



**Agencja Oceny Technologii Medycznych
i Taryfikacji**

Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej
ceny zbytu
leku Cimzia (certolizumab pegol)
w ramach programu lekowego:
„Leczenie certolizumabem pacjentów z ciężką, aktywną
postacią zeszywniającego zapalenia stawów
kręgosłupa (ZZSK) oraz spondyloartropatii osiowej
(SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych
dla ZZSK (ICD10: M45, M46.8)”**

Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTM-OT-4351-37/2014

Data ukończenia: 29 stycznia 2015 r.

Wykaz skrótów

ACR – (ang. – American College of Rheumatology) Amerykańskie Kolegium Reumatologiczne

ADA- adalimumab

AE – Analiza Ekonomiczna

AE – (ang. – *Adverse Event*) zdarzenie niepożądane

Agencja/AOTM/AOTMiT – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

AKL – Analiza Kliniczna

APD – Analiza Problemu Decyzyjnego

ASAS – (ang. – *Assessment of Spondylo Arthritis International Society*)

AW – analiza wnioskodawcy

AWA – analiza weryfikacyjna Agencji

axSpA – (ang. – *Axial Spondyloarthritis*) spondyloartropatia osiowa

BASDAI – (ang. – *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*) skala służąca do pomiaru aktywności choroby

BASFI – (ang. – *Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*) skala służąca do oceny funkcjonowania (sprawności fizycznej)

BASMI – (ang. – *Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index*) skala służąca do oceny ruchomości kręgosłupa

BIA – (ang. – *Budget Impact Analysis*) analiza wpływu na budżet

ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego

CI – (ang. – *Confidence Interval*) przedział ufności

CRP – (ang. – *C Reactive Protein*) białko C-reaktywne (tzw. białko ostrej fazy)

CZP – certolizumab pegol

EMA – (ang. – *European Medicines Agency*) Europejska Agencja ds. Leków

ESSG – (ang. – *European Spondyloarthropathy Study Group*) Europejska Grupa Badawcza ds. Spondyloartropatii)

ETA - etanercept

EULAR – (ang. – The European League Against Rheumatism) Europejska Liga Antyruematyczna

FDA – (ang. – *Food and Drug Administration*) Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków

GKS – glikokortykosteroidy

GOL - golimumab

HAS – (fran. – *Haute Autorite de Sante*) Francuska Agencja Oceny Technologii Medycznych

HR – (ang. – *Hazard Ratio*) hazard względny

HTA – (ang. – *Health Technology Assessment*) ocena technologii medycznych

ICER – (ang. – *Incremental Cost-Effectiveness Ratio*) inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności

ICUR – (ang. – *Incremental Cost-Utility Ratio*) inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności

INF - infliksymab

IR – (ang. – *Incidence Rate*) współczynnik zapadalności

ITT – (ang. – *Intention to Treat*) analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem

Komparator – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej

Lek – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)

LMPCh – (ang. – *Disease-modifying Anti-Rheumatic Drugs*, DMARDs) leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby (m.in. metotreksat)

ŁZS – Łuszczycowe Zapalenie Stawów

MTX – metotreksat

MZ – Ministerstwo Zdrowia

NICE – (ang. – *National Institute for Health and Care Excellence*) Brytyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych

NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne

NNH – (ang. – *NNT Number Needed to Harm*) liczba pacjentów, u których stosowanie danej technologii

medycznej zamiast porównywanej spowoduje pojawienie się jednego dodatkowego zdarzenia niepożądanego – efektu szkodliwego

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

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

NZF – Narodowy Fundusz Zdrowia

OR – (ang. – *Overall Response*) odpowiedź na leczenie

ORR – (ang. – *Overall Response Rate*) odsetek odpowiedzi obiektywnych

PBAC – (ang. – *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*) Komitet Doradztwa Korzyści Farmaceutycznych, australijska Agencja Oceny Technologii Medycznych

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

PY – (ang. – *Patient-years*) pacjentolata

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

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

Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)

RP/RK – Rada Przejrzystości/Rada Konsultacyjna

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

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

RZS – Reumatoidalne Zapalenie Stawów

SAE – (ang. – *Serious Adverse Events*) ciężkie zdarzenia niepożądane

SMC – (ang. – *Scottish Medicines Consortium*) Szkockie Konsorcjum Medyczne, szkocka Agencja Oceny Technologii Medycznych

SpA – (ang. – *Spondyloarthritis*) spondyloartropatia

SUL – sulfasalazyna

TEAE – (ang. – *Treatment-Emergent Adverse Events*) zdarzenia niepożądane obserwowane podczas leczenia

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

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 2011 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.)

Ustawa o świadczeniach – Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)

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

ZZSK – Zesztywniające Zapalenie Stawów Kręgosłupa

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

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

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

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

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

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

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	7
2. Problem decyzyjny	9
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	9
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii ...	11
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych	13
2.4. Problem zdrowotny.....	17
2.5. Wnioskowana technologia medyczna	23
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej	23
2.5.2. Status rejestracyjny	23
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	24
3. Ocena analizy klinicznej	29
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	29
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu	29
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy	38
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne	38
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy	39
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy	39
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania	39
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia	40
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	43
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	64
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	65
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności	65
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa	74
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	83
3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej	87
4. Ocena analizy ekonomicznej	90
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne	90
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy	90
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	100
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	102
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej	102
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	102
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	104
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	105
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	106
4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej.....	107
5. Ocena analizy wpływu na budżet	111
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	111

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	117
5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	119
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy	119
5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	132
5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet	139
6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	141
7. Uwagi do zapisów programu lekowego	141
8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	144
9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....	144
9.1. Rekomendacje kliniczne	144
9.2. Rekomendacje refundacyjne.....	146
9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji	147
10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach	147
11. Opinie ekspertów.....	149
12. Kluczowe informacje i wnioski	152
13. Źródła.....	158
14. Załączniki	163

1. Podstawowe informacje o wniosku

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

24.11.2014 r.,
MZ-PLR-4610-854(1)/KB/14

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
 podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem)

Lek: Cimzia (certolizumab pegol), roztwór do wstrzykiwań w amp.-strzyk., 200 mg/ml, 2 amp.-strzyk., EAN: 5909990734894.

Wnioskowane wskazanie: Cimzia (certolizumab pegol) w leczeniu chorych z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa oraz spondyloartropatią osiową bez zmian radiograficznych w ramach programu lekowego: „Leczenie certolizumabem pacjentów z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) oraz spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD10: M45, M46.8)”

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

- lek, dostępny w aptece na receptę:
 w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 we wskazaniu określonym stanem klinicznym
 lek stosowany w ramach programu lekowego
 lek stosowany w ramach chemioterapii:
 w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 we wskazaniu określonym stanem klinicznym
 lek stosowany w ramach udzielania świadczeń gwarantowanych, innych niż wyżej wymienione

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

bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)



Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

- TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
 analiza ekonomiczna
 analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
 analiza racjonalizacyjna
 inne: analiza problemu decyzyjnego

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną

Wnioskodawca:

VEDIM Sp z o.o.
ul. Kruczkowskiego 8
00-380 Warszawa

Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bruksela
Belgia

Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną:

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bruksela
Belgia

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych:

1. AbbVie Ltd, Wielka Brytania – Humira (adalimumab)
2. Pfizer Limited, Wielka Brytania – Enbrel (etanercept)
3. Janssen Biologics B.V., Holandia – Remicade (infliksymab), Simponi (golimumab)
4. Hospira UK Ltd, Wielka Brytania – Inflectra (infliksymab)
5. Celltrion Healthcare Hungary Kft., Węgry – Remsima (infliksymab)

2. Problem decyzyjny

2.1. Przedmiot i historia wniosku

Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Cimzia, roztwór do wstrzykiwań w amp.-strzyk., 200 mg/ml, 2 amp.-strzyk., EAN: 5909990734894, w ramach programu lekowego „**Leczenie certolizumabem pacjentów z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) oraz spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD10: M45, M46.8)**” wpłynął do AOTM dnia 24 listopada 2014 r., pismem znak: MZ-PLR-4610-854(1)/KB/14, w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji. Do wniosku dołączono komplet analiz farmakoekonomicznych:

- Analiza efektywności klinicznej „Certolizumab pegol (Cimzia®) w terapii zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa i spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych”, [redacted] HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k., Warszawa, listopad 2014 r.;
- Analiza minimalizacji kosztów "Certolizumab pegol w terapii zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK)", [redacted] HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k., Warszawa, listopad 2014 r.;
- Analiza ekonomiczna "Certolizumab pegol (Cimzia®) w terapii osiowej spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK", [redacted] HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k., Warszawa, listopad 2014 r.;
- Analiza wpływu na budżet „Certolizumab pegol w terapii zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa”, [redacted] HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k., Warszawa, listopad 2014 r.;
- Analiza wpływu na budżet „Certolizumab pegol w terapii spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych” [redacted] HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k., Warszawa, listopad 2014 r.;
- Analiza racjonalizacyjna "Certolizumab pegol w terapii zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa i spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych", [redacted] HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k., Warszawa, listopad 2014 r.

Do dokumentacji, jako **program lekowy uzgodniony**, dołączono również projekt programu lekowego „**Leczenie certolizumabem pacjentów z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) oraz spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD10: M45, M46.8)**”.

