 (0,00; 1,44) RD=-0,05 (-0,20; 0,10)*
RAPID-axSpA	CERT	97	27 (27,8)	50	0 (0,0)	39,40 (2,35; 661,08)	
Odpowiedź na leczenie wg BASDAI50							
EMBARK	ETA	105	46 (43,8)	109	26 (23,9)	2,49 (1,39; 4,47)	OR=0,50 (0,18; 1,42) RD=-0,12 (-0,31; 0,07)*
RAPID-axSpA	CERT	97	47 (48,5)	50	8 (16,0)	4,94 (2,10; 11,60)	

*obliczone przez analityków Agencji (w AW odnotowano błędne oszacowania)

- Przedstawione w powyższej tabeli wyniki porównania pośredniego między ETA i CERT wskazują na brak istotnych statystycznie różnic między badanymi grupami po 12 tyg. obserwacji.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy skuteczności dla porównania pośredniego ETA i CERT w zakresie zmiennych ciągłych po 12 tyg. obserwacji. **Pogrubieniem** wyróżniono wyniki znamienne statystycznie.

Tabela 12. Wyniki analizy skuteczności dla porównania ETA vs CERT po 12 tyg. obserwacji - zmienne ciągłe

Badanie	interwencja	ETA/CERT			PLC			ETA/CERT vs PLC MD [95% CI]	ETA vs CERT MD [95% CI]
		N	Śr.	SD	N	Śr.	SD		
Zmiana wyniku w skali ASDAS (Ocena aktywności choroby)									
EMBARK	ETA	106	-1,1	1,0	109	-0,5	1,0	-0,60 (-0,87; -0,33)	0,50 (0,17; 0,83)
RAPID-axSpA	CERT	97	-1,6	1,2	100	-0,5	0,8	-1,10 (-1,39; -0,81)	
Zmiana wyniku w skali BASDAI (Ocena aktywności choroby)									
EMBARK	ETA	106	-2,0	3,1	109	-1,3	3,1	-0,70 (-1,53; 0,13)	1,05 (0,37; 1,73)
RAPID-axSpA	CERT	97	-2,85	2,3	100	-1,1	1,8	-1,75 (-2,43; -1,08)	
Zmiana wyniku w skali BASMI (Ocena ruchomości kręgosłupa i stawów krzyżowo-biodrowych)									
EMBARK	ETA	106	-0,3	2,1	109	-0,3	1,0	0,00 (-0,44; 0,44)	0,60 (0,35; 0,85)
RAPID-axSpA	CERT	97	-0,5	0,8	100	0,1	0,7	-0,6 (-0,81; -0,39)	
Zmiana wyniku w skali BASFI (Ocena sprawności fizycznej)									
EMBARK	ETA	106	-1,4	2,1	109	-0,8	2,1	-0,60 (-1,16; -0,04)	1,20 (0,52; 1,88)
RAPID-axSpA	CERT	97	-2,1	2,2	100	-0,3	1,9	-1,80 (-2,37; -1,23)	

- Przedstawione w powyższej tabeli wyniki porównania pośredniego między ETA i CERT wskazują na istotne statystycznie, niewielkie różnice na niekorzyść grupy pacjentów stosujących etanercept w odniesieniu do pacjentów przyjmujących certolizumab, we wszystkich ocenianych powyżej parametrach.

W analizach wnioskodawcy przedstawiono dodatkowo wyniki dotyczące długoterminowej skuteczności uzyskane z badań włączonych do analizy podstawowej, tj. EMBARK dla etanerceptu i RAPID-axSpA dla certolizumabu. Dane dla etanerceptu uzyskano z publikacji Dougados 2017a (wyniki uzyskane do 104. tygodnia) oraz publikacji Maksymowych 2016 oraz danych opublikowanych na stronie clinicaltrials.gov. Dane dla certolizumabu pochodzą z publikacji Landewe 2014 (dane do 24. tygodnia) oraz Sieper 2015a (wyniki uzyskane do 96. tygodnia).

Wśród pacjentów z osiową spondyloartropatią bez zmian radiologicznych, którzy otrzymywali etanercept, odpowiedź kliniczna utrzymywała się przez okres 2 lat terapii. W 104 tyg. odpowiedź na leczenie wg ASAS20 odnotowano u 70% pacjentów z grupy ETA→ETA, oraz u 79% z grupy PLC→ETA.; odpowiedź wg ASAS40 odnotowano odpowiednio u 56% i 62% pacjentów; częściową remisję uzyskano u 40% i 56%; nieaktywną postać choroby wg ASDAS ID: ETA→ETA odnotowano u blisko 46%, w grupie PLC→ETA 57%; odpowiedź w skali BASDAI50 uzyskano u 64% pacjentów i 71%.

W przypadku certolizumabu (dane do 96. tygodnia) odpowiedź ASAS20 odnotowano u 61%, ASAS40 u blisko 51%, częściową remisję u 33%, ASDAS ID u 38% a odpowiedź BASDAI50 u 50% pacjentów.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

W AEK wnioskodawcy zestawiono wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania terapii ETA oraz CERT. Należy mieć jednak na uwadze poniższe ograniczenia:

- W AEK wnioskodawcy porównywano wyniki uzyskane w 12. tygodniu badania EMBARK (ETA vs PLC) z wynikami z 24. tygodnia z badania RAPID-axSpA (CERT vs PLC).
- W badaniu RAPID-axSpA wyniki z zakresu bezpieczeństwa leczenia przedstawiono łącznie dla całej populacji ze spondyloartropatią osiową, a nie wyłącznie dla subpopulacji pacjentów bez zmian radiologicznych.
- W badaniu RAPID-axSpA po 16. tygodniu pacjenci z grupy placebo mieli możliwość zmiany leczenia na aktywną terapię, co może wpływać na wyniki uzyskane w 24. tygodniu.

Poniżej przedstawiono wyniki wskazane w AKL wnioskodawcy, porównujące bezpieczeństwo ETA z CERT. Wyniki porównania wskazują na porównywalny profil bezpieczeństwa obu leków w zakresie częstości występowania jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych, poważnych zdarzeń niepożądanych, zdarzeń

niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia oraz poważnych infekcji (wyniki nieistotne statystycznie). W żadnej z grup (ETA, CERT) nie odnotowano zgonów.

Tabela 13. Wyniki analizy bezpieczeństwa wnioskodawcy, porównanie pośrednie - ETA vs CERT

Punkt końcowy	OR (95% CI)		
	ETA vs PLC	CERT vs PLC	Porównanie pośrednie
Jakiegokolwiek AE	1,60 (0,94; 2,70)	1,86 (1,13; 3,06)	0,86 (0,42; 1,78)
SAE	1,02 (0,14; 7,36)	1,08 (0,37; 3,20)	0,94 (0,10; 9,01)
AE prowadzące do przerwania badania	3,11 (0,32; 30,37)	1,49 (0,29; 7,49)	2,09 (0,13; 34,23)
Infekcje	1,13 (0,46; 2,79)	2,06 (1,22; 3,47)	0,55 (0,19; 1,55)
Poważne infekcje	0,34 (0,01; 8,35)	2,48 (0,12; 52,17)	0,14 (0,00; 12,74)

W AKL wnioskodawcy dodatkowo przedstawiono wyniki poszerzonej analizy bezpieczeństwa, tj. wyniki odnotowane podczas 104-tygodniowej obserwacji w badaniu EMBARK (Dougados 2017a).

U 176/224 (79%) pacjentów wystąpiły zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia (etanercept/etanercept: 88/111 [79%], placebo/etanercept: 88/113 [78%]). W grupie leczonej etanerceptem przez cały okres badania najczęstsze zdarzenia niepożądane (tj. występujące u $\geq 5\%$ pacjentów) to zapalenie nosogardzieli (23%), biegunka (10%), infekcje górnych dróg oddechowych (9%), bóle głowy (8%) i wysypka (8%), rumień w miejscu iniekcji (7%) oraz zapalenie żołądka i jelit (7%), reakcja w miejscu wstrzyknięcia, zapalenie oskrzeli i grypa (każde po 6%), zapalenie błony naczyniowej, ból górnej części brzucha, zapalenie zatok oraz zapalenie błony śluzowej (każde po 5%). W grupie ETA/ETA odnotowano 1 wystąpienie nowotworu - mięśniak macicy.

W grupie placebo/etanercept najczęstsze zdarzenia niepożądane to: zapalenie nosogardzieli (20%), zakażenie górnych dróg oddechowych (12%); biegunka (8%); bóle głowy i zapalenie gardła (każde po 7%); zapalenie żołądka i jelit, zapalenie oskrzeli, grypa, nudności i ból pleców (każde po 6%); oraz rumień w miejscu wstrzyknięcia i reakcja miejsca wstrzyknięcia (każde po 5%).

Wśród 17/224 (8%) pacjentów wystąpiły poważne zdarzenia niepożądane (etanercept/etanercept: 9/111 [8%], placebo/etanercept: 8/113 [7%]), a 13/224 (6%) przerwało uczestnictwo w badaniu ze względu na zdarzenie niepożądane (etanercept/etanercept: 7/111 [6%], placebo/etanercept: 6/113 [5%]).

Szczegółowe dane dotyczące zdarzeń niepożądanych w horyzoncie 104 tygodni badania EMBARK przedstawiono w AKL wnioskodawcy w rozdziale 6. Poszerzona analiza bezpieczeństwa.

W niniejszej AWA dodatkowo przedstawiono wyniki z badania EMBARK (etanercept vs placebo) dla 12. i 24 tygodni okresu obserwacji.

Tabela 14. Wyniki analizy bezpieczeństwa ETA vs PLC (wyniki badania Dougados 2014 po 12 i 24 tyg.)

Punkt końcowy	Okres obserwacji	ETA n/N (%)	PLC n/N (%)
Zdarzenia niepożądane łącznie	12 tyg.	63/111 (56,8)	51/113 (45,1)
	24 tyg.	35/102 (34,3)	53/106 (50,0)
Ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie	12 tyg.	2/111 (1,8)	2/113 (1,8)
	24 tyg.	0/102 (0,0)	1/106 (0,9)
Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie badania	12 tyg.	3/111 (2,7)	1/113 (0,9)
	24 tyg.	0/102 (0,0)	1/106 (0,9)
Zakażenia	12 tyg.	11/111 (9,9)	10/113 (8,8)
	24 tyg.	12/102 (11,8)	13/106 (12,3)
Ciężkie zakażenia	12 tyg.	0/111 (0,0)	1/113 (0,9)
	24 tyg.	0/102 (0,0)	0/106 (0,0)

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa wg ChPL Erelzi

„Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należą reakcje w miejscu wstrzyknięcia (takie jak ból, obrzęk, świąd, rumień i krwawienie w miejscu wkłucia), infekcje (takie jak infekcje górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, zapalenie pęcherza oraz infekcje skórne), reakcje alergiczne, powstawanie autoprzeciwciał, świąd i gorączka.

Zgłaszano również ciężkie działania niepożądane dla etanerceptu. Antagoniści TNF, w tym etanercept, działają na układ immunologiczny i ich stosowanie może wpływać na siły obronne organizmu przeciw infekcjom i nowotworom. Ciężkie zakażenia występują u mniej niż 1 na 100 pacjentów leczonych etanerceptem. Zgłoszenia obejmowały zgon oraz zagrażające życiu infekcje i sepsę.

Podczas stosowania etanerceptu zgłaszano różne nowotwory złośliwe, w tym nowotwór piersi, płuc, skóry oraz gruczołów limfatycznych (chłoniak).

Zgłaszano również ciężkie reakcje hematologiczne, neurologiczne i autoimmunologiczne, w tym rzadkie przypadki pancytopenii oraz bardzo rzadkie przypadki niedokrwistości aplastycznej. Podczas stosowania etanerceptu obserwowano, odpowiednio, rzadkie i bardzo rzadkie przypadki zespołów demielinizacyjnych ośrodkowego oraz obwodowego układu nerwowego. Rzadko zgłaszano przypadki toczenia rumieniowatego, zespołów toczniopodobnych oraz zapalenia naczyń.”

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

Informacje ze strony FDA

Na stronie FDA odnaleziono informacje dotyczące zwiększonego narażenia na występowanie poważnych infekcji (poważnych infekcji skórnych, infekcji z udziałem bakterii Legionella i Listeria, zakażeń oportunistycznych i innych poważnych zakażeń) które mogą prowadzić do hospitalizacji lub śmierci. Zaznaczono, że pacjenci, u których wystąpiły te infekcje, stosowali także leczenie immunosupresyjne takie jak metotreksat lub kortykosteroidy. Należy przerwać leczenie, jeśli u pacjenta wystąpiła poważna infekcja lub posocznica. Zwrócono także uwagę na zgłaszane wśród pacjentów przyjmujących inhibitory TNF (w tym etanercept) występowanie nowotworów złośliwych (chłoniaki i inne nowotwory złośliwe) u dzieci i młodzieży.

Informacje ze strony EMA

Na stronie EMA odnaleziono informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania etanerceptu (Enbrel, Erelzi), które jednak zostały już zaktualizowane w ChPL (patrz wyżej).

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

Nie odnaleziono raportów i komunikatów dotyczących działań niepożądanych po zastosowaniu etanerceptu nadesłanych do Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL).

4.3. Komentarz Agencji

Wyniki porównania pośredniego etanerceptu z certolizumabem wykazały na porównywalną efektywność kliniczną oraz zbliżony profil bezpieczeństwa tych inhibitorów TNF. Wykazano jednak istotność statystyczną na niekorzyść etanerceptu w zakresie części drugorzędowych punktów końcowych (zmienne ciągłe: zmiana wartości BASDAI, BASFI, BASMI i ASDAS w stosunku do wartości wyjściowych), jednak obserwowane różnice są relatywnie niewielkie.

We wszystkich odnalezionych wytycznych klinicznych zarekomendowano stosowanie etanerceptu we wnioskowanym wskazaniu, jako inhibitora z TNF- α , obok adalimumabu, certolizumabu, infliksymabu i golimumabu, oraz wskazano, że mimo braku badań head-to-head skuteczność wskazanych substancji w odniesieniu do zmian i objawów ze strony układu mięśniowo-szkieletowego wydaje się podobna.

Brak badań *head-to-head* porównujących bezpośrednio skuteczność interwencji z certolizumabem (badania typu *head-to-head*), wykonano analizę porównującą pośrednio skuteczność leczenia przy użyciu metody Buchera. Należy mieć na uwadze, że porównanie pośrednie cechuje mniejsza wiarygodność, niż porównanie bezpośrednie, przez co wyniki należy traktować z większą ostrożnością. Pozostałe ograniczenia niniejszej analizy wymieniono w rozdziale 4.1.4. niniejszej AWA.

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

Celem analizy wg wnioskodawcy jest określenie ekonomicznej zasadności objęcia preparatu Erelzi (etanercept) finansowaniem w ramach programu lekowego, dotyczącego leczenia spondyloartropatii osiowej bez zmian radiologicznych. W ramach analizy minimalizacji kosztów (CMA) porównano produkty lecznicze Erelzi (etanercept, ETA) i Cimzia (certolizumab pegol, CERT). Wnioskodawca uwzględnił dwa warianty dawkowania leku Cimzia – 200 mg co dwa tygodnie oraz 400 mg co cztery tygodnie. Perspektywa NFZ, tożsama z perspektywą wspólną. W analizie podstawowej horyzont wynosił 78 tygodni.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Na podstawie badań EMBARK i RAPID-nr-axSpa. Założono brak różnic w skuteczności. Odsetek odpowiedzi oparto o BASDAI 50 w 12. tygodniu (metaanaliza ww. badań, mimo różnic w interwencji). Niska aktywność choroby w oparciu o uśredniony ASDAS.

Uwzględnione koszty

Koszty substancji czynnych. Wnioskodawca uwzględnił również nieróżniące koszty włączenia do programu, pierwszego podania oraz monitorowania.

Dyskontowanie

3,5% dla efektów, 5% dla kosztów.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 15. Wyniki analizy podstawowej [PLN]

Parametr	ETA	CERT 200 mg	CERT 400mg
bez RSS			
Koszt leczenia [zł]	■	■	■
Koszt inkrementalny [zł]		■	■
z RSS			
Koszt leczenia [zł]	■	■	■
Koszt inkrementalny [zł]		■	■

Przy założeniu braku różnic w skuteczności klinicznej ETA jest droższy od CERT bez uwzględniania RSS, a tańszy po uwzględnieniu RSS. Bez uwzględniania RSS różnica ETA vs CERT 200 mg wynosi ■, a różnica ETA vs CERT 400 mg ■. Po uwzględnieniu RSS różnica ETA vs CERT 200 mg wynosi ■, a różnica ETA vs CERT 400 mg ■ zł.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Wnioskodawca wykonał analizę progową zgodnie z zapisami art. 13 ustawy o refundacji. Wartość urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Erelzi 50 mg (EAN 9002260025794 ampułko-strzykawki oraz EAN 9002260025787 wstrzykiwacze), przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania (CERT 400 mg) wynosi [redacted]. Analogiczna cena dla Erelzi 25 mg (EAN 9002260025770) wynosi [redacted]. Zaproponowany RSS nie wpływa na powyższe oszacowania.

W związku z niewykazaniem przewagi ETA nad CERT w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.**

Powyższe ceny są niższe niż wnioskowana urzędowa cena zbytu w wysokości [redacted] dla Erelzi 50 mg i [redacted] dla Erelzi 25 mg bez uwzględnienia RSS oraz wyższe niż urzędowa cena zbytu w wysokości [redacted] dla Erelzi 50 mg i [redacted] dla Erelzi 25 mg po uwzględnieniu RSS.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości. Przetestowano brak dyskutowania, zmianę horyzontu analizy na 12 tyg., zmianę wieku wejściowego, zmianę odsetka pacjentów przerywających leczenie po 3 miesiącach, alternatywną wartość prawdopodobieństwa zgonu oraz zmianę stosunku liczby mężczyzn do kobiet.

Największy wpływ na zmianę wyników analizy miało skrócenie horyzontu analizy oraz zmiana odsetka pacjentów przerywających leczenie. Zmiana wnioskowania dotyczyła jednego scenariusza, tj. skrócenia horyzontu bez RSS w porównaniu z CERT 200 mg. Wyniki analizy można ocenić jako stabilne.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 16. 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	
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	NIE	CMA na podstawie założenia o braku różnic klinicznych pomiędzy ETA i CERT.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Horyzont 78 tygodni.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	
Czy dokonano dyskutowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Wybrana technika analityczna, tj. analiza minimalizacji kosztów, zakłada brak znaczących różnic klinicznych pomiędzy porównywanymi technologiami. Analiza kliniczna nie wydaje się potwierdzać tego założenia z uwagi na wykazanie istotności statystycznej na niekorzyść etanerceptu w części punktów końcowych (patrz 4.1.4 *Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy*). Należy też mieć na uwadze, że „brak dowodów nie jest dowodem na brak”, zatem brak istotności statystycznej w pozostałych punktach końcowych nie stanowi dowodu na porównywalność ocenianych technologii. Dodatkowym czynnikiem wpływającym na niepewność takiego porównania jest fakt zastosowania porównania pośredniego, skutkujący w tym kontekście zmniejszeniem mocy testów statystycznych. Metaanaliza lub uśrednienie danych dla ETA i CERT budzą ponadto wątpliwości metodologiczne. Zasadność stosowania analizy minimalizacji kosztów omawia Briggs i O'Brien (2011).

Z uwagi na powyższe zastrzeżenia preferowaną techniką analityczną jest analiza użyteczności kosztów, następnie analiza efektywności kosztów. Przedstawiona analiza minimalizacji kosztów powinna być zatem traktowana z ostrożnością.

Komparator, horyzont czasowy oraz pozostałe założenia prawidłowe lub dopuszczalne w ramach CMA.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Dane wejściowe prawidłowe w ramach przyjętych założeń.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali znaczących błędów w formułach użytych w modelu.

Należy jednak zwrócić uwagę, że w kolumnie V arkusza o nazwie „Etanercept” prawdopodobieństwo przerwania leczenia zostało oszacowane jako suma prawdopodobieństw przerwania leczenia z powodu braku odpowiedzi, zgonu oraz innych powodów. Nie jest to poprawne podejście, choćby ze względu na możliwość uzyskania prawdopodobieństw wyższych niż 1. Lepsza formuła, wymagająca jednak przyjęcia założeniu o niezależności zdarzeń, to $1 - (1 - P_{\text{brak_odpowiedzi_3m}}) \cdot (1 - P_{\text{brak_odpowiedzi_9m}}) \cdot (1 - P_{\text{brak_odpowiedzi_12m}}) \cdot (1 - P_{\text{brak_odpowiedzi_15m}}) \cdot (1 - P_{\text{zgon}}) \cdot (1 - P_{\text{inne}})$. Powyższy wzór bierze pod uwagę, że pozostanie w programie wiąże się z koniecznością nieopuszczenia go z dowolnego powodu, tj. nie-brak_ odpowiedzi, nie-zgon i nie-inne.

Powyższa uwaga nie ma znaczącego wpływu na wyniki z uwagi na niskie wartości prawdopodobieństw innych niż prawdopodobieństwo braku odpowiedzi.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

Należy jednak mieć na uwadze, że rzeczywista cena po jakiej podmioty lecznicze nabywają lek Erelzi 50 mg w dotychczas refundowanych wskazaniach wynosi 1 637,28 zł dla ampułkostrzykawek i 1 532,80 zł dla wstrzykiwaczy (dane za czerwiec 2018 r. za IkarPRO) i jest niższa niż wnioskowana cena hurtowa, również po uwzględnieniu RSS. Oznacza to, że oszczędności wynikające z objęcia refundacją wnioskowanego produktu leczniczego mogą być większe niż oszacowane w niniejszej analizie.

Ponadto należy mieć na uwadze, że od lipca 2018 r. obniżeniu uległ limit finansowania dla leku Erelzi 50 mg do poziomu 2 891,70 zł, a Erelzi 25 mg do poziomu 1 445,85 zł. Zmiana limitu finansowania nie wpływa na wnioskowanie – Erelzi jest lekkim droższym bez RSS ora tańszym po jego uwzględnieniu. Powyższe oszacowania nie uwzględniają jednak ewentualnego RSS dla CERT.

5.4. **Komentarz Agencji**

Nie odnaleziono innych analiz ekonomicznych porównujących koszty ETA i CERT we wnioskowanym wskazaniu. Wnioskodawca odnalazł jedną analizę ekonomiczną, porównującą jednak ETA i CERT ze standardowym leczeniem. Najważniejszym ograniczeniem wskazanym przez wnioskodawcę wydaje się być nieuwzględnienie możliwości ponownego włączenia do programu.

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

Celem analizy zadeklarowanym przez wnioskodawcę było oszacowanie wpływu na budżet związanego z refundacją preparatu Erelzi (etanercept, ETA) w ramach programu lekowego, dotyczącego leczenia spondyloartropatii osiowej bez zmian radiologicznych. Wnioskodawca wskazał, że analizę kosztów terapii lekiem Erelzi przeprowadzono na tle kosztów terapii certolizumabu, który jest jedynym obecnie refundowanym lekiem w tym wskazaniu.

Perspektywa NFZ (tożsama ze wspólną), dwuletni horyzont analizy, lek bezpłatny dla pacjenta (program lekowy), refundowany w ramach istniejącej grupy limitowej obejmującej etanercept. Wnioskodawca uwzględnił przerywanie leczenia analogicznie do analizy ekonomicznej. W ramach analizy wrażliwości przedstawiono scenariusz minimalny i maksymalny analizy.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Liczebność populacji określonej we wniosku za AWA nr BIP 94/2016.

Liczebność populacji kwalifikowanej do leczenia biologicznego oszacowano na podstawie danych dotyczących ZSKK publikowanych przez Zespół Koordynacyjny ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych. Wnioskodawca przedstawił prognozę na okres lipiec 2017 – czerwiec 2020 na podstawie danych za okres lipiec 2011 – czerwiec 2017. W scenariuszu minimalnym i maksymalnym wykorzystano 75% przedział ufności dla prognozy.

W wariancie podstawowym założono, że udział ETA w refundacji wyniesie 80% (na podstawie danych dot. refundacji w programie B.33 „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”). W scenariuszu minimalnym udział ETA w refundacji przyjęto na poziomie 50%, a w scenariuszu maksymalnym na poziomie 100%.

Uwzględniono koszty substancji czynnych oraz nieróżniące koszty włączenia do programu, pierwszego podania oraz monitorowania.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 17. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji



Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	5000-6000 + 500 na rok	
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	2328	
Pacjenci kwalifikowani do leczenia biologicznego we wnioskowanym wskazaniu	486 [min 281; max 690]	522 [min 279; max 766]
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym		

Tabela 18. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy [PLN]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku	0	0	0	0
Koszty pozostałe	10 918 436,55	12 300 812,00	10 918 436,55	12 300 812,00
Koszty sumaryczne	10 918 436,55	12 300 812,00	10 918 436,55	12 300 812,00
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				

Tabela 19. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy – scenariusz minimalny [PLN]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				

Tabela 20. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy – scenariusz maksymalny [PLN]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				

Zgodnie z analizą wpływu na budżet wnioskodawcy inkrementalne koszty NFZ bez uwzględniania RSS wyniosą [redacted] w pierwszym roku oraz [redacted] w drugim roku. Te same koszty po uwzględnieniu RSS wyniosą [redacted] w pierwszym roku oraz [redacted] w drugim roku.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

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	
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	Wnioskodawca wykorzystuje dane Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Lek jest już refundowany.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Lek jest już refundowany.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przedstawiono scenariusze skrajne.

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Poziom odpłatności, grupa limitowa oraz pozostałe założenia prawidłowe. Prognoza liczby pacjentów oraz udziału w refundacji na podstawie danych Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych i NFZ dotyczących innych chorób reumatycznych wydaje się dopuszczalne z uwagi na brak szczegółowych danych dla nr-axSpa. Autor modelu w ciekawy sposób uwzględnił stopniowe włączanie pacjentów do programu lekowego – nowi pacjenci włączani są do modelu w każdym tygodniu analizy, a następnie kontynuują leczenie lub je przerywają, czemu przypisano odpowiednie koszty oszacowane w ramach analizy ekonomicznej.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wyniki scenariuszy skrajnych przedstawiono w rozdziale 6.2 *Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy*.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność

przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

Należy jednak mieć na uwadze, że rzeczywista cena po jakiej podmioty lecznicze nabywają lek Erelzi 50 mg w dotychczas refundowanych wskazaniach wynosi 1 637,28 zł dla ampułkostrzykawk i 1 532,80 zł dla wstrzykiwaczy (dane za czerwiec 2018 r. za IkarPRO) i jest niższa niż wnioskowana cena hurtowa, również po uwzględnieniu RSS. Oznacza to, że oszczędności wynikające z objęcia refundacją wnioskowanego produktu leczniczego mogą być większe niż oszacowane w niniejszej analizie.

Ponadto należy mieć na uwadze, że od lipca 2018 r. obniżeniu uległ limit finansowania dla leku Erelzi 50 mg do poziomu 2 891,70 zł, a Erelzi 25 mg do poziomu 1 445,85 zł. Zmiana limitu finansowania nie wpływa na wnioskowanie – Erelzi jest lekkim droższym bez RSS, co wiąże się ze wzrostem wydatków NFZ, oraz tańszym po jego uwzględnieniu, co z kolei wiąże się z oszczędnościami NFZ. Powyższe oszacowania nie uwzględniają jednak ewentualnego RSS dla CERT.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Nie dotyczy.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Analitycy Agencji nie zgłaszają uwag do proponowanego programu lekowego. Należy zwrócić uwagę, że zapisy wnioskowanego programu lekowego są tożsame z zapisami obowiązującego programu dla certolizumabu w nr-axSpA.

Na uwagę zasługuje jednak uwaga zgłaszana przez eksperta - prof. nadzw. dr hab. n. med. Brygidę Kwiatkowską która w opinii uwzględnionej w analizie weryfikacyjnej Agencji OT.4331.8.2018², wskazała, że „[w]edług kryteriów ASAS osiową nieradiograficzną SpA można rozpoznać w MRI stawów krzyżowo-biodrowych, są to typowe zmiany i nie jest do tego konieczna obecność antygenu HLA B27 wskazane by było zatem w kryteriach kwalifikacyjnych wyłączyć konieczność potwierdzenia tego antygenu. W SpA postaci osiowej HLA B27 nie występuje tak często jak w ZZSK a choroba może przebiegać bardzo agresywnie. Takie kryterium kwalifikacyjne uniemożliwia leczenie małej grupy chorych o bardzo ciężkim przebiegu choroby z masywnymi zmianami zapalnymi w stawach krzyżowo-biodrowych, ale nieposiadających antygen HLA B27.” Jak wskazano wcześniej, nie u wszystkich pacjentów z badanych grup w badanie EMBARK i RAPID-axSpA odnotowano obecność antygenu HLA-B27 (badanie EMBARK: ETA=67% vs PLC=76,2%; badanie RAPID-axSpA, CERT 200 mg= 73,9%, CERT 400 mg= 72,5% vs PLC=78%).

² Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Simponi (golimumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie golimumabem pacjentów z ciężką, aktywną postacią spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK”

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Erelzi (etanercept), w leczeniu spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK, 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/pcodr/>;
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>;
- Australia – <http://www.health.gov.au/>;
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 17.09.2018 r. przy zastosowaniu słów kluczowych „Erelzi” oraz etanercept.

- W odniesieniu do produktu leczniczego Erelzi ocenianego w zakresie wnioskowanego wskazania odnaleziono jedną, pozytywną rekomendację - HAS z 2017 r. (szczegółowe informacje w tabeli poniżej).
- Dodatkowo, w wyniku wyszukiwania odnaleziono negatywną rekomendację (australijski PBAC, rekomendacja z 2016 r., oraz wcześniejsza z 2015 r.) dla produktu leczniczego Enbrel w zakresie ciężkiej spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych, ze względu na nieakceptowalnie wysoki ICER (vs PLC+NLPZ).

Francuski HAS w 2015 r. wydał pozytywną rekomendację dotyczącą etanerceptu (produkt leczniczy Enbrel) we wnioskowanym wskazaniu, zaznaczono jednak, że nie stwierdzono korzyści klinicznych etanerceptu w porównaniu z innymi inhibitorami TNF w analizowanym wskazaniu (adalimumab, certolizumab pegol). [SMR – poziom: istotny/ważny, ASMR – poziom V, tj. brak poprawy rzeczywistych korzyści/innowacyjności; proponowany poziom finansowania: 65%]

W przypadku AWMSG, odstąpiono od wydania rekomendacji we wnioskowanym wskazaniu ze względu na prowadzoną ocenę NICE (pozytywna).

- Dodatkowo, odnaleziono pozytywną (po spełnieniu określonych warunków) rekomendację kanadyjskiego CADTH z 2017 r., dla finansowania produktu leczniczego Erelzi w odmiennych, niż wnioskowane wskazanie, tj. ZZSK, RZS oraz wielostawowym MIZS. Podobnie australijski PBAC w 2018 r. wydał pozytywną rekomendację o finansowaniu leku Erelzi w ramach wskazań, w zakresie których finansowany jest (na czas składania wniosku) produkt leczniczy Enbrel, tj.: w przypadku pacjentów dorosłych – ZZSK, ciężka, aktywna postać RZS, ciężka postać ŁZS i ciężka przewlekła łuszczyca plackowata oraz u dzieci i młodzieży – ciężka, aktywna postać MIZS i ciężka postać ŁZS.

Tabela 21. Rekomendacje refundacyjne dla preparatu leczniczego Erelzi we wnioskowanym wskazaniu

Organizacja, rok	Treść
HAS 2017 (Francja)	<p><u>Rekomendacja pozytywna:</u></p> <p>Komisja zarekomendowała finansowanie produktu leczniczego Erelzi w leczeniu pacjentów z ciężką spondyloartropatią osiową bez zmian radiograficznych.</p> <p>SMR (rzeczywista korzyść kliniczna) na poziomie: ważny (important); ASMR (poprawa korzyści rzeczywistej/ innowacyjność) – w rekomendacji wskazano, że Erelzi, jako lek biopodobny nie zapewnia żadnej poprawy rzeczywistych korzyści/innowacyjności w porównaniu z lekiem referencyjnym, tj. Enbrel (ASMR V).</p> <p>Proponowany poziom finansowania: 65%.</p>

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 22. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria			
Belgia			
Bułgaria			
Chorwacja			
Cypr			
Czechy			
Dania			
Estonia			
Finlandia			
Francja			
Grecja			
Hiszpania			
Holandia			
Irlandia			
Islandia			
Liechtenstein			
Litwa			
Luksemburg			
Łotwa			
Malta			
Niemcy			
Norwegia			
Portugalia			
Rumunia			
Słowacja			
Słowenia			
Szwajcaria			
Szwecja			
Węgry			
Wielka Brytania			
Włochy			

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Erelzi jest finansowany w

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 17.08.2018 r., znak PLR.4600.98.2018.9.MC; PLR.4600.97.2018.10.MC; PLR.4600.92.2018.10.MC (data wpływu do AOTMiT 21.08.2018) 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 2017 r. poz. 1844, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczych:

- Erelzi (etanercept); roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 50 mg, 4 wstrzykiwacze 1 ml, kod EAN 9002260025787,
- Erelzi (etanercept); roztwór do wstrzykiwań we ampułko-strzykawce, 50 mg, 4 amp.-strzyk., kod EAN 9002260025794,
- Erelzi (etanercept); roztwór do wstrzykiwań we ampułko-strzykawce, 25 mg, 4 amp.-strzyk. 0,5 ml, kod EAN 9002260025770

w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z ciężką, aktywną postacią spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10 M 46.8)”

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. 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 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. 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. Często obecny jest antygen HLA-B27.

Alternatywne technologie medyczne

Odnalezione rekomendacje zalecają zastosowanie inhibitorów TNF- α u pacjentów z aktywną postacią nr-axSpA, po nieskutecznej terapii NLPZ. We wszystkich rekomendacjach wymieniono stosowanie etanerceptu, jako inhibitora z TNF- α , obok adalimumabu, certolizumabu, infliksymabu i golimumabu. Rekomendacje NICE dodatkowo wyszczególniają, iż wybór inhibitora TNF- α powinien być dokonany ze względu, który z dostępnych inhibitorów TNF jest najtańszy.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Wyniki porównania pośredniego 9 wiążącego się ograniczeniem wiarygodności wyników) etanerceptu z certolizumabem wykazały na porównywalną efektywność kliniczną oraz zbliżony profil bezpieczeństwa tych inhibitorów TNF – wykazano brak różnic w zakresie odsetka odpowiedzi na leczenie wg ASAS40, ASAS40, częściowej remisji wg ASAS, ASDAS ID, oraz odpowiedzi wg kryteriów BASDAI50. Wykazano jednak istotność statystyczną na niekorzyść etanerceptu w zakresie części drugorzędowych punktów końcowych (zmienne ciągłe: zmiana wartości BASDAI, BASFI, BASMI i ASDAS w stosunku do wartości wyjściowych), jednak obserwowane różnice są relatywnie niewielkie. Dodatkowe, długoterminowe dane dotyczące skuteczności leków przedstawiono w rozdziale 4.2.1.1. niniejszej AWA (brak porównania pośredniego, jedynie zestawienie odsetków).

Wątpliwości i ograniczenia analizy klinicznej przedstawiono w rozdziale 4.1.4. niniejszego opracowania.

Analiza bezpieczeństwa

Wyniki porównania pośredniego ETA vs CERT wskazują na porównywalny profil bezpieczeństwa obu leków w zakresie częstości występowania jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych, poważnych zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia oraz poważnych infekcji (wyniki nieistotne statystycznie). W żadnej z grup (ETA, CERT) nie odnotowano zgonów.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono minimalizacji kosztów (CMA) porównano produkty lecznicze Erelzi (etanercept, ETA) i Cimzia (certolizumab pegol, CERT) - analizę przeprowadzono na podstawie badań EMBARK i RAPID-nr-axSpa; założono brak różnic w skuteczności.

Przy założeniu braku różnic w skuteczności klinicznej ETA jest droższy od CERT bez uwzględniania RSS, a tańszy po uwzględnieniu RSS. Bez uwzględniania RSS różnica ETA vs CERT 200 mg wynosi [REDACTED], a różnica ETA vs CERT 400 mg [REDACTED]. Po uwzględnieniu RSS różnica ETA vs CERT 200 mg wynosi [REDACTED], a różnica ETA vs CERT 400 mg [REDACTED]. Nie przeprowadzono obliczeń własnych Agencji.

W związku z niewykazaniem przewagi ETA nad CERT w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.**

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Zgodnie z analizą wpływu na budżet wnioskodawcy inkrementalne koszty NFZ bez uwzględniania RSS wyniosą [REDACTED] w pierwszym roku oraz [REDACTED] w drugim roku. Te same koszty po uwzględnieniu RSS wyniosą [REDACTED] w pierwszym roku oraz [REDACTED] w drugim roku.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Analitycy Agencji nie zgłaszają uwag do proponowanego programu lekowego. Należy zwrócić uwagę, że zapisy wnioskowanego programu lekowego są tożsame z zapisami obowiązującego programu dla certolizumabu w nr-axSpA. W rozdziale 8. niniejszej AWA przedstawiono dodatkowo uwagi eksperta uwzględnione w poprzednim opracowaniu Agencji, dotyczącym nr-axSpA.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W odniesieniu do produktu leczniczego Erelzi ocenianego w zakresie wnioskowanego wskazania odnaleziono jedną, pozytywną rekomendację - HAS z 2017 r. (refundacja na poziomie 65%). Dodatkowo odnaleziono rekomendacje dla etanerceptu (produkt leczniczy Enbrel) we wnioskowanym wskazaniu – negatywna rekomendacja PBAC, pozytywna HAS. Szczegóły w rozdziale 9.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Brak uwag.

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne	
Dougados 2014	Dougados M, van der Heijde D, Sieper J, Braun J, Maksymowych WP, Citera G, Miceli-Richard C, Wei JC, Pedersen R, Bonin R, Rahman MU, Logeart I, Wajdula J, Koenig AS, Vlahos B, Alvarez D, Bukowski JF. Symptomatic efficacy of etanercept and its effects on objective signs of inflammation in early nonradiographic axial spondyloarthritis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. <i>Arthritis Rheumatol.</i> 2014 Aug;66(8):2091-102.
	Dougados M, van der Heijde D, Sieper J, Braun J, Citera G, Lenaerts J, van den Bosch F, Wei JC, Pedersen R, Bonin R, Jones H, Marshall L, Logeart I, Vlahos B, Bukowski JF, Maksymowych WP. Effects of Long-Term Etanercept Treatment on Clinical Outcomes and Objective Signs of Inflammation in Early Nonradiographic Axial Spondyloarthritis: 104-Week Results From a Randomized, Placebo-Controlled Study. <i>Arthritis Care Res (Hoboken).</i> 2017 May 8. doi: 10.1002/acr.23276.
RAPID-axSpA	Landewé R, Braun J, Deodhar A, Dougados M, Maksymowych WP, Mease PJ, Reveille JD, Rudwaleit M, van der Heijde D, Stach C, Hoepken B, Fichtner A, Coteur G, de Longueville M, Sieper J. Efficacy of certolizumab pegol on signs and symptoms of axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis: 24-week results of a double-blind randomized placebo-controlled Phase 3 study. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2014 Jan;73(1):39-47.
	Sieper J, Landewé R, Rudwaleit M, van der Heijde D, Dougados M, Mease PJ, Braun J, Deodhar A, Kivitz A, Walsh J, Hoepken B, Nurminen T, Maksymowych WP. Effect of certolizumab pegol over ninety-six weeks in patients with axial spondyloarthritis: results from a phase III randomized trial. <i>Arthritis Rheumatol.</i> 2015 Mar;67(3):668-77. doi: 10.1002/art.38973.
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
ACR/SAA 2015	American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network 2015 Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis; https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5123840/pdf/nihms822813.pdf (data dostępu: 02.10.2018)
ASAS/EULAR 2016	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]
CADTH 2017	https://cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SE0513_complete_Erelzi_Jul_28_17_e.pdf (data dostępu: 02.10.2018)
HAS 2015	https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14217_ENBREL_PIC_EI_Avis2_CT14217.pdf
HAS 2017	HAS, Commission de la Transparence, Avis 19 juillet 2017 Erelzi. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-16215_ERELZI_PIS_INS_Avis2_CT16215.pdf (data dostępu: 02.10.2018)
NICE 2016	TNF-alpha inhibitors for ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis. Technology appraisal guidance (nice.org.uk/guidance/ta383); 1.02.2016 r.
NICE 2017	Spondyloarthritis in over 16s: diagnosis and management; NICE guideline. Nice.org.uk/guidance/ng65. 28.02.2017 r.
PBAC 2015	http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2015-03/Files/etanercept-psd-march-2015.pdf (data dostępu: 02.10.2018)
PBAC 2016	http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2016-03/files/etanercept-psd-march-2016.pdf (data dostępu: 02.10.2018)
PBAC 2018	http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2018-03/files/etanercept-psd-march-2018.pdf (data dostępu: 02.10.2018)
Stanisławska-Biernat 2012	Stanisławska-Biernat E, Świerkot J, Tłustochowicz W. Spondyloartropatie. <i>Reumatologia</i> 2012; 50, 2: 93–102.
Pozostałe publikacje	
Briggs i O'Brien 2001	Briggs A.H., B.J. O'Brien, The death of cost-minimization analysis?, <i>Health Econ.</i> 2001 Mar;10(2):179-84
ChPL Erelzi	Charakterystyka Produktu Leczniczego Erelzi (14/05/2018)
ChPL Cimzia	Charakterystyka Produktu Leczniczego Cimzia (20/09/2018)

15. Załączniki

Załącznik 1. Uzgodniony projekt programu lekowego