



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Opracowanie dotyczące oceny zasadności
wprowadzenia zmian dotyczących oceny skuteczności
i monitorowania sekukinumabu w programie lekowym
B.36. „Leczenie ciężkiej, aktywnej postaci
zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK)
(ICD-10 M45)”**

Opracowanie nr: OT.4320.14.2019

Data ukończenia: 13 sierpnia 2019 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) 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. 1330, z późn. zm.) 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: (nie dotyczy).

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) 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. 1330, z późn. zm.) 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: nie dotyczy

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe (nie dotyczy).

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: (nie dotyczy).

Wykaz skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AIAT	aminotransferaza alaninowa
ARC	American College of Rheumatology Criteria
ASAS	Assessment of SpondyloArthritis international Society
ASDAS	Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score
AspAT	aminotransferaza asparaginianowa
BASDAI	Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
BASFI	Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
DGL	Departament Gospodarki Lekami
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2017 r., poz. 2211)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NICE	The National Institute for Health and Care Excellence
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PTR	Polskie Towarzystwo Reumatologiczne
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 alfa	Czynnik martwicy guza α (ang. <i>Tumor Necrosis Factor α</i>)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2018 poz. 1510)
WPAI-GH	Work productivity and activity impairment questionnaire – general health
ZZSK	Zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Spis treści

Wykaz skrótów	3
Spis treści	4
1. Podstawowe informacje o opracowaniu	5
2. Problem decyzyjny	6
2.1. Zakres oceny	6
2.1.1. Proponowane zmiany w zapisach programu lekowego	6
3. Charakterystyka Produktu Leczniczego	9
4. Opinie ekspertów	9
5. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej	10
6. Dowody naukowe	11
7. Wpływ na wydatki płatnika publicznego	12
8. Podsumowanie	13
9. Piśmiennictwo	14
10. Załączniki	15
10.1. Treść programu lekowego B.36 z uwzględnionymi propozycjami zmian	15

1. Podstawowe informacje o opracowaniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (DD.MM.RRRR)	24.07.2019
i znak pisma zlecającego	PLR.4604.784.2019.KŻ

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

Stosowanie sekukinumabu¹ w ramach programu lekowego „Leczenie ciężkiej, aktywnej postaci zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M45)”

Typ zlecenia: art. 31n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz.1373)

Podstawa zlecenia:

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Oceniane technologie medyczne:

Tabela 1. Technologia medyczna będąca przedmiotem oceny

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Substancja czynna	Kod EAN	Podmiot odpowiedzialny
Cosentyx, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/ml	2 amp.-strz.; 2 wstrz.	Sekukinumab	05909991203832	Novartis Europharm Limited Vista Building Elm Park, Merrion Road Dublin 4 Irlandia

Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione w zleceniu):

- Leczenie ciężkiej, aktywnej postaci zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M45)

¹ W zleceniu MZ podano nazwę substancji czynnej sekukinab zamiast sekukinumab co stanowi oczywistą omyłkę pisarską

2. Problem decyzyjny

Pismem z dnia 20.07.2019 r., znak PLR.4604.784.2019.KŻ (data wpływu do AOTMiT: 24.07.2019 r.) Minister Zdrowia zlecił wydanie opinii Prezesa Agencji i Rady Przejrzystości, oceniających zasadność wprowadzenia zmian dotyczących dostosowania kryteriów oceny skuteczności i monitorowania dla leku sekukinumab w programie lekowym B.36 „Leczenie ciężkiej, aktywnej postaci zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD 10 M45)”. Nowa treść programu lekowego została dołączona do zlecenia i przedstawiona w aneksie 10.1. niniejszego raportu.

Zakres proponowanych zmian obejmuje skrócenie okresów czasu, po których następuje monitorowanie leczenia i ocena adekwatnej odpowiedzi na leczenie. Zgodnie z nową treścią programu lekowego monitorowanie leczenia sekukinumabem ma odbywać się po 90 dniach (± 14 dni) i 180 dniach (± 28 dni) od pierwszego podania substancji czynnej, a następnie ma być powtarzane po każdym kolejnych 180 dniach (± 28 dni). Natomiast w obecnym programie lekowym monitorowanie sekukinumabu odbywa się po 120 dniach (± 14 dni) i 210 dniach (± 28 dni) od pierwszego podania substancji czynnej, a następnie jest powtarzane po każdym kolejnych 180 dniach (± 28 dni). W zakresie oceny skuteczności zgodnie z nową treścią programu lekowego ocena odpowiedzi na leczenie sekukinumabem będzie oceniana po 3 miesiącach (± 14 dni) oraz po 6 miesiącach (± 28 dni). Natomiast obecnie odpowiedź na leczenie sekukinumabem przeprowadza się po 4 miesiącach (± 14 dni) oraz po 7 miesiącach (± 28 dni). Proponowane zmiany spowodują, że wszystkie leki refundowane w ramach programu lekowego B.36 będą miały te same okresy monitorowania oraz oceny skuteczności leczenia.

Warto wspomnieć, że podobne zlecenie, było już przedmiotem oceny Agencji. Pismem znak PLA.4604.669.2019.KŻ (data wpływu do AOTMiT: 7.07.2019 r.) Minister Zdrowia zlecił wydanie opinii Prezesa Agencji i Rady Przejrzystości, oceniających zasadność wprowadzenia zmian w dotychczasowym opisie programu lekowego „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L40.5, M07.1, M07.2, M07.3)”. Tak jak w ramach analizowanego programu lekowego również w programie B.35 „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L40.5, M07.1, M07.2, M07.3)” okresy oceny skuteczności i monitorowania sekukinumabu są inne od wskazanych dla inhibitorów TNF alfa. Rada Przejrzystości oraz Prezes Agencji w swoich opiniach wskazali na zasadność wprowadzenia zmian polegających na ujednoczeniu czasu oceny monitorowania oraz skuteczności leczenia dla wszystkich leków w programie lekowym B.35.

W ramach niniejszego opracowania proponowane zmiany w programie skonfrontowano z odnalezionymi rekomendacjami klinicznymi dotyczącymi leczenia ZZSK, badaniami klinicznymi sekukinumabu, opiniami ekspertów i treścią ChPL Cosentyx. Dodatkowo przeprowadzono proste oszacowanie wpływu proponowanych zmian na wydatki NFZ związane z refundacją sekukinumabu w przeliczeniu na jednego pacjenta.

2.1. Zakres oceny

2.1.1. Proponowane zmiany w zapisach programu lekowego

W tabeli poniżej zestawiono aktualną treść programu lekowego B.36 „Leczenie ciężkiej, aktywnej postaci zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M45)” z treścią proponowaną. Warto nadmienić, iż w ramach programu lekowego B.36 refundowane są: adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliksimab i sekukinumab. Proponowane zmiany dotyczą jedynie terapii sekukinumabem. W przypadku pozostałych leków okresy, po których następuje monitorowanie leczenia oraz ocena skuteczności są jednakowe. W poniższej tabeli zaznaczono i skomentowano proponowane zmiany.

Tabela 2. Zestawienie aktualnej oraz proponowanej treści programu lekowego B.36 „Leczenie ciężkiej, aktywnej postaci zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M45)” (numeracja podpunktów zgodna z treścią programu)

Zapis aktualny	Zapis proponowany	Komentarz Agencji
<p>BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU</p> <p>2. Monitorowanie leczenia:</p> <p>1) Monitorowanie terapii inhibitorem TNF alfa - po 90 dniach (± 14 dni) i 180 dniach (± 28 dni) od pierwszego podania substancji czynnej należy wykonać:</p> <p>a) morfologię krwi;</p> <p>b) odczyn Biernackiego (OB);</p> <p>c) stężenie białka C-reaktywnego (CRP);</p> <p>d) stężenie kreatyniny w surowicy;</p> <p>e) AspAT i AIAT</p> <p>oraz dokonać oceny skuteczności zastosowanej terapii.</p> <p>Jeżeli terapia jest kontynuowana powyższe powtarzać po każdym kolejnych 180 dniach (± 28 dni).</p> <p>2) Monitorowanie terapii sekukinumabem - po 120 dniach (± 14 dni) i 210 dniach (± 28 dni) od pierwszego podania substancji czynnej należy wykonać:</p> <p>f) morfologię krwi;</p> <p>g) odczyn Biernackiego (OB);</p> <p>h) stężenie białka C-reaktywnego (CRP);</p> <p>i) stężenie kreatyniny w surowicy;</p> <p>j) AspAT i AIAT</p> <p>oraz dokonać oceny skuteczności zastosowanej terapii.</p> <p>Jeżeli terapia jest kontynuowana powyższe powtarzać po każdym kolejnych 180 dniach (± 28 dni).</p>	<p>BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU</p> <p>2. Monitorowanie leczenia:</p> <p>1) Monitorowanie terapii - po 90 dniach (± 14 dni) i 180 dniach (± 28 dni) od pierwszego podania substancji czynnej należy wykonać:</p> <p>a) morfologię krwi;</p> <p>b) odczyn Biernackiego (OB);</p> <p>c) stężenie białka C-reaktywnego (CRP);</p> <p>d) stężenie kreatyniny w surowicy;</p> <p>e) AspAT i AIAT</p> <p>oraz dokonać oceny skuteczności zastosowanej terapii.</p> <p>Jeżeli terapia jest kontynuowana powyższe powtarzać po każdym kolejnych 180 dniach (± 28 dni).</p>	<p>Proponowane zmiany mają na celu ujednoczenie czasu, po którym następuje monitorowanie terapii oraz po którym następuje ocena skuteczności leczenia lekami refundowanymi w ramach analizowanego programu lekowego.</p> <p>Należy zauważyć, iż zgodnie z aktualnie obowiązującym programem, monitorowanie w ramach dwóch pierwszych wizyt oraz ocena skuteczności leczenia inhibitorami TNF alfa, czyli wszystkimi lekami refundowanymi w ramach programu poza sekukinumabem, odbywa się po 90 i 180 dniach (3 i 6 miesięcy). Jedynie terapia sekukinumabem monitorowana i oceniana jest po 120 i 210 dniach (4 i 7 miesięcy).</p> <p>Należy przy tym zauważyć, iż brak uzyskania adekwatnej odpowiedzi na leczenie w ww. okresach stanowi kryterium wyłączenia pacjentów z programu. Analizowana zmiana wpływa więc na skrócenie czasu do pierwszej i kolejnej oceny adekwatnej odpowiedzi na leczenie lekiem sekukinumab, a tym samym wpływa na skrócenie czasu leczenia tym lekiem pacjentów, u których nie uzyskano adekwatnej odpowiedzi na leczenie.</p>
<p>ŚWIADCZENIOBIORCY</p> <p>3. Adekwatna odpowiedź na leczenie:</p> <p>1) po 3 miesiącach (± 14 dni) terapii inhibitorem TNF alfa lub po 4 miesiącach (± 14 dni) terapii sekukinumabem zmniejszenie wartości BASDAI $\geq 50\%$ lub ≥ 2 jednostki a bo zmniejszenie wartości ASDAS o 50% lub $\geq 1,1$ jednostki w stosunku do wartości sprzed leczenia;</p> <p>2) po 6 miesiącach (± 28 dni) terapii inhibitorem TNF alfa lub po 7 miesiącach (± 28 dni) terapii sekukinumabem uzyskanie niskiej aktywności choroby mierzonej wartością BASDAI < 3 albo ASDAS $< 1,3$.</p>	<p>ŚWIADCZENIOBIORCY</p> <p>3. Adekwatna odpowiedź na leczenie:</p> <p>1) po 3 miesiącach (± 14 dni) terapii zmniejszenie wartości BASDAI $\geq 50\%$ lub ≥ 2 jednostki a bo zmniejszenie wartości ASDAS o 50% lub $\geq 1,1$ jednostki w stosunku do wartości sprzed leczenia;</p> <p>2) po 6 miesiącach (± 28 dni) terapii uzyskanie niskiej aktywności choroby mierzonej wartością BASDAI < 3 albo ASDAS $< 1,3$.</p>	
<p>ŚWIADCZENIOBIORCY</p> <p>6. Czas leczenia w programie:</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 2, szczególnie u pacjentów z wyjściową bardzo dużą</p>	<p>ŚWIADCZENIOBIORCY</p> <p>6. Czas leczenia w programie:</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</p>	

Zapis aktualny	Zapis proponowany	Komentarz Agencji
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 inhibitorem TNF alfa lub 7 miesiącach terapii sekukinumabem nie jest możliwe.	zgodnie z pkt 3 ppkt 2, 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.	

3. Charakterystyka Produktu Leczniczego

Zgodnie z ChPL Cosentyx we wszystkich wskazaniach rejestracyjnych leku, w tym w zeszywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa dostępne dane wskazują, że odpowiedź kliniczną zazwyczaj uzyskuje się w ciągu 16 tygodni leczenia. Ponadto w ChPL wskazano, iż należy rozważyć przerwanie leczenia u pacjentów, którzy nie wykazują odpowiedzi do 16. tygodnia terapii. Niektórzy pacjenci z odpowiedzią częściową na początku leczenia mogą później wykazywać poprawę w miarę kontynuowania terapii po upływie 16 tygodni.

Proponowana zmiana w PL zakłada więc krótszy okres do pierwszej oceny skuteczności leczenia niż wynika to z ChPL Cosentyx – po 3 miesiącach (± 14 dni).

4. Opinie ekspertów

Odnaleziono Stanowisko Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego (PTR) i konsultanta krajowego w dziedzinie reumatologii z dn. 29 października 2018 r. dot. zmian w programach lekowych dedykowanych pacjentom z ŁZS i ZZSK związanych z objęciem refundacją leku sekukinumab (Stanowisko PTR). W przedstawionym stanowisku eksperci wskazali, że „określenie odrębnych preferencyjnych kryteriów refundacyjnych dla sekukinumabu (ocena skuteczności leczenia po 4 i 7 miesiącach zamiast po 3 i 6 miesiącach) jest nieuzasadnione medycznie i nie zgodne z obowiązującymi rekomendacjami. Zaburza to jednolitą strukturę programów lekowych wypracowaną przez MZ wspólnie z konsultantem krajowym i Polskim Towarzystwem Reumatologicznym. W przypadku nieskuteczności sekukinumabu może wiązać się to ze stosowaniem leku dodatkowo przez kolejny miesiąc i może stanowić nieuzasadnione obciążenie dla budżetu państwa. Jednocześnie określenie odrębnych kryteriów refundacyjnych dla jednego leku stanowi nieuzasadnione obciążenie dla NFZ związane z koniecznością wprowadzenia dodatkowych zmian w systemie monitorowania programów terapeutycznych (SMPT). (...)”

Polskie Towarzystwo Reumatologiczne i konsultant krajowy w dziedzinie reumatologii stoją na stanowisku, że w przypadku wszystkich leków w w/w programach lekowych czas oceny skuteczności leczenia powinien być taki sam i wynosić 3 miesiące (± 14 dni) w przypadku wstępnej odpowiedzi na leczenie oraz 6 miesięcy (± 28 dni) w przypadku konieczności uzyskania niskiej aktywności choroby (zał. B.35 i B.36 pkt 3). Analogicznie terminy obowiązkowych badań laboratoryjnych powinny być również takie same.

Określenie odrębnych kryteriów refundacyjnych dla różnych leków, niezgodnych z aktualną wiedzą medyczną i rekomendacjami stanowi precedens, który może być niebezpieczny. Dla wszystkich leków refundowanych w programach lekowych i rejestrowanych na podstawie badań klinicznych czas oceny skuteczności terapii w ramach tychże badań był różny i wynosił od 12 do nawet 24 tygodni w zależności od leku i ocenianych parametrów. Nie jest to jednak podstawą do tworzenia oddzielnych rekomendacji dot. leczenia przez medyczne towarzystwa naukowe, a tym samym nie jest podstawą do zmian kryteriów programów lekowych dla konkretnego leku w zależności od tego jak zostało zaprojektowane badanie kliniczne. Należy pamiętać, że kryteria włączenia i oceny w programach lekowych nie są tożsame z kryteriami włączenia i oceny w badaniach klinicznych.

Polskie Towarzystwo Reumatologiczne i konsultant krajowy w dziedzinie reumatologii apelują do ministra zdrowia o ujednoczenie powyższych kryteriów w programach lekowych, tak jak to miało miejsce dotychczas. Do czasu zmiany treści programów lekowych Polskie Towarzystwo Reumatologiczne i konsultant krajowy w dziedzinie reumatologii zalecają, aby u pacjentów leczonych sekukinumabem, opierając się na obecnych przepisach, czas oceny uzyskania przez pacjenta niskiej aktywności choroby nie przekraczał czasu jaki jest wymagany dla pozostałych leków w programach.”

Ponadto odnaleziono Komunikat Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego w sprawie zmian w obwieszczeniu refundacyjnym z dn. 27 lutego 2019 r. dot. leczenia biologicznego w programach lekowych (Komunikat PTR). W komunikacie wskazano, że „Ministerstwo Zdrowia pomimo wcześniejszych deklaracji po raz kolejny nie dokonało zmian w opisie programów lekowych B.35 i B.36, które były postulowane przez Polskie Towarzystwo Reumatologiczne i konsultanta krajowego w dziedzinie reumatologii w listopadzie 2018 r., dotyczących ujednoczenia kryteriów oceny skuteczności leczenia dla wszystkich leków biologicznych refundowanych w ramach programów. Właściwy oficjalny wniosek konsultanta krajowego w dziedzinie reumatologii w tej sprawie oraz gotowa propozycja zmian w programach zostały ponownie wysłane do ministerstwa zdrowia kilka tygodni temu. Polskie Towarzystwo Reumatologiczne i konsultant krajowy w

dziedzinie reumatologii otrzymali również zapewnienie podmiotu odpowiedzialnego dla leku sekukinumab, że zgadza się na proponowane zmiany w programach o czym ministerstwo zdrowia zostało poinformowane. Pomimo tego kryteria nie zostały zmienione i nadal są preferencyjne dla jednego leku względem innych”.

5. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej dotyczących omawianego problemu:

- Guidelines International Network, (<http://www.g-i-n.net/>);
- National Institute for Health and Care Excellence, (<http://guidance.nice.org.uk/CG>);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network, (<http://www.sign.ac.uk/guidelines/index.html>);
- Medscape, (<http://emedicine.medscape.com/>);
- National Health and Medical Research Council, (<https://www.nhmrc.gov.au/>);
- Prescrire International, (<http://english.prescrire.org/en>);
- Belgian Health Care Knowledge Centre, (<https://kce.fgov.be/>);
- New Zealand Guidelines Group, (www.nzgg.org.nz/search);
- Trip, (<https://www.tripdatabase.com/>);
- Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), (www.ahrq.gov);
- Strony polskich i zagranicznych towarzystw naukowych, obejmujących swoją działalnością wnioskowane wskazanie:
 - Polskie Towarzystwo Reumatologiczne, PTR (<http://www.reumatologia.ptr.net.pl/>);
 - American College of Rheumatology, ACR (<https://www.rheumatology.org/>);
 - European League Against Rheumatism, EULAR (<http://eular.org>).

Ponadto przeszukano bazę informacji medycznych Medline oraz korzystano w wyszukiwarki Google.com. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 8 sierpnia 2019 r. Ze względu na rejestrację leku Cosentyx (sekukinumab) w leczeniu aktywnej postaci ZZSK w listopadzie 2015 r. poszukiwano rekomendacji opublikowanych nie wcześniej niż w 2015 roku.

Odnaleziono jedną rekomendację kliniczną, w której odniesiono się do okresu oceny skuteczności terapii sekukinumabem (NICE 2017). Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Ponadto odnaleziono:

- wytyczne ASAS-EULAR z 2016 r.,
- polskie zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w spondyloartropatii osiowej i zeszywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa (Stanisławska-Biernat 2016),
- opinię polskich ekspertów z PTR na temat zastosowania sekukinumabu w leczeniu pacjentów z osiową spondyloartropatią (PTR 2017),

w których wskazano na możliwość zastosowania sekukinumabu w leczeniu osiowego zapalenia stawów kręgosłupa, ale nie odniesiono się do okresów monitorowania skuteczności i/lub bezpieczeństwa terapii.

Tabela 3. Odnalezione wytyczne kliniczne

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
NICE 2017 (Wielka Brytania) <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji	Wytyczne dotyczą diagnozy i leczenia pacjentów cierpiących na zapalenie stawów kręgosłupa w wieku powyżej 16 lat. Sekukinumab jest rekomendowany do stosowania w ZZSK zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym. Wytyczne zalecają ocenić odpowiedź na leczenie sekukinumabem po 16 tygodniach terapii i kontynuować tylko jeśli będą wyraźne dowody na uzyskanie odpowiedzi na leczenie, zdefiniowanej jako: <ul style="list-style-type: none">• zmniejszenie wartości BASDAI $\geq 50\%$ lub ≥ 2 jednostki i• zmniejszenie bólu kręgosłupa ocenionego w skali VAS o ≥ 2 cm.

6. Dowody naukowe

W celu identyfikacji badań klinicznych, które pozwoliłyby na określenie optymalnego czasu oceny adekwatnej odpowiedzi na leczenie sekukinumabem u pacjentów z ZZSK w dniu 08.08.2019 r. przeprowadzono wyszukiwanie publikacji w bazie Medline. Podczas wyszukiwania wykorzystano kwerendy dotyczące ocenianej interwencji i populacji.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 badania kliniczne dotyczące stosowania sekukinumabu w populacji pacjentów z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa. Poza pierwszym badaniem typu „proof-of-concept” Baeten 2013, różnice między grupami w zakresie odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie w pozostałych badaniach analizowano po raz pierwszy po 16 tygodniach terapii.

Tabela 4. Badania kliniczne sekukinumabu w zeszywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa

Badanie	Interwencja	Czas oceny odpowiedzi na leczenie
MEASURE 1 (NCT01358175, publikacja Deodhar 2016)	Grupa 1: sekukinumab podawany dożylnie w dawce 10 mg/kg m.c. na początku badania oraz w 2. i 4. tygodniu, a następnie podawany podskórnie w dawce 150 mg co 4 tygodnie Grupa 2: sekukinumab podawany dożylnie w dawce 10 mg/kg m.c. na początku badania oraz w 2. i 4. tygodniu, a następnie podawany podskórnie w dawce 75 mg co 4 tygodnie Grupa 3: placebo	Ocenę BASDAI and BASFI przeprowadzono w 1., 2. i 4. tygodniu terapii a następnie co 4 tygodnie do 32. tygodnia i kolejno w 40. i 52. tygodniu terapii. Wszystkie inne punkty końcowe były oceniane w 4., 8., 12., 16., 24. i 52. tygodniu, z wyjątkiem skali WPAI-GH, która była oceniona w 16., 24., i 52. tygodniu. Różnicę między sekukinabem i placebo analizowano po 16 i 52 tygodniach leczenia.
MEASURE 2 (NCT01649375, publikacja Sieper 2017)	Grupa 1: sekukinumab podawany podskórnie w dawce 150 mg w 1., 2., 3. i 4. tygodniu terapii, a następnie co 4 tygodnie Grupa 2: sekukinumab podawany podskórnie w dawce 75 mg w 1., 2., 3. i 4. tygodniu terapii, a następnie co 4 tygodnie Grupa 3: placebo	Pierwszorzędowy (odpowiedź na leczenie wg ASAS20) i drugorzędowe (m.in.: BASDAI) punkty końcowe oceniono po 16 tygodniach terapii. Eksploracyjne punkty końcowe oceniono po 52 tygodniach terapii.
MEASURE 3 (NCT02008916, publikacja Pavelka 2017)	Grupa 1: sekukinumab podawany dożylnie w dawce 10 mg/kg m.c. na początku badania oraz w 2. i 4. tygodniu, a następnie podawany podskórnie w dawce 300 mg co 4 tygodnie Grupa 2: sekukinumab podawany dożylnie w dawce 10 mg/kg m.c. na początku badania oraz w 2. i 4. tygodniu, a następnie podawany podskórnie w dawce 150 mg co 4 tygodnie Grupa 3: placebo	Pierwszorzędowy (ASAS20) i drugorzędowe (m.in.: BASDAI) punkty końcowe oceniano w 1., 2., 4. tygodniu i co 4 tygodnie do tygodnia 16, a następnie w 32., 40., i 52. tyg. terapii. Różnicę między sekukinabem i placebo analizowano po 16 tygodniach leczenia.
Baeten 2013* (NCT00809159)	Grupa 1: sekukinumab podawany dożylnie w dawce 2x10 mg/kg co 3 tygodnie Grupa 2: placebo	Ocenę skuteczności leczenia przeprowadzono w dniach: 8., 15. i 29., a następnie w tygodniu 6., 8., 10., 12., 16., 20., 24. i 28. Odpowiedź na leczenie (ASAS20) oceniono w 6 tygodniu.

*badanie było typu „proof-of-concept” i miało na celu udowodnienie słuszności koncepcji

7. Wpływ na wydatki płatnika publicznego

Lek sekukinumab w analizowanym wskazaniu refundowany jest od 1 listopada 2018 r. Krótki okres jego refundacji nie pozwala na pozyskanie wiarygodnych danych odnośnie ceny efektywnej, a także liczebności populacji, w której jest stosowany. Nie ma również możliwości stwierdzenia jaka jest populacja chorych, którzy przerwali jego stosowanie po pierwszej i kolejnej wizycie monitorującej. W związku z powyższym oraz biorąc pod uwagę fakt, iż proponowane zmiany programu lekowego mogą wpływać na skrócenie czasu leczenia sekukinumabem o 1 miesiąc w niniejszym opracowaniu przedstawiono oszacowanie miesięcznego kosztu leczenia 1 pacjenta.

Biorąc pod uwagę, że cena hurtowa brutto leku Cosentyx widniejąca na Obwieszczeniu MZ znacznie odbiega od ceny efektywnej tego leku określonej na podstawie danych DGL, a także krótki okres sprawozdawczości DGL w tym zakresie, efektywną cenę hurtową brutto leku Cosentyx (sekukinumab) refundowanego w ramach programu lekowego B.36 oszacowano jako średnią ważoną cen z przetargów przeprowadzonych w 3 szpitalach w latach 2018 – 2019. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Cena sekukinumabu na podstawie cen z przetargów przeprowadzonych w 3 szpitalach w latach 2018 – 2019

Szpital	Rok	Łączna kwota zamówienia brutto (PLN)	Liczba opakowań (szt.)	Efektywna CHB za opakowanie (PLN)
Narodowy Instytut Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji im. Prof. Dr Hab. Med. Eleonory Reichert w Warszawie	2018	865 259,17	230	3 762,00
Pomorskie Centrum Reumatologiczne im. Dr Jadwigi Titz-Kosko w Sopocie		1 015 739,00	270	3 762,00
Wielkopolski Ośrodek Reumatologiczny w Śremie Samodzielny Publiczny Specjalistyczny Zespół Opieki Zdrowotnej	2019	1 143 633,77	304	3 761,95
Średnia ważona liczbą opakowań				3 761,98

CHB – cena hurtowa brutto

Zużycie zasobów dotyczące analizowanego leku oszacowano uwzględniając dawkowanie leku na podstawie zapisów programu lekowego B.36 i Charakterystyki Produktu Leczniczego Cosentyx. W ramach programu B.36 wskazano, że sekukinumab należy podawać zgodnie z dawkowaniem określonym w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) z uwzględnieniem rekomendacji EULAR/ASAS.

Dawkowanie z ChPL w ZZSK: zalecana dawka wynosi 150 mg we wstrzyknięciu podskórnym i podawana jest ona początkowo w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4., a następnie stosuje się comiesięczne dawki podtrzymujące.

Zgodnie z proponowaną zmianą programu lekowego terapia pacjentów nieodpowiadających na leczenie uległaby skróceniu o 1 miesiąc tj. zakończenie terapii następowaloby po 12 tygodniach nie zaś po 16 tygodniach lub po 24, a nie po 28 tygodniach, a więc pacjenci otrzymaliby o 1 dawkę leku mniej. Biorąc pod uwagę fakt, iż opakowanie leku Cosentyx zawiera 2 ampułko-strzykawki po 150 mg/ml, w przypadku zaistnienia proponowanych zmian u pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie sekukinumabem zostanie wykorzystana 1 ampułko-strzykawka (pół opakowania leku) mniej.

Tabela 6. Oszczędności NFZ wynikające ze skrócenia czasu do oceny adekwatnej odpowiedzi na leczenie o 1 miesiąc w przeliczeniu na jednego pacjenta

Dawka	Liczba opakowań leku Cosentyx (szt.)	Oszczędności dla NFZ w przeliczeniu na jednego pacjenta (PLN)
150 mg	0,5	1 880,99

CHB – cena hurtowa brutto

Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują, iż skrócenie czasu terapii sekukinumabem o 1 miesiąc u 1 pacjenta wiąże się z oszczędnościami w wysokości od 1 880,99 PLN.

8. Podsumowanie

Ministerstwo Zdrowia zaproponowało wprowadzenie zmian w programie lekowym B.36 „Leczenie ciężkiej, aktywnej postaci zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M45)”, polegających na zmianie dwóch pierwszych okresów monitorowania terapii oraz okresów oceny skuteczności leczenia sekukinumabem na 3 (± 14 dni) i 6 (± 28 dni) miesięcy z 4 (± 14 dni) i 7 (± 28 dni) miesięcy. Proponowane zmiany mają na celu ujednoczenie dwóch pierwszych okresów monitorowania terapii oraz okresów przeprowadzania oceny adekwatnej odpowiedzi na leczenie lekami refundowanymi w ramach analizowanego programu lekowego.

W tabeli poniżej podsumowano zebrane w ramach niniejszego raportu informacje w analizowanej sprawie.

Tabela 7. Podsumowanie danych zebranych w celu oceny zasadności wprowadzenia zmian w programie lekowym B.36

Proponowana zmiana	ChPL	Opinie ekspertów	Rekomendacje kliniczne	Dowody naukowe
Skrócenie czasu do pierwszej i drugiej wizyty monitorującej oraz do oceny skuteczności terapii sekukinumabem w programie lekowym B.36 z 4 i 7 mies. na 3 i 6 mies.	-	+	-	-
	Zalecana ocena odp. po 4 mies.	Zasadność ujednoczenia czasu monitorowania i oceny skuteczności w programie lekowym	NICE – zalecana ocena skuteczności terapii sekukinumabem po 16 tyg.	W badaniach MEASURE różnice między grupami w zakresie odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie analizowano po raz pierwszy po 16 tygodniach terapii

Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego została uproszczona i ograniczono ją jedynie do przedstawienia kosztów NFZ związanych z wprowadzeniem proponowanych zmian w przeliczeniu na 1 pacjenta. Powyższe podejście uzasadnione jest faktem, iż lek Cosentyx (sekukinumab) refundowany jest w ramach programu lekowego B.36 od listopada 2018 r., tym samym nie ma możliwości określenia wiarygodnej liczebności populacji, w której lek będzie stosowany oraz odsetka chorych, którzy będą przerywali leczenie po pierwszej i kolejnej wizycie monitorującej. Zgodnie z proponowaną zmianą programu lekowego terapia pacjentów nieodpowiadających na leczenie uległaby skróceniu o 1 miesiąc tj. zakończenie terapii następowaloby po 3 (± 14 dni) miesiącach nie zaś po 4 (± 14 dni) miesiącach lub po 6 (± 28 dni) miesiącach a nie po 7 (± 28 dni) miesiącach. Ze względu na fakt, iż lek podaje się co miesiąc, pacjenci którzy nie odpowiedzieli na leczenia otrzymaliby o 1 dawkę leku mniej, tym samym koszt leczenia pacjenta dla NFZ zmniejszyłby się o 1 880,99 PLN brutto.

9. Piśmiennictwo

Rekomendacje kliniczne

ASAS-EULAR 2016	van der Heijde D, Ramiro S, Landewé R, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. <i>Ann Rheum Dis</i> 2017;0:1–14.
NICE 2017	National Institute for Health and Care Excellence. Spondyloarthritis in over 16s: diagnosis and management. NICE guideline. Published: 28 February 2017, nice.org.uk/guidance/ng65
PTR 2017	Stajszczyk M, Kucharz EJ, Bogdan Batko B i wsp. Sekukinumab w leczeniu pacjentów z osiową spondyloartracją — stanowisko ekspertów Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego. <i>Forum Reumatol.</i> 2017, tom 3, nr 2: 110-8.
Stanisławska-Biernat 2016	Stanisławska-Biernat E, Świerkot J, Tłustochowicz W. Spondyloartropatia osiowa i zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa. <i>Reumatologia</i> 2016; supl. 1: 15-21.

Badania kliniczne

Baeten 2013	Baeten D, Baraliakos X, Braun J, et al. Anti-interleukin-17A monoclonal antibody secukinumab in treatment of ankylosing spondylitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. <i>Lancet.</i> 2013;382(9906):1705-13.
Deodhar 2016	Deodhar AA, Dougados M, Baeten DL, et al. Effect of Secukinumab on Patient-Reported Outcomes in Patients With Active Ankylosing Spondylitis: A Phase III Randomized Trial (MEASURE 1). <i>Arthritis Rheumatol.</i> 2016;68(12):2901-2910.
Pavelka 2017	Pavelka K, Kivitz A, Dokoupilova E, et al. Efficacy, safety, and tolerability of secukinumab in patients with active ankylosing spondylitis: a randomized, double-blind phase 3 study, MEASURE 3. <i>Arthritis Res Ther.</i> 2017 Dec 22;19(1):285.
Sieper 2017	Sieper J, Deodhar A, Marzo-Ortega H; MEASURE 2 Study Group. Secukinumab efficacy in anti-TNF-naive and anti-TNF-experienced subjects with active ankylosing spondylitis: results from the MEASURE 2 Study. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2017;76(3):571-592.

Pozostałe publikacje

ChPL Cosentyx	Charakterystyka Produktu Leczniczego Cosentyx
Stanowisko PTR	Stanowisko Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego i konsultanta krajowego w dziedzinie reumatologii z dn. 29 października 2018 r. dot. zmian w programach lekowych dedykowanych pacjentom z ŁZS i ZZSK związanych z objęciem refundacją leku sekukinumab. Źródło: http://www.reumatologia.ptr.net.pl/ [dostęp: 07.08.2019]

10. Załączniki

10.1. Treść programu lekowego B.36 z uwzględnionymi propozycjami zmian

Załącznik B.36.

LECZENIE CIĘŻKIEJ, AKTYWNEJ POSTACI ZESZTYWIAJĄCEGO ZAPALENIA STAWÓW KRĘGOSŁUPA (ZZSK) (ICD-10 M 45)

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>1. Kryteria kwalifikacji:</p> <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 pacjentów spełniających wszystkie poniższe kryteria:</p> <p>a) z rozpoznaniem ZZSK ustalonym na podstawie zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich z uwzględnieniem sacroiliitis w badaniu RTG,</p> <p>b) z aktywną i ciężką postacią choroby, udokumentowaną podczas dwóch wizyt lekarskich w odstępie przynajmniej 4 tygodni, przy braku zmian leczenia w tym okresie,</p> <p>c) z niezadawalającą odpowiedzią na co najmniej dwa niesteroidowe leki przeciwzapalne, z których każdy zastosowany był w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez</p>	<p>1. Dawkowanie:</p> <p>Adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliksymab i sekukinumab należy podawać zgodnie z dawkowaniem określonym w aktualnej na dzień wydania decyzji o objęciu refundacją poszczególnych leków w tym programie Charakterystyce Produktu Leczniczego z uwzględnieniem rekomendacji EULAR/ASAS.</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) oznaczenie antygenu HLA B27 kiedykolwiek w przeszłości; 2) morfologia krwi; 3) płytki krwi (PLT); 4) odczyn Biernackiego (OB); 5) aminotransferaza asparaginianowa (AspAT); 6) aminotransferaza alaninowa (AlAT); 7) stężenie kreatyniny w surowicy; 8) stężenie białka C-reaktywnego (CRP); 9) badanie ogólne moczu (do decyzji lekarza); 10) próba tuberkulinowa lub test Quantiferon; 11) obecność antygenu HBs; 12) przeciwciała anti-HCV; 13) obecność antygenu wirusa HIV (HIV Ag/Ab Combo); 14) RTG klatki piersiowej z opisem (maksymalnie do 6 miesięcy przed kwalifikacją); 15) EKG z opisem; 16) Badanie obrazowe RTG stawów krzyżowobiodrowych, które potwierdza obecność sacroiliitis umożliwiające rozpoznanie ZZSK na podstawie zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich.

<p>chorego dawce przez co najmniej 4 tygodnie w monoterapii.</p> <p>Nierazdawalająca odpowiedź na leczenie oznacza utrzymanie się aktywnej i ciężkiej postaci choroby pomimo zastosowanego leczenia.</p> <p>3) Aktywną i ciężką postać choroby definiuje się jako spełnienie wszystkich wymienionych niżej kryteriów:</p> <ol style="list-style-type: none"> wartość BASDAI ≥ 4 lub wartość ASDAS $\geq 2,1$, określona w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 4 tygodni, ból kręgosłupa ≥ 4 na wizualnej skali od 0 do 10 cm, określony w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 4 tygodni, ogólna ocena stanu choroby (aktywności, ciężkości i dalszej prognozy choroby oraz aktywności zawodowej), dokonana 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. <p>4) W przypadkach, w których pacjentowi grozi kalectwo lub zagrożone jest jego życie, decyzyjną 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>5) W przypadku kobiet wymagana jest zgoda na świadomą kontrolę urodzeń, zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, którym odbywa się leczenie biologiczne.</p> <p>2. Kryteria stanowiące przeciwwskazania do udziału w programie: Przeciwwskazania do udziału w programie wynikają z przeciwwskazań do stosowania określonych w Charakterystykach Produktów Lecznicznych poszczególnych leków ujętych w programie lekowym, z uwzględnieniem rekomendacji EULAR/ASAS.</p>	<p>2. Monitorowanie leczenia:</p> <p>1) Monitorowanie terapii - po 90 dniach (± 14 dni) i 180 dniach (± 28 dni) od pierwszego podania substancji czynnej należy wykonać:</p> <ol style="list-style-type: none"> morfologię krwi; odezyn Biernackiego (OB); stężenie białka C-reaktywnego (CRP); stężenie kreatyniny w surowicy; AspAT i AlAT <p>oraz dokonać oceny skuteczności zastosowanej terapii.</p> <p>Jeżeli terapia jest kontynuowana powyższe powtarzać po każdym kolejnych 180 dniach (± 28 dni).</p> <p>3. Monitorowanie programu:</p> <ol style="list-style-type: none"> gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; uzupełnianie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia; przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.
--	---

		<p>3. Adekwatna odpowiedź na leczenie:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) po 3 miesiącach (\pm 14 dni) terapii zmniejszenie wartości BASDAI \geq 50% lub \geq 2 jednostki albo zmniejszenie wartości ASDAS o 50% lub \geq 1,1 jednostki w stosunku do wartości sprzed leczenia; 2) po 6 miesiącach (\pm 28 dni) terapii uzyskanie niskiej aktywności choroby mierzonej wartością BASDAI $<$ 3 albo ASDAS $<$ 1,3. <p>4. Kryteria i warunki zamiany terapii na inną:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Zmiana terapii na leczenie inną, wymienioną w programie substancją czynną, możliwa jest tylko w następujących sytuacjach: <ol style="list-style-type: none"> a) wystąpienie ciężkiej reakcji uczuleniowej na substancję czynną lub pomocniczą lub b) wystąpienie ciężkich działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuowanie terapii, które nie ustępują mimo dostosowywania dawki leku zgodnie z ChPL lub c) brak uzyskania adekwatnej odpowiedzi na zastosowaną substancję czynną zgodnie z pkt 3 lub utrata adekwatnej odpowiedzi stwierdzona w trakcie dwóch kolejnych wizyt monitorujących. 2) W ramach programów lekowych dotyczących leczenia ZZSK nie jest możliwe zastosowanie więcej niż czterech leków biologicznych, w tym nie więcej niż dwóch inhibitorów TNF alfa w przypadku ich nieskuteczności oraz nie więcej niż trzech inhibitorów TNF alfa, jeśli przyczyną odstawienia przynajmniej jednego z nich była nietolerancja lub działania niepożądane. 3) W ramach programu nie dopuszcza się możliwości ponownej kwalifikacji do terapii substancją czynną, którą pacjent był leczony w przeszłości nieskutecznie. 4) Kwalifikacja pacjenta do drugiego leku i kolejnych w ramach programu lekowego nie wymaga zgody Zespołu Koordynacyjnego, jeśli jest zgodna z opisem. <p>5. Kryteria wyłączenia z programu:</p>
--	--	--

		<p>1) brak uzyskania adekwatnej odpowiedzi na leczenie zgodnie z pkt 3; 2) utrata adekwatnej odpowiedzi na leczenie stwierdzona w trakcie dwóch kolejnych wizyt monitorujących; 3) utrzymywanie się przez okres 12-15 miesięcy niskiej aktywności choroby wyrażonej wartością BASDAI < 3 lub ASDAS < 1,3; 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>
		<p>6. Czas leczenia w programie: 1) Kryteria kwalifikacji i wyłączenia z programu określają czas leczenia w programie. 2) Czas leczenia daną substancją czynną w ramach programu przy pierwszym podaniu leku biologicznego nie może być dłuższy niż 18 miesięcy, z zastrzeżeniem pkt 7 niniejszego programu. 3) W przypadku czasowej przerwy w leczeniu daną substancją czynną dłuższej niż miesiąc z przyczyn uzasadnionych klinicznie, czas leczenia i schemat monitorowania ulega wydłużeniu o okres przerwy w podawaniu leku. 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. 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 2, szczególnie u pacjentów z wyjątkowo bardzo dużą aktywnością choroby i/lub występowaniem czynników złej prognozy. Bez zgody</p>

<p>Zespołu Koordynacyjnego dalsze leczenie daną substancją czynną w przypadku braku uzyskania niskiej aktywności choroby po 6 miesiącach terapii nie jest możliwe.</p> <p>6) Pacjenci z sacroiliitis stwierdzonym na podstawie badania rezonansu magnetycznego (MR) bez zmian radiograficznych, u których nadal aktywne zmiany zapalne obecne są tylko w badaniu MR, którzy zostali zakwalifikowani do programu lekowego B.36. w przeszłości, mogą kontynuować terapię daną substancją czynną tak długo, jak leczenie jest skuteczne i dobrze tolerowane.</p> <p>7. Kryteria ponownego włączenia do programu:</p> <ol style="list-style-type: none">1) Pacjent, u którego zaprzestano podawania substancji czynnej leku biologicznego zastosowanej zgodnie z zapisami programu z powodu uzyskania niskiej aktywności choroby i u którego w trakcie badania kontrolnego stwierdzono nawrót aktywnej choroby zgodny z kryteriami udziału w programie, jest włączany do leczenia w ramach programu bez kwalifikacji.2) Pacjent jest włączany do ponownego leczenia substancją czynną, której zastosowanie wywołało niską aktywność choroby.3) Do programu może być ponownie włączony pacjent, u którego zaprzestano podawania substancji czynnej wymienionej w programie i zastosowanej zgodnie z jego treścią z powodu wystąpienia działań niepożądanych, które ustąpiły po odstawieniu leku bądź zastosowanym leczeniu i w opinii lekarza prowadzącego powrót do terapii tą samą substancją czynną nie stanowi ryzyka dla pacjenta.		
---	--	--