W związku z niespełnieniem przez przedstawione analizy wymagań minimalnych, dnia 23 grudnia 2014 r. Agencja Oceny Technologii Medycznych poinformowała Ministerstwo Zdrowia pismem znak AOTM-OT-4351-37(3)/AZa_PK_EZ/2014 o niezgodnościach przedłożonych analiz względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. 2012 poz. 388).

Wnioskodawca udzielił wyjaśnień pismem z dnia 12 stycznia 2015 r., przekazany przez Ministerstwo Zdrowia dnia 15 stycznia 2014 r., pismem znak MZ-PLR-4610-805(5)/KB/14.

[Źródło: korespondencja MZ, korespondencja AOTMiT]

Ostatecznie, zweryfikowane analizy HTA w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz niezgodności znajduje się w tabeli poniżej.

Tabela 1. Niezgodności analiz wnioskodawcy z wymaganiami minimalnymi (wg Rozporządzenia ws. wymagań minimalnych)

Rodzaj niezgodności	Uwagi / podjęte działania
w ramach analizy klinicznej	
- przegląd systematyczny badań pierwotnych nie spełnia kryterium zgodności kryterium selekcji dla populacji z populacją docelową wskazaną we wniosku (§ 4 ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia). Ogólna definicja populacji docelowej przeglądu jest szersza od populacji, w której technologia wnioskowana ma być refundowana.	Populacja włączona do przeglądu systematycznego wnioskodawcy jest szersza niż wnioskowana, tj. określona treścią uzgodnionego programu lekowego „Leczenie certolizumabem pacjentów z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) oraz spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD10: M45, M46.8)”.
w ramach analizy ekonomicznej	
- analiza ekonomiczna nie została przeprowadzona w dwóch wariantach, w tym z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (§ 5 ust. 10 pkt 2 Rozporządzenia). W przypadku uwzględnienia kosztów metotreksatu lub sulfasalazyny stosowanych w skojarzeniu z certolizumabem, u pacjentów z zapaleniem stawów obwodowych zgodnie z treścią wnioskowanego programu lekowego koszty z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy wspólnej nie będą tożsame. W ramach analizy kosztów-użyteczności przyjęto wątpliwe założenie, że pacjenci nie ponoszą żadnych kosztów związanych z terapią standardową, natomiast uwzględniając koszty ponoszone przez pacjentów w ramach terapii standardowej można przypuszczać, że koszty z obu perspektyw nie będą tożsame;	Autorzy AE wnioskodawcy w analizie dla nr-axSpA stwierdzają: „Ze względu na brak współpłacenia pacjenta, analizę przeprowadzono jedynie dla perspektywy NFZ”. Według analityków AOTMiT w przypadku terapii standardowej występują koszty po stronie pacjentów, a co za tym idzie wymagane jest przeprowadzenie analizy również z perspektywy poszerzonej (NFZ + pacjent).

[Źródło: korespondencja MZ, korespondencja AOTMiT]

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

Produkt leczniczy Cimzia (certolizumab pegol) był oceniany przez Agencję w 2012 r. i 2015 r. Ocena dotyczyła jednak stosowania leku w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (2012 r.) oraz leczenia łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (2015 r.).

Szczegóły stanowiska przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące leku Cimzia

Dokumenty Nr i data wydania	Wskazanie	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
<p>Stanowisko RP nr 6/2015 z dnia 26 stycznia 2015 r.</p> <p>Rekomendacja nr 5/2015 z dnia 26 stycznia 2015 r.</p>	<p>Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Cimzia (certolizumab pegol), roztwór do wstrzykiwań, 2 ampułkostrzykawkki à 200 mg, EAN 5909990734894, we wskazaniu: łuszczycowe zapalenie stawów o przebiegu agresywnym, w ramach programu lekowego „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L40.5, M07.1, M07.2, M07.3) certolizumabem.”</p> <p>Jednocześnie Rada uważa za zasadne finansowanie produktu Cimzia (certolizumab pegol), roztwór do wstrzykiwań, 2 ampułkostrzykawkki à 200 mg, EAN 5909990734894, w ramach rozszerzenia obecnie finansowanego programu „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”, wydawanego bezpłatnie w ramach oddzielnej grupy limitowej, ale pod warunkiem osiągnięcia kosztu terapii poniżej najniższego rzeczywistego kosztu terapii rocznej spośród obecnie finansowanych w tym programie leków z grupy inhibitorów TNF-alfa dla wszystkich grup chorych, niezależnie od masy ciała.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Dobrej jakości pojedyncze badanie randomizowane potwierdza skuteczność certolizumabu w porównaniu z placebo, w aktywnym łuszczycowym zapaleniu stawów, w niewielkiej liczbie populacji, zbliżonej do opisanej w programie lekowym. Brak jest dobrej jakości badań klinicznych bezpośrednio porównujących certolizumab z innymi inhibitorami TNF-alfa stosowanymi z tych samych wskazań. Porównania pośrednie wskazują najczęściej na porównywalną lub nieznacznie gorszą skuteczność certolizumabu w odniesieniu do większości ocenianych punktów końcowych oraz, najczęściej, porównywalne lub nieznacznie gorsze bezpieczeństwo stosowania certolizumabu w porównaniu z komparatorami. Stosowanie inhibitorów TNF-alfa we wnioskowanym wskazaniu jest rekomendowane we wszystkich wytycznych praktyki klinicznej, jednak w przeważającej większości z nich nie wymienia się certolizumabu. Stosowanie leku jest</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Cimzia (certolizumab pegol), roztwór do wstrzykiwań, 2 ampułkostrzykawkki à 200 mg, EAN 5909990734894, we wskazaniu: łuszczycowe zapalenie stawów o przebiegu agresywnym, w ramach programu lekowego „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L40.5, M07.1, M07.2, M07.3) certolizumabem.</p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, wyniki dotyczące skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa terapii oraz porównanie kosztów terapii ŁZS wszystkimi inhibitorami TNF-alfa stwierdza, że certolizumab pegol jest terapią porównywalną pod względem efektywności klinicznej, ale już mniej porównywalną pod względem kosztów terapii.</p> <p>Wobec powyższego, Prezes Agencji rekomenduje ewentualne objęcie refundacją produktu Cimzia (certolizumab pegol), roztwór do wstrzykiwań, 2 ampułkostrzykawkki à 200 mg, EAN 5909990734894, w ramach obecnie finansowanego programu „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Przyjęte założenia w analizie ekonomicznej oraz w analizie wpływu na budżet płatnika (wskazana w analizach populacja jest niedoszacowana w porównaniu do populacji publikowanej w protokołach Zespołu Koordynującego) nie odzwierciedlają rzeczywistości płatnika publicznego w Polsce, a w konsekwencji wyniki przedstawione w analizach wnioskodawcy odbiegają od aktualnych warunków finansowania terapii ŁZS. Z uwagi na powyższe, celem ograniczenia ryzyka niedoszacowania różnic w kosztach terapii, w ślad za stanowiskiem Rady Przejrzystości proponuje się obniżenie kosztu terapii certolizumabem do kosztu najtańszej terapii, ale jednocześnie wyważenie, czy z punktu widzenia systemu ochrony zdrowia nowa</p>

		<p>refundowane w małej liczbie krajów europejskich, w większości o dużo wyższym PKB w porównaniu z Polską. Inne inhibitory TNF-alfa stosowane są we wnioskowanym wskazaniu w ramach istniejącego wspólnego programu lekowego „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym.” Zdaniem ekspertów, refundacja certolizumabu we wnioskowanym wskazaniu może powiększyć możliwość indywidualnego doboru preparatu inhibitora TNF-alfa. Utworzenie odrębnego programu lekowego dla certolizumabu jest zatem, zdaniem Rady, nieuzasadnione. W przeprowadzonych analizach progowych wykazano, że po uwzględnieniu mechanizmu RSS koszt dwuletniej terapii certolizumabem jest wyższy, w porównaniu z komparatorem, w przypadku chorych o niskiej masie ciała a inkrementalne korzyści dla budżetu są ograniczone. Finansowanie certolizumabu, w ramach wspólnego programu lekowego z innymi inhibitorami TNF-alfa, jest zatem uzasadnione wyłącznie w przypadku, gdyby koszt leczenia z uwzględnieniem mechanizmu RSS był niższy we wszystkich populacjach chorych, niezależnie od masy ciała, a inkrementalne korzyści dla płatnika publicznego znaczące.</p>	<p>terapia będzie wartością dodaną w leczeniu łuszczycowego zapalenia stawów.</p>
<p>Stanowisko RP nr 71/2012 z dnia 10 września 2012 r.</p> <p>Rekomendacja nr 61/2012 z dnia 10 września 2012 r.</p>	<p>Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Cimzia (certolizumab pegol) w leczeniu agresywnego, reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych, u których mimo leczenia po 6 miesiącach pełnymi dawkami dwu syntetycznych leków modyfikujących przebieg choroby, w tym metotreksatem nie uzyskano remisji. Leczenie należy przerwać, jeśli po 3 miesiącach nie ma wstępnej poprawy (zmniejszenie DAS28 o 1,2) lub jeśli po 6 miesiącach nie uzyskano niskiej aktywności/remisji choroby o kolejne 1,2. Z kolei u pacjentów odpowiadających wyraźnie na leczenie terapia powinna być kontynuowana przez kolejny jeden rok, z monitorowaniem odpowiedzi co 90 dni. Sugerowany poziom odpłatności dla pacjentów: bezpłatnie.</p> <p>Lek powinien być wprowadzony do istniejącego programu wielolekowego dla adalimumabu, etanerceptu i infliksymabu, ale jego cena nie powinna być wyższa od tych leków. Rada proponuje obniżenie ceny leku do poziomu cen obecnie stosowanych leków anti-TNF.</p> <p>Lek powinien być wprowadzony do refundacji na okres 2 lat i po tym okresie powinno się przeanalizować jego skuteczność kliniczną oraz bezpieczeństwo przy długoczasowym podawaniu.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Produkt leczniczy Cimzia (certolizumab pegol) należy do grupy inhibitorów TNF-α nowej generacji, co daje nową opcję terapeutyczną, szczególnie u chorych nietolerujących metotreksatu. Z drugiej strony lek nie jest istotnie skuteczniejszy od dotychczasowych inhibitorów i brak jest pewnych danych na temat długoterminowego bezpieczeństwa. Jednak zdaniem ekspertów powinien wejść do zestawu leków refundowanych w terapii reumatoidalnego zapalenia</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Cimzia (certolizumab pegol) 200mg/ml, 2 ampułkostrzykawki, EAN 5909990734894, w ramach istniejącego programu wielolekowego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów (MIZS) o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)”. Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Cimzia (certolizumab pegol) 200mg/ml, 2 ampułkostrzykawki, EAN 5909990734894, w ramach wnioskowanego programu lekowego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD10 M05, M06) certolizumabem pegol”.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> W ślad za stanowiskiem Rady Przejrzystości Prezes Agencji uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Cimzia (certolizumab pegol) w leczeniu agresywnego, reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) u dorosłych, u których mimo leczenia po 6 miesiącach pełnymi dawkami dwu syntetycznych leków modyfikujących przebieg choroby, nie uzyskano remisji (w tym metotreksatem). Leczenie należy przerwać, jeśli po 3 miesiącach nie ma wstępnej poprawy (zmniejszenie DAS28 o 1,2) lub jeśli po 6 miesiącach nie uzyskano niskiej aktywności/remisji choroby o kolejne 1,2. U pacjentów odpowiadających wyraźnie na leczenie terapia powinna być kontynuowana i monitorowana zgodnie z zapisami programu lekowego. Sugerowany poziom odpłatności dla pacjentów: bezpłatnie. Lek powinien być ujęty w ramach odrębnej grupy limitowej. Koszt terapii ocenianą technologią nie powinien być wyższy od kosztu</p>

		<p>stawów. Podawany podskórnie 2 razy w miesiącu stanowi dogodną do stosowania postać leku.</p>	<p>terapii aktualnie finansowanych leków: adalimumabu, etanerceptu i infliksymabu. Przechylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, Prezes uważa, że lek powinien być wprowadzony do refundacji na okres 2 lat i po tym okresie powinno się przeanalizować jego skuteczność kliniczną oraz bezpieczeństwo przy długotrwałym podawaniu. Odnaleziono dowody naukowe i opinie ekspertów wskazują iż produkt leczniczy Cimzia (certolizumab pegol) posiada udowodnioną skuteczność w porównaniu do placebo oraz akceptowalny profil bezpieczeństwa w agresywnym RZS, poprawia jakość życia chorych oraz posiada wygodny sposób podania (wstrzyknięcie podskórne 2 razy w miesiącu). Skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej technologii jest porównywalne do aktualnie finansowanych inhibitorów TNF-alfa, stanowi opcję terapeutyczną dla chorych opornych na dotychczasowe leczenie, w tym biologiczne. Prezes Agencji, w ślad za stanowiskiem Rady proponuje obniżenie kosztu terapii do poziomu kosztu terapii obecnie stosowanych leków anty-TNF.</p>
--	--	---	--

[Źródło: opracowanie własne AOTMiT]

2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

W tabeli poniżej zebrano wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące terapii ZZSK i/lub SpA bez zmian radiograficznych.

Tabela 3. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące terapii ZZSK i/lub SpA bez zmian radiograficznych

Dokumenty Nr i data wydania	Wskazanie	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
--------------------------------	-----------	--------------------------------	-------------------------------------

Dokumenty Nr i data wydania	Wskazanie	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
<p>Stanowisko RK Nr 34/12/2010 z dnia 24 maja 2010 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa Agencji Nr 16/2010 z dnia 24 maja 2010 r.</p>	<p>„Leczenie inhibitorami TNF-α świadczenioborców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa”</p>	<p><u>Zalecenia:</u> RK uznaje za zasadną zmianę warunków realizacji świadczenia „Leczenie inhibitorami TNF-α świadczenioborców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa” zgodnie z propozycją przedstawioną w zleceniu Ministra Zdrowia. Proponowane zmiany, zawarte w piśmie zlecającym, obejmują:</p> <ul style="list-style-type: none"> – w kolumnie Świadczeniobiorcy: zamianę zapisu „niepodawanie w tym samym czasie” na „nie podawane w tym samym czasie”, – w kolumnie Schemat dawkowania leków w programie: zamianę zapisu ”Nie należy zamieniać jednego leku anty TNF-α na drugi w przypadku braku skuteczności pierwszego” na „Nie należy zamieniać jednego leku anty TNF-α na drugi w przypadku braku lub zaniku skuteczności pierwszego”, – w kolumnie Badania diagnostyczne wykonywanie w ramach programu: wykreślenie punktu 15. <p>Zaproponowane zmiany nie wzbudziły zastrzeżeń Konsultanta Krajowego w dziedzinie reumatologii.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Rada uznała, że zaproponowane przez Ministerstwo Zdrowia zmiany są odzwierciedleniem aktualnej praktyki klinicznej, ich przeprowadzenie leży w interesie pacjentów i nie będą miały one istotnego wpływu na budżet płatnika publicznego.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje zmianę warunków realizacji świadczenia gwarantowanego „Leczenie inhibitorami TNF-alfa świadczenioborców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa”, realizowanego w zakresie programu zdrowotnego, w kształcie przedstawionym zleceniem Ministra Zdrowia z dnia 8 kwietnia 2010 r.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Zaproponowane zmiany warunków realizacji przedmiotowego świadczenia, realizowanego w ramach programu zdrowotnego, według opinii Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia, nie będą miały negatywnych skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia, w tym dla podmiotów zobowiązanych do finansowania świadczeń opieki zdrowotnej ze środków publicznych. Zaproponowane zmiany warunków realizacji świadczenia zostały uznane przez ekspertów klinicznych i konsultantów krajowych z dziedzin medycyny odpowiednich dla przedmiotowego świadczenia, a w opinii Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia, „proponowana zmiana jest zmianą korzystną, która dodatkowo uszczelni system refundacji”. Zgodnie z ww. zleceniem Ministra Zdrowia, w przedmiotowej sprawie nie jest konieczne opracowanie raportu w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej.</p>

Dokumenty Nr i data wydania	Wskazanie	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
<p>Stanowisko RK Nr 19/10/26/2009 z dnia 14 grudnia 2009 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa Agencji Nr 11/2009 z dnia 14 grudnia 2009 r.</p>	<p>„Leczenie inhibitorami TNF-α świadzenioborców z ciężką, aktywną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa”</p>	<p><u>Zalecenia:</u> RK uważa za zasadne zakwalifikowanie programu zdrowotnego: „Leczenie inhibitorami TNF-α świadczenioborców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa” jako świadczenia gwarantowanego, realizowanego w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego NFZ.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Wnioskowane świadczenie było już przedmiotem obrad i zostało pozytywnie zaopiniowane przez RK. W świetle zaprezentowanych danych, świadczenie to istotnie poprawia dostęp pacjentów do nowoczesnych terapii w danym schorzeniu.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie inhibitorami TNF-alfa świadczenioborców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa” w zakresie programu zdrowotnego, jako świadczenia gwarantowanego, realizowanego zgodnie z warunkami realizacji zaproponowanymi w zleceniu Ministra Zdrowia z dnia 3 listopada 2009 r. (znak pisma: MZ-PL-460-9759-1/EM/09).</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Świadczenie opieki zdrowotnej „leczenie inhibitorami TNF-alfa świadczenioborców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa” w zakresie programu zdrowotnego, uzyskało pozytywną opinię członków Rady Konsultacyjnej AOTM dla zakwalifikowania go, jako świadczenia gwarantowanego, popartą stosownym stanowiskiem. Finansowanie ze środków publicznych przedmiotowego świadczenia istotnie poprawi dostęp pacjentów do nowoczesnych terapii w wymienionym schorzeniu, przy zapewnieniu należytego monitorowania pacjentów i optymalizacji wydatkowania finansowych środków publicznych.</p>
<p>Stanowisko RK Nr 39/11/2009 z dnia 25 maja 2009 r.</p>	<p>„Leczenie inhibitorami TNF-α świadzenioborców z ciężką, aktywną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa”</p>	<p><u>Zalecenia:</u> RK rekomenduje stosowanie jako terapii inicjującej u chorych z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), adalimumabu lub etanerceptu, w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Analiza efektywności klinicznej, omówiona w stanowisku Rady Konsultacyjnej 14/04/2009 z dnia 16 lutego 2009 r., wskazuje, że inhibitory TNF-α mają podobną efektywność i profil bezpieczeństwa w leczeniu zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa. Analiza minimalizacji kosztów wykazała, że koszt terapii adalimumabem i etanerceptem jest porównywalny i znacząco niższy od terapii infliksymabem. Analiza wrażliwości wykazała stałość tych wyników w szerokich granicach zmienności parametrów wejściowych modelu. Ponieważ różnice w kosztach terapii etanerceptem i adalimumabem są niewielkie, każdy z tych leków mógłby być stosowany w terapii inicjującej u chorych z ZZSK.</p>	<p>-</p>

Dokumenty Nr i data wydania	Wskazanie	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
<p>Stanowisko RK Nr 14/04/2009 z dnia 16 lutego 2009 r.</p>	<p>finansowanie etanerceptu (Enbrel), infliksymabu (Remicade) i adalimumabu (Humira) w leczeniu zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa</p>	<p><u>Zalecenia:</u> RK rekomenduje finansowanie ze środków publicznych etanerceptu (Enbrel), infliksymabu (Remicade) i adalimumabu (Humira) w leczeniu zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia, z uwzględnieniem wyboru w terapii inicjującej leku aktualnie najtańszego.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Dostępne dowody naukowe wskazują, że efektywność kliniczna mierzona specyficznymi dla choroby kwestionariuszami oraz profil bezpieczeństwa adalimumabu, etanerceptu i infliksymabu nie różnią się. Pacjenci chorujący na zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK) słabo bądź w ogóle nie reagują na leki modyfikujące przebieg choroby, stąd inhibitory TNF-α praktycznie stanowią terapię drugiego rzutu w tym schorzeniu i wskazane jest finansowanie ich ze środków publicznych. Finansowanie w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego umożliwi monitorowanie leczenia oraz prowadzenie rejestru leczonych pacjentów.</p>	<p>-</p>

RZS – reumatoidalne zapalenie stawów

[źródło: opracowanie własne AOTMiT]

2.4. Problem zdrowotny

ICD10: M45 – Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

ICD10: M46.8 – Inne określone zapalne choroby kręgosłupa

Spondyloartropatia osiowa bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK

Definicja jednostek chorobowych/stanu klinicznego

Zapalenia stawów z zajęciem kręgosłupa określane jako **spondyloartropatie (SpA)**, to choroby, w których dochodzi do zapalenia stawów kręgosłupa i tkanek okołokręgosłupowych, stawów obwodowych, przyczepów 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:

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

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

Epidemiologia

Częstość występowania ZZSK ocenia się na 0,3-1,5% populacji, a w Europie Środkowej wynosi 0,3-0,5%. Roczna zapadalność wynosi 0,5-14/100 000. Mężczyźni chorują 2-3 razy częściej niż kobiety. Choroba rozpoczyna się najczęściej pod koniec okresu dojrzewania lub u młodych dorosłych, bardzo rzadko występuje po 40. rż. – u ok 80% chorych pierwsze objawy choroby pojawiają się przed 30 rż., a u <5% po 45% rż. [Szczeklik 2014]

Etiologia i patogeneza

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

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

Czynniki zakaźne mogłyby brać udział w zapoczątkowaniu procesu zapalnego w przebiegu SpA za pośrednictwem antygeny HLA-B27². 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 ścięgnistych. 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

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

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

białka szoku termicznego. LPS mogą aktywować układ sygnałów związany z czynnikiem NF- κ B³. Stwierdzono bowiem, że u ludzi receptor błonowy dla LPS (TLR2, ang. *Toll-Like Receptor 2*) powoduje transkrypcję tego czynnika.

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

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

Obraz kliniczny

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

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

Klasyfikacja i diagnostyka

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

Tabela 4. Zmodyfikowane klasyfikacyjne kryteria nowojorskie dla rozpoznania zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa [Wiland 2012]

Rozpoznanie
Kryteria kliniczne
Ból i sztywność dolnego odcinka kręgosłupa trwające dłużej niż 3 miesiące, które zmniejszają się pod wpływem ćwiczeń, ale nie pod wpływem odpoczynku.

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

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

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

W 1990 r. Amor na podstawie własnych doświadczeń opublikował zestaw 11 kryteriów klinicznych i jedno kryterium radiologiczne, którym przypisał odpowiednią punktację (Tabela 5). Dla rozpoznania SpA przy zsumowaniu, łączna ich wartość punktowa musiała wynosić co najmniej 6. Były one sprawdzane na grupie 1219 chorych na SpA oraz 157 chorych z innymi chorobami reumatycznymi; ocena właściwego rozpoznania SpA była dokonywana przez doświadczanego reumatologa, który wykluczał możliwość prawdopodobnej SpA. Specyficzność kryteriów Amora w tej grupie wynosiła 86,6%, zaś czułość była bliska 90%. Gdy porównywano czułość nowojorskich kryteriów z 1984 r. do kryteriów Amora to wynosiły one odpowiednio 39,6 i 96%. Te różnice były najbardziej widoczne, gdy porównywano czułość tych dwóch metod w SpA trwających krócej i dłużej niż 10 lat. Czułość plasowała się odpowiednio dla krócej trwających SpA na poziomie 25% (w kryteriach nowojorskich) vs 97,% (dla kryteriów Amora), a w długo trwającej SpA odpowiednio 60,2% vs 96,7%. Oczywiście kryteria Amora mają też i swoje ograniczenia, gdyż przykładowo chory z zapaleniem błony naczyniowej oka, ale bez objawów w stawach osiowych czy obwodowych, może mieć rozpoznaną SpA. W kryteriach Amora nie ma żadnych warunków wstępnych, a decyduje jedynie sumaryczna punktacja. [Wiland 2012]

Tabela 5. Kryteria diagnostyczne seronegatywnych spondyloartropatii (kryteria proponowane przez Amora i wsp. z 1990 roku) [Wiland 2012]

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

L.p.	Objawy kliniczne obecne lub przebyte	Pkt
	Aby postawić rozpoznanie sumaryczna liczba punktów musi równać się przynajmniej 6. Czułość oceniana jest na 90%, specyficzność na 86,6%.	

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

Tabela 6. Kryteria klasyfikacyjne ESSG dla spondyloartropatii zapalnych [Wiland 2012]

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

Należy podkreślić, że omówione wyżej kryteria mają charakter klasyfikacyjny, a nie diagnostyczny. Wiele lat później, na początku XXI wieku, wraz z wprowadzeniem do praktyki klinicznej leków blokujących TNF- α ⁴, a w diagnostyce badania rezonansu magnetycznego, nastąpił kolejny przełom w diagnostyce wczesnych postaci ZZSK, która jest najczęstszą SpA. Rudwaleit i wsp. (w 2004 r.) zaproponowali tzw. „drzewo postępowania diagnostycznego”, które miałyby ułatwić lekarzom ustalenie stopnia prawdopodobieństwa istnienia osiowej spondyloartropatii zapalnej (axSpA) od samego początku choroby.

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

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

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

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

Tabela 7. Kryteria klasyfikacyjne w osiowej spondyloartropatii (u chorych z bólami krzyża \geq 3 miesięcy i początkiem choroby $<$ 45. roku życia) [Wiland 2012]

lub	Zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych wykazane w badaniu obrazowym* + \geq 1 objaw spondyloartropatii wymienionych poniżej**
	HLA-B27 + \geq 2 objawy spondyloartropatii wymienionych poniżej**
	*Zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych w badaniu obrazowym to: – aktywne (ostre) zapalenie w badaniu rezonansu magnetycznego sugerujące z dużym stopniem prawdopodobieństwa zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych związane ze spondyloartropatią lub – definitywne zmiany o typie zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych, zgodnie ze zmodyfikowanymi kryteriami nowojorskimi.
	**Objawy spondyloartropatii – należą do nich: – zapalny ból krzyża, – zapalenie stawów obwodowych, – zapalenie przyczepów ścięgniastych (pięty), – zapalenie błony naczyniowej oka, – „kielbaskowate” zapalenie palców, – łuszczyca, – choroba Crohna/wrzodziejące zapalenie jelita grubego, – dobra odpowiedź na NLPZ, – wywiad rodzinny w kierunku spondyloartropatii, – HLA-B27, – zwiększone stężenie CRP.

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

Kryteria z 2009 r. są przede wszystkim kryteriami klasyfikacyjnymi, choć mogą mieć zastosowanie również jako kryteria diagnostyczne (Tabela 7). Dotyczy to takich sytuacji klinicznych, przy jakich były one walidowane, czyli gdy reumatolog konsultuje chorego podejrzanego o SpA (w tym badaniu było to około 60%

szansy). Pozostaje natomiast do rozstrzygnięcia, czy będą one miały duże znaczenie praktyczne, np. w praktyce lekarza rodzinnego, gdzie częstość SpA może się wahać pomiędzy 5 a 10%. W takich sytuacjach należy się mniej sztywnie trzymać tych kryteriów i brać pod uwagę algorytm postępowania Rudwaleita. Nie należy również całkowicie rezygnować w postępowaniu diagnostycznym np. z kryteriów Amora, dopóki nie doczekamy się badań porównawczych na większych grupach. Pamiętaj wtedy trzeba, aby w punkcie należącym do kryteriów Amora i dotyczącym badania radiologicznego posługiwać się również wynikiem badania rezonansu magnetycznego. [Wiland 2008]

Leczenie farmakologiczne

Postępowanie terapeutyczne powinno mieć na celu w pierwszej kolejności zmniejszenie dolegliwości stawowych, co ma ułatwić wykonywanie ćwiczeń gimnastycznych i zabiegów rehabilitacyjnych. Dla zachowania właściwej postawy ciała i ruchomości stawów podstawowe znaczenie mają codzienne ćwiczenia fizyczne i inne działania wspomagające, mające na celu wzmocnienie przede wszystkim grup mięśni prostowników.

Lekami pierwszego rzutu w terapii ZZSK są niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ). Większość chorych odpowiada dobrze lub bardzo dobrze na pełną dawkę w ciągu 48 godzin, w przeciwieństwie do chorych z niezapalnym bólem krzyża – w tych przypadkach terapia taka przynosi ulgę tylko u 15% chorych. [Wiland 2006]

Leki przeciwbólowe – paracetamol i słabe leki opioidowe (np. tramadol) stosuje się, gdy NLPZ są przeciwwskazane, nieskuteczne lub źle tolerowane.

Glikokortykosteroidy stosuje się tylko miejscowo (wstrzyknięcia do stawów i tkanek okołostawowych objętych procesem zapalnym) oraz w leczeniu zmian ocznych.

Syntetyczne leki modyfikujące przebieg choroby (LMPCh) – sulfasalazyna i metotreksat nie są skuteczne w postaci osiowej choroby. U chorych z zapaleniem stawów obwodowych można rozważyć zastosowanie sulfasalazyny, jednak należy ją odstawić, jeśli nie uzyska się poprawy w ciągu 4 miesięcy.

Inhibitory TNF (ang. *Tumor Necrosis Factor*)⁵. Stosuje się etanercept, infliksymab, adalimumab, golimumab, certolizumab. Inhibitory TNF są wskazane u chorych z przewlekłym, wybitnie aktywnym procesem zapalnym, utrzymującym się pomimo leczenia konwencjonalnego. Wg ASAS powinny być spełnione następujące kryteria: utrzymująca się ≥ 4 tyg. aktywność choroby w ocenie reumatologa, wskaźnik BASDAI ≥ 4 (0-10) oraz nieskuteczność wcześniejszego leczenia przynajmniej 2 różnymi NLPZ stosowanymi pojedynczo przez łącznie 4 tyg. w maksymalnych zalecanych lub tolerowanych dawkach, chyba że są przeciwwskazane. W axSpA nie ma uzasadnienia stosowania syntetycznych LMPCh przed rozpoczęciem terapii inhibitorami TNF ani w jej trakcie.

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

Przebieg naturalny i rokowanie

Pierwsza dekada choroby jest szczególnie ważna dla dalszego rokowania – często następuje wówczas upośledzenie sprawności chorych, dochodzi do zmian w stawach obwodowych i zmian radiologicznych w obrębie kręgosłupa.

Czas przeżycia chorych z ZZSK jest krótszy niż w ogólnej populacji w związku z powikłaniami – skrobiawicą, złamaniami kręgosłupa i zmianami narządowymi. 10-30% chorych rezygnuje z pracy zawodowej po 10 latach trwania choroby. [Szczeklik 2014]

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

2.5. Wnioskowana technologia medyczna

2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 8. Charakterystyka wnioskowanego produktu leczniczego

Nazwa, postać farmaceutyczna, rodzaj i wielkość opakowania, EAN13	Cimzia, roztwór do wstrzykiwań w amp.-strzyk., 200 mg/ml, 2 amp.-strzyk., EAN: 5909990734894
Substancja czynna	certolizumab pegol
Droga podania	wstrzyknięcia podskórne
Mechanizm działania	<p>Cimzia ma duże powinowactwo do ludzkiego TNF-α i wiąże się z nim ze stałą dysocjacji (KD) równą 90 pM. TNF-α jest kluczową cytokiną prozapalną, która odgrywa zasadniczą rolę w procesach zapalnych. Cimzia w sposób wybiórczy neutralizuje działanie TNF-α (IC90 = 4 ng/ml dla hamowania ludzkiego TNF-α w teście cytotoksyczności wobec komórek włókniakomięsaka mysiego linii L929 in vitro), ale nie neutralizuje limfotoksyny α (TNF-β).</p> <p>Wykazano, że Cimzia neutralizuje zarówno błonową, jak i rozpuszczalną formę ludzkiego TNF-α w sposób zależny od dawki. Inkubacja monocytów z produktem Cimzia spowodowała zależne od dawki zahamowanie indukowanego lipopolisacharydem (LPS) wytwarzania TNF-α i IL1β w ludzkich monocytach.</p> <p>Cimzia nie zawiera fragmentu krystalizującego (Fc), który normalnie występuje w kompletnych przeciwciałach, dlatego in vitro nie wiąże dopełniacza ani nie powoduje cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał. Nie indukuje apoptozy in vitro w ludzkich monocytach lub limfocytach pochodzących z krwi obwodowej, ani nie powoduje degranulacji neutrofilii.</p>

[ChPL Cimzia]

2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 9. Status rejestracyjny wnioskowanych produktów leczniczych

Procedura rejestracyjna	Centralna
1. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu 2. Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu	<p>1. 01/10/2009 r. (pozwolenie EU/1/09/544/001)</p> <p>2. 22/10/2013 r. (decyzja (2013)7042 z 18/10/2013)</p>
Wnioskowane wskazanie	<p><u>Osiowa spondyloartropatia</u> Produkt Cimzia jest wskazany u dorosłych pacjentów w leczeniu czynnej osiowej spondyloartropatii o ciężkim nasileniu, która obejmuje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK)</u> Dorośli z czynnym zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa o ciężkim nasileniu, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) lub ich nie tolerują. • <u>Osiową spondyloartropatię bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK</u> Dorośli z ciężką postacią osiowej spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK, ale z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia objawiającymi się zwiększonym stężeniem białka C-reaktywnego (CRP) lub wykazanymi badaniami metodą rezonansu magnetycznego (MRI), którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na NLPZ lub ich nie tolerują.
Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu	<p>Leczenie powinno być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarzy specjalistów posiadających doświadczenie w zakresie rozpoznawania i leczenia chorób, w których produkt Cimzia jest wskazany. Pacjenci powinni otrzymać Kartę Ostrzegawczą dla Pacjenta.</p> <p><i>Dawka nasycająca</i> Zalecana dawka początkowa produktu Cimzia u dorosłych pacjentów wynosi 400 mg</p>

	(podana jako 2 podskórne wstrzyknięcia po 200 mg każde) w tygodniach 0., 2. i 4. <i>Dawka podtrzymująca</i> Po dawce początkowej, zalecana dawka podtrzymująca produktu leczniczego Cimzia u dorosłych pacjentów z osiową spondyloartropatią wynosi 200 mg co 2 tygodnie lub 400 mg co 4 tygodnie.
Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego	<u>Reumatoidalne zapalenie stawów</u> Produkt Cimzia w skojarzeniu z metotreksatem (MTX) jest wskazany u dorosłych pacjentów w leczeniu czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, jeśli odpowiedź na leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby (LMPCh) (ang. <i>Disease-modifying Anti-Rheumatic Drugs - DMARDs</i>), w tym na metotreksat, jest niewystarczająca. Produkt Cimzia można stosować w monoterapii w przypadku, gdy metotreksat jest źle tolerowany lub gdy dalsze leczenie metotreksatem jest niewskazane. Wykazano, że produkt Cimzia podawany w skojarzeniu z metotreksatem zmniejsza szybkość postępu uszkodzenia stawów mierzonego radiologicznie oraz powoduje poprawę stanu czynnościowego. <u>Łuszczycowe zapalenie stawów</u> Produkt Cimzia w skojarzeniu z MTX jest wskazany u dorosłych pacjentów w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów, jeśli odpowiedź na poprzednie leczenie LMPCh jest niewystarczająca. Produkt Cimzia można stosować w monoterapii w przypadku, gdy metotreksat jest źle tolerowany lub gdy dalsze leczenie metotreksatem jest niewskazane.
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Czynna gruźlica lub inne ciężkie zakażenia, takie jak posocznica lub zakażenia oportunistyczne. Umiarkowana lub ciężka niewydolność serca (klasa III/IV według NYHA).
Lek sierocy (TAK/NIE)	NIE

Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA, ang. *Food and Drug Administration*) wydała pozwolenie na dopuszczenie produktu leczniczego Cimzia do obrotu na terenie USA w 2008 r. Wnioskowane wskazania (leczenie ZZSK oraz spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych) zostały zaakceptowane przez FDA 18 października 2013 r.

2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 10. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	Program lekowy
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	Odrębna, nowa grupa limitowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	Tak

Opis proponowanego programu lekowego

Jako załącznik do wniosku przekazany został uzgodniony program lekowy „Leczenie certolizumabem pacjentów z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) oraz spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD10: M45, M46.8)”. Najważniejsze elementy wnioskowanego programu lekowego prezentuje tabela poniżej.

Tabela 11. Najważniejsze elementy wnioskowanego programu lekowego

<p>Nazwa programu</p>	<p>Leczenie certolizumabem pacjentów z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) oraz spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD10: M45, M46.8)</p>
<p>Kryteria włączenia do programu</p>	<p>Kryteria kwalifikacji:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Pacjent jest kwalifikowany do programu przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. 2. Do programu kwalifikuje się: <ol style="list-style-type: none"> 2.1. pacjentów z ustalonym rozpoznaniem zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) na podstawie zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich lub spondyloartropatii osiowej (SpA) na podstawie kryteriów ASAS u pacjentów bez klasycznych zmian radiograficznych w stawach krzyżowo-biodrowych obserwowanych na zdjęciach RTG (tzw. osiowa spondyloartropatia bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK), ale ze zmianami typowymi w obrazie rezonansu magnetycznego (RM) i obecnym antygenem HLA B27 i 2.2. Pacjentów z aktywną i ciężką postacią choroby, która musi być udokumentowana dwukrotnie w odstępie przynajmniej 4 tygodni: <ol style="list-style-type: none"> 1. przy dominujących objawach ze strony kręgosłupa mimo stosowania co najmniej dwóch niesteroidowych leków przeciwzapalnych stosowanych kolejno przez co najmniej 4 tygodnie (podawanych w różnym czasie) w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez pacjenta dawce; 2. przy dominujących objawach ze strony stawów obwodowych mimo leczenia syntetycznymi, konwencjonalnymi lekami modyfikującymi przebieg choroby: <ol style="list-style-type: none"> a) sulfasalazyna w dawce 2 g – 3 g na dobę lub maksymalnej tolerowanej dawce lub b) metotreksat 25 mg/tydzień - przez okres minimum 4 miesięcy oraz po niepowodzeniu leczenia co najmniej jednym wstrzyknięciem dostawowym metylprednizolonu. 3. przy zapaleniu ścięgien pomimo stosowania co najmniej dwóch niesteroidowych leków przeciwzapalnych kolejno przez co najmniej 4 tygodnie (podawanych w różnym czasie) w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez pacjenta dawce oraz więcej niż jednokrotnego miejscowego podania metylprednizolonu w postaci o przedłużonym działaniu. lub 2.3. pacjentów wcześniej leczonych w ramach programów lekowych, u których wystąpił brak skuteczności leczenia lub wystąpiły działania niepożądane w trakcie terapii inhibitorem TNF alfa. 3. Aktywną postać choroby stwierdza się, gdy spełnione są poniższe kryteria: <ol style="list-style-type: none"> 3.1. przy dominujących objawach ze strony kręgosłupa: <ol style="list-style-type: none"> 1. wartość wskaźnika BASDAI ≥ 4 lub ASDAS $\geq 2,1$; 2. ból kręgosłupa ≥ 4 oceniony za pomocą wizualnej skali analogowej VAS; 3. ogólna ocena stanu choroby (aktywności, ciężkiej i dalszej prognozy choroby oraz aktywności zawodowej) większa niż 5 cm w skali od 0 do 10 cm; <ol style="list-style-type: none"> a) ocena ta powinna być dokonana również przez drugiego lekarza reumatologa doświadczonego w leczeniu inhibitorami TNF-α chorób z kręgu spondyloartropatii zapalnych. Drugiego lekarza reumatologa wyznacza konsultant wojewódzki w dziedzinie reumatologii; b) w ocenie eksperta uwzględnia się: <ol style="list-style-type: none"> - obraz kliniczny choroby - czynniki ryzyka szybkiej progresji choroby - wynika badania wskaźników ostrej fazy - wyniki badań obrazowych: szybki postęp zmian radiograficznych lub obraz zapalenia w rezonansie magnetycznym - status aktywności zawodowej - występowanie powikłań narządowych, w tym wtórnej amyloidozy - współistnienie zapalenia przyczepów ścięgniowych, zajęcia narządów wzroku z częstymi zaostrzeniami zapalenia błony naczyniowej, -możliwości alternatywnych sposobów leczenia c) ocena przez lekarza eksperta jest przeprowadzana jednokrotnie po drugim pomiarze BASDAI lub ASDAS;

- d) zasadność zastosowania leczenia biologicznego jest potwierdzana w dokumentacji medycznej pacjenta przez eksperta, o którym mowa powyżej;
4. zwiększenie stężenia CRP w przypadku spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK.
- 3.2. przy dominujących objawach ze strony stawów obwodowych:
1. liczba obrzękniętych stawów – co najmniej 5 z 66 możliwych – w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 4 tygodni;
 2. liczba tkliwych stawów – co najmniej 5 z 68 możliwych – w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 4 tygodni;
 3. ogólna ocena aktywności choroby przez pacjenta określana jako aktywność w dużym lub bardzo dużym stopniu, co odpowiada wartości 4 lub 5 w pięciostopniowej skali Likerta;
 4. ogólna ocena aktywności choroby przez lekarza określana jako aktywność w dużym lub bardzo dużym stopniu, co odpowiada wartości 4 lub 5 w pięciostopniowej skali Likerta;
 5. ogólna ocena stanu choroby (aktywności, ciężkiej i dalszej prognozy choroby oraz aktywności zawodowej) większa niż 5 cm na skali od 0 do 10 cm; taka ocena jest dokonywana także przez drugiego lekarza reumatologa doświadczonego w leczeniu inhibitorami TNF- α chorób z kręgu spondyloartropatii zapalnych. Drugiego lekarza reumatologa wyznacza konsultant wojewódzki w dziedzinie reumatologii;
- 3.3. przy dominujących objawach zapalenia ścięgien – ogólna ocena stanu choroby (aktywności, ciężkiej i dalszej prognozy choroby oraz aktywności zawodowej) większa niż 5 cm na skali od 0 do 10 cm; taka ocena jest dokonywana także przez drugiego lekarza reumatologa doświadczonego w leczeniu inhibitorami TNF- α chorób z kręgu spondyloartropatii zapalnych. Drugiego lekarza reumatologa wyznacza konsultant wojewódzki w dziedzinie reumatologii.
4. Rodzaj zmian koniecznych do stwierdzenia *sacroiliitis* w obrazie rezonansu magnetycznego:
- 4.1. uwidocznienie aktywnych zmian zapalnych w stawach krzyżowo-biodrowych w obrazie RM wg ASA;
 - 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);
 - 4.3. brak spełnienia kryteriów dodatniego wyniku RM wg ASAS koniecznych do stwierdzenia „*sacroiliitis*” w obrazie RM następuje w przypadku wykazania:
 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 ankiłoza kostna (prawdopodobnie takie zmiany odzwierciedlają przebyte zapalenie);
 3. zmian strukturalnych przy braku obrzęku szpiku lub *osteitis*.
 - 4.4. liczba wymaganych sygnałów:
 1. jeżeli jest tylko jeden sygnał (zmiana) w każdym przekroju sugerującym 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.

BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU

1. Badania przy kwalifikacji:

- 1) W ramach kwalifikacji pacjenta do udziału w programie konieczne jest wykonanie następujących badań:
 - a) antygen HLA B27 - kiedykolwiek w przeszłości;
 - b) morfologia krwi;
 - c) płytki krwi (PLT);
 - d) odczyn Biernackiego (OB);
 - e) aminotransferaza asparaginianowa (AspAT);
 - f) aminotransferaza alaninowa (AlAT);
 - g) kreatynina w surowicy;
 - h) białko C-reaktywne;
 - i) badanie ogólne moczu;

	<ul style="list-style-type: none"> j) próba tuberkulinowa lub test Quantiferon; k) antygen HBs; l) przeciwciała HCV; m) antygen wirusa HIV; n) elektrolity w surowicy. <p>2) Ponadto przed kwalifikacją do programu wymagane jest wykonanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) RTG klatki piersiowej (maksymalnie do 3 miesięcy przed kwalifikacją); b) EKG z opisem; c) RTG stawów krzyżowo-biodrowych; d) rezonansu magnetycznego lub tomografii komputerowej stawów krzyżowo-biodrowych jeżeli objawy kliniczne wskazują na ich zajęcie, a wynik RTG jest niejednoznaczny; e) badanie ginekologiczne lub mammograficzne lub USG piersi u kobiet.
<p>Kryteria wyłączenia z programu</p>	<p>Kryteria stanowiące przeciwwskazania do kwalifikacji do programu:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Przeciwwskazania bezwzględne: <ol style="list-style-type: none"> 1.1. ciąża i okres laktacji; 1.2. aktywne zakażenia; 1.3. przebyte zakażenie oportunistyczne w ciągu ostatnich 2 miesięcy: <ol style="list-style-type: none"> a. aktywne infekcje spowodowane wirusem cytomegalii, b. aktywne infekcje spowodowane <i>Pneumocystis carini</i>, 1.4. infekcje zapalne stawu w ciągu ostatnich 12 miesięcy; 1.5. zakażenie endoprotezy w ciągu ostatnich 12 miesięcy lub w nieokreślonym czasie, jeśli sztuczny staw nie został wymieniony; 1.6. ciężka niewydolność krążenia (klasa III lub IV wg NYHA). 1.7. zespół demielinizacyjny lub objawy przypominające ten zespół; 1.8. stany przedrakowe, choroby nowotworowe, także rozpoznane i wyleczone w okresie ostatnich 5 lat (z wyjątkiem raka podstawnokomórkowego). 2. W przypadku kobiet wymagana jest zgoda na świadomą kontrolę urodzeń w czasie leczenia i do 5 miesięcy po zastosowaniu ostatniej dawki certolizumabu.
<p>Dawkowanie i sposób podawania</p>	<p>Zgodne z dawkowaniem określonym w Charakterystyce Produktu Leczniczego.</p> <p>U pacjentów z zapaleniem stawów obwodowych równocześnie z certolizumabem podaje się sulfasalazynę w dawce 3 g na dobę lub metotreksat w dawce 25 mg/tydzień. Jeżeli są przeciwwskazania do stosowania certolizumabu łącznie z lekiem modyfikującym przebieg choroby to certolizumab może być zastosowany w monoterapii.</p>
<p>Monitorowanie leczenia</p>	<p>MONITOROWANIE LECZENIA:</p> <p>W celu wykazania adekwatnej odpowiedzi na leczenia dokonuje się oceny skuteczności zastosowanego inhibitora TNF alfa po 12 tygodniach (+/- 14 dni) od rozpoczęcia leczenia.</p> <p>Kolejne wizyty monitorujące odbywają się co 12 tygodni (+/- 14 dni).</p> <p>W celu monitorowania leczenia wykonuje się następujące badania:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) morfologii krwi; 2) białko C-reaktywne; 3) odczyn Biernackiego (OB); 4) aminotransferaza asparaginianowa (AspAT); 5) aminotransferaza alaninowa (AIAT); <p>oraz pacjent wypełnia kwestionariusz BASDAI oraz lekarz oblicza wartości BASDAI albo ASDAS.</p> <p>Ponadto przeprowadza się:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) wywiad lekarski dotyczący efektów leczenia i możliwych działań niepożądanych; 2) badanie przedmiotowe lekarskie; 3) na podstawie oceny skuteczności i bezpieczeństwa podawanego leku (lekarz) podejmuje decyzję o kontynuowaniu lub wyłączeniu pacjenta z programu. <p>MONITOROWANIE PROGRAMU:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 2) uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia; 3) przekazywanie informacji sprawozdawczorozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.

<p>Kryteria zakończenia udziału w programie</p>	<p>Kryteria zakończenia udziału w programie:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Brak adekwatnej odpowiedzi na leczenie po pierwszych 12 tygodniach leczenia (+/- 14 dni) 2. Brak adekwatnej odpowiedzi na leczenie stwierdzony w trakcie wizyt monitorujących po dwóch kolejnych okresach 12 tygodniowych; 3. Mała aktywność choroby wyrażona wartością BASDAI < 3 lub ASDAS < 1,3, która utrzymuje się nieprzerwanie przez okres 6 miesięcy; 4. Działania niepożądane uniemożliwiające dalsze podawanie leku, takie jak: <ol style="list-style-type: none"> a. Reakcja alergiczna na lek; b. Zakażenie o ciężkim przebiegu; c. Nasilenie objawów niewydolności serca, płuc, nerek i wątroby; d. Pancytopenia i niedokrwistość plastyczna, e. Choroba nowotworowa; 5. Przeciwwskazania bezwzględne, o których mowa o opisie programu.
<p>Czas leczenia w programie</p>	<p>Czas leczenia w programie:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Pacjenci, u których wystąpiła adekwatna odpowiedź na leczenie są leczeni w ramach programu przez 18 miesięcy; 2. Wydłużenie czasu leczenia w programie możliwe jest jedynie po uzyskaniu indywidualnej zgody Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych. 3. Wydłużenie czasu leczenia jest możliwe wyłącznie u pacjentów, u których leczenie zostało wstrzymane w przeszłości i doszło u tych pacjentów do szybkiego nawrotu aktywnego zapalenia.
<p>Kryteria zmiany terapii na terapię innym lekiem biologicznym stosowanym w ramach programów lekowych</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. U pacjenta, u którego występuje adekwatna odpowiedź na leczenie nie dokonuje się zmiany terapii; 2. Zmiana terapii na inną możliwa jest tylko w następujących sytuacjach: <ol style="list-style-type: none"> 1) wystąpienia nadwrażliwości na aktywną cząsteczkę leku biologicznego lub substancje pomocnicze; 2) wystąpienia istotnych działań niepożądanych związanych z podaniem aktywnej cząsteczki leku biologicznego, których uniknięcie jest możliwe po podaniu innego inhibitora TNF alfa; 3) stwierdzenie innych, potwierdzonych badaniem pacjenta, przeciwwskazań do podawania aktywnej cząsteczki leku biologicznego; 4) braku lub utraty skuteczności po 12 tygodniach terapii pierwszym zastosowanym inhibitorem TNF; 5) w zakresie terapii ZZSK w ramach programów lekowych, nie jest możliwe zastosowanie więcej niż dwóch inhibitorów TNF alfa.
<p>Kryteria ponownego włączenia do programu</p>	<p>Pacjent, u którego zakończono leczenie w ramach programu i u którego w trakcie badania kontrolnego stwierdzono nawrót choroby spełniający kryteria udziału w programie jest włączony do leczenia w ramach programu, bez kwalifikacji.</p> <p>Pacjent jest włączony do ponownego leczenia lekiem, którego zastosowanie wywołało niski poziom aktywności choroby lub remisję.</p>

[Program lekowy uzgodniony]

W zestawieniu z obowiązującym programem lekowym „Leczenie inhibitorami TNF alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M 45)” dotyczącym leczenia aktywnej, ciężkiej postaci ZZSK inhibitorami TNF-alfa: adalimumabem, etanerceptem, golimumabem lub infliksymabem, proponowany program lekowy różni się – poza zakresem wskazań – kryteriami i zasadami kwalifikacji do programu, które są względniejsze dla pacjentów w programie wnioskowanym. M.in. do programu obowiązującego kwalifikuje się pacjentów z aktywną, ciężką postacią choroby, udokumentowaną podczas 2 wizyt lekarskich w odstępie przynajmniej **12 tygodni** (a nie **4 tygodni** jak w programie wnioskowanym), przy braku zmian leczenia w tym okresie.

W programie wnioskowanym choroba aktywna musi się utrzymywać:

1. przy dominujących objawach ze strony kręgosłupa mimo stosowania co najmniej dwóch niesteroidowych leków przeciwzapalnych stosowanych kolejno przez co najmniej **4 tygodnie** (podawanych w różnym czasie) w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez pacjenta dawce;
2. przy dominujących objawach ze strony stawów obwodowych mimo leczenia syntetycznymi, konwencjonalnymi lekami modyfikującymi przebieg choroby:
 - a. sulfasalazyna w dawce 2 g – 3 g na dobę lub maksymalnej tolerowanej dawce lub
 - b. metotreksat 25 mg/tydzień

-
- przez okres minimum 4 miesięcy
 - oraz po niepowodzeniu leczenia co najmniej jednym wstrzyknięciem dostawowym metylprednizolonu.
3. przy zapaleniu ścięgien pomimo stosowania co najmniej dwóch niesteroidowych leków przeciwzapalnych kolejno przez co najmniej **4 tygodnie** (podawanych w różnym czasie) w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez pacjenta dawce oraz więcej niż jednokrotnego miejscowego podania metylprednizolonu w postaci o przedłużonym działaniu.

W programie obowiązującym zaś wymagana jest niezadowalająca odpowiedź na co najmniej dwa tradycyjnie stosowane niesteroidowe leki przeciwzapalne, z których każdy zastosowany był w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez chorego dawce przez co najmniej **3 miesiące** w monoterapii. Aby wykazać, że odpowiedź na tradycyjnie stosowane leki jest niezadowalająca, należy udokumentować nieskuteczność leczenia objawów zajęcia kręgosłupa lub stawów obwodowych, lub przyczepów ścięgniastych.

Zasada stosowania co najmniej 2 NLPZ przez co najmniej 3 miesiące przed kwalifikacją do leczenia biologicznego jest zgodna z wytycznymi Zespołu Konsultanta Krajowego ds. Reumatologii z 2008 r. (także z wytycznymi Spanish Society of Rheumatology z 2010 r.). Zasada stosowania co najmniej 2 NLPZ przez co najmniej 4 tygodnie odpowiada zaś zasadom wyrażonym w wytycznych British Society for Rheumatology z 2005 r. (które podlegają aktualizacji) czy wytycznych Scottish Medicines Consortium z 2014 r., a przede wszystkim jest zgodna z aktualnymi rekomendacjami ASAS.

Program proponowany uszczegóławia zasady dokonywania oceny aktywności choroby przez drugiego lekarza. Ponadto, szczegółowiej opisany jest zakres badań wykonywanych w ramach monitorowania leczenia.

Nieco inaczej zdefiniowano adekwatną odpowiedź na leczenie:

- w programie wnioskowanym: zmniejszenie wartości BASDAI $\geq 50\%$ w stosunku do wartości sprzed leczenia jeżeli wyjściowy BASDAI był > 6 lub ≥ 2 jednostki (skala 0-10) jeżeli wyjściowy był ≤ 6 ;
- w programie obowiązującym: adekwatną odpowiedź definiuje się jako zmniejszenie wartości BASDAI przynajmniej o 50% w stosunku do wartości sprzed leczenia (lub o 2 jednostki) oraz zmniejszenie bólu kręgosłupa na skali VAS o co najmniej 2 cm.

Obecnie leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu zgodnie z kryteriami wyłączenia, natomiast w programie proponowanym u pacjentów, u których wystąpiła adekwatna odpowiedź na leczenie czas leczenia w programie wynosi 18 miesięcy, a wydłużenie jest możliwe tylko po uzyskaniu indywidualnej zgody.

Wskazane różnice powodują, że w przypadku objęcia refundacją certolizumabu pegol w zakresie zgodnym z ocenianym wnioskiem refundacyjnym zasady stosowania tego leku odbiegałyby od obowiązujących warunków stosowania leków biologicznych określonych dla komparatorów, tj. innych inhibitorów TNF alfa już refundowanych w ocenianym wskazaniu (ZZSK). Różnicowanie zasad stosowania inhibitorów TNF alfa nie znajduje merytorycznego uzasadnienia.

3. Ocena analizy klinicznej

3.1. Alternatywne technologie medyczne

3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

W dniach 29-30 grudnia 2014 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych i rekomendacji organizacji, towarzystw naukowych oraz zagranicznych agencji HTA, dotyczących standardów postępowania w leczeniu ZZSK i nr-axSpA (*Non-Radiographic Axial SpA*, spondyloartropatia osiowa bez zmian radiograficznych).

Przeszukano następujące źródła danych:

- bazy bibliograficzne MEDLINE (PubMed) i Embase (dostęp przez Ovid);
- bazę przeglądów systematycznych Cochrane;
- internetowe strony wybranych organizacji zajmujących się HTA i EBM:
 - National Institute for Health and Care Excellence, NICE [<http://www.nice.org.uk/>];

- National Health and Medical Research Council, NHMRC [<http://www.nhmrc.gov.au/>];
- Prescrire [<http://www.prescrire.org/>];
- Haute Autorite de Sante, HAS [<http://www.has-sante.fr/>];
- National Institute for Health Research, NIHR [<http://www.nihr.ac.uk/research/>];
- Agency for Healthcare Research and Quality - Department of Health and Human Services [<http://www.ahrq.gov/>];
- National Guideline Clearinghouse [<http://www.guideline.gov/>];
- New Zealand Guidelines Group [<http://www.nzgg.org.nz/>];
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network, SIGN [<http://www.sign.ac.uk/>];
- Institute for Clinical Systems Improvements [https://www.icsi.org/guidelines__more/];
- Alberta Health Services, AHS [<http://www.albertahealthservices.ca/>];
- National Institute for Health Research - Horizon Scanning Centre, NHSC [<http://www.hsc.nihr.ac.uk/>];
- internetowe strony wybranych organizacji i towarzystw zajmujących się problemami reumatologicznymi:
 - Stowarzyszenie Chorych na ZZSK i Osób ich Wspierających [<http://zzsk.org.pl/>];
 - Polskie Towarzystwo Reumatologiczne, PTR [<http://www.reumatologia.ptr.net.pl/>];
 - The European League Against Rheumatism, EULAR [www.eular.org/];
 - Spondylitis Association of America [<http://www.spondylitis.org/>];
 - Stowarzyszenie Reumatyków i ich Sympatyków [<http://reuma.idn.org.pl/>];
 - French Society for Rheumatology – Société Française de Rhumatologie, SFR [<http://sfr.larhumatologie.fr/>];
 - British Society for Rheumatology, BRS [<http://www.rheumatology.org.uk/>];
 - Spanish Society of Rheumatology – Sociedad Española de Reumatología, SER [<http://www.reumatologiaclinica.org/es/>];
 - American College of Rheumatology, ACR [<http://www.rheumatology.org/>].

W tabeli poniżej zawarto przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych krajowych i zagranicznych do stosowania w praktyce klinicznej w leczeniu pacjentów z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) oraz spondyloartropatią osiową bez zmian radiograficznych (nr-axSpA).

Tabela 12. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej w leczeniu chorych na ZZSK i/lub nr-axSpA

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Europa	ASAS-EULAR 2010	<p>Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)</p> <ul style="list-style-type: none"> – NLPZ, w tym koksyby, zaleca się jako leki pierwszego wyboru u chorych na ZZSK, u których występuje ból i sztywność. – U chorych z utrzymującą się aktywną chorobą z objawami podmiotowymi preferuje się ciągłe leczenie NLPZ. – Stosując NLPZ należy uwzględnić ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz powikłań ze strony przewodu pokarmowego i nerek. <p>Leki przeciwbólowe</p> <ul style="list-style-type: none"> – Zastosowanie leków przeciwbólowych, takich jak paracetamol i opioidy, można rozważyć u chorych z utrzymującym się bólem, gdy zalecane powyżej leczenie okazało się nieskuteczne, jest przeciwwskazane lub źle tolerowane. <p>Glikokortykosteroidy</p> <ul style="list-style-type: none"> – Można rozważyć miejscowe wstrzyknięcia glikokortykosteroidów do miejsc objętych procesem zapalnym w układzie mięśniowo-szkieletowym. – Nie ma danych przemawiających za ogólnoustrojowym stosowaniem glikokortykosteroidów w osiowej postaci choroby. <p>Leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby (LMPCh)</p> <ul style="list-style-type: none"> – Nie ma danych potwierdzających skuteczność przeciwreumatycznych LMPCh, w tym sulfasalazyny i metotreksatu, w leczeniu osiowej postaci choroby.

		<p>– U chorych z zapaleniem stawów obwodowych można rozważyć zastosowanie sulfasalazyny.</p> <p>Leczenie inhibitorami TNF</p> <p>– Leczenie inhibitorami TNF należy zastosować u chorych z dużą aktywnością choroby utrzymującą się pomimo konwencjonalnego leczenia zgodnie z zaleceniami ASAS.</p> <p>– Nie ma danych uzasadniających konieczność stosowania LMPCh przed inhibitorami TNF lub równocześnie z nimi u chorych na osiową postać choroby.</p> <p>– Nie ma danych potwierdzających różnice w skuteczności poszczególnych inhibitorów TNF w leczeniu objawów osiowych, stawowych i dotyczących przyczepów ścięgniastych, natomiast w przypadku NZJ należy uwzględnić różnice w skuteczności wobec objawów ze strony przewodu pokarmowego.</p> <p>– Zamiana jednego inhibitora TNF na inny może być korzystna, zwłaszcza u chorych, u których wystąpiła wtórna nieskuteczność.</p> <p>– Nie ma danych uzasadniających stosowanie w ZZSK innych leków biologicznych niż inhibitory TNF.</p>
Stany Zjednoczone	ACR 2015	Aktualnie American College of Rheumatology przygotowuje rekomendację dotyczącą leczenia spondyloartropatii osiowej. Zakończenie prac nad dokumentem planowane jest na początku 2015 r.
Wielka Brytania	NICE 2015	Aktualnie NICE przygotowuje rekomendację (łączy dokumenty TA143 ¹ i TA233 ²), dotyczącą stosowania adalimumabu, certolizumabu pegol, etanerceptu, golimumabu i infliksymabu w zeszywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa oraz w spondyloartropatii osiowej bez zmian radiologicznych. Zakończenie prac nad dokumentem planowane jest na lipiec 2015 r.
	NHSC 2011	NHSC rekomenduje certolizumab pegol jako drugą lub trzecią linię leczenia ZZSK po niepowodzeniu lub nietolerancji co najmniej 2 NLPZ.
	BSR 2005*	Zgodnie z rekomendacją British Society for Rheumatology z 2005 r. dotyczącą stosowania inhibitorów TNF- α u dorosłych chorych z ZZSK leczenie inhibitorami TNF- α może być właściwe, jeśli: <ul style="list-style-type: none"> • choroba spełnia zmodyfikowane kryteria nowojorskie; • ZZSK jest aktywne: BASDAI \geq 4 punkty oraz ból kręgosłupa wg skali VAS (ostatni tydzień) \geq 4 cm, oba warunki potwierdzone w odstępie co najmniej 4 tygodni bez zmian w leczeniu; • niepowodzenie leczenia konwencjonalnego z pomocą 2 lub więcej NLPZ przyjmowanych kolejno w maksymalnych dawkach przez 4 tygodnie. Leczenie należy przerwać, jeżeli pojawią się działania niepożądane, lub jeżeli po 3 miesiącach terapii nie uzyskuje się odpowiedzi na leczenie (wg określonych kryteriów).
Hiszpania	ESPOGUIA 2010	Zgodnie z zaleceniami ESPOGUIA (Spanish Society of Rheumatology) z 2010 r. pierwszą linię leczenia ZZSK powinny stanowić NLPZ . Jednak 25% pacjentów nie odpowiada na leczenie NLPZ (aby stwierdzić oporność, pacjent musi wcześniej być leczony minimum 2 różnymi lekami z tej grupy przez 3 miesiące). Jeżeli NLPZ są przeciwwskazane, istnieje możliwość podawania paracetamolu lub opiatów . Inhibitory COX-2 są alternatywą, jeżeli leczenie NLPZ jest niewskazane, należy jednak wziąć pod uwagę ich niepewny profil bezpieczeństwa. Dostawowe lub okołostawowe iniekcje glikokortykosteroidów (GKS) mogą być traktowane jako leczenie dodatkowe u wybranych pacjentów. Stosowanie glikokortykosteroidów systemowo jest zalecane tylko w wyjątkowych sytuacjach np. w poważnym stanie zapalnym. Spośród leków modyfikujących przebieg choroby (LMPCh) w obwodowej postaci ZZSK zalecana jest sulfasalazyna. Stosowanie innych LMPCh (metotreksat, leflunomid, azatiopryna, cyklofosfamid, sole złota) powinno być indywidualnie oceniane u pacjentów opornych na inne metody leczenia o udowodnionej skuteczności. Terapia biologiczna (inhibitory TNF-α) jest rekomendowana u pacjentów nieodpowiadających na leczenie NLPZ (minimum 2 różne leki z tej grupy podawane przez 3 miesiące i BASDAI \geq 4), LMPCh i miejscowe podawanie glikokortykosteroidów. Ponieważ nie ma wystarczających dowodów naukowych potwierdzających większą skuteczność kliniczną któregokolwiek z dostępnych anty-TNF, wybór terapii należy do lekarza. Zastosowanie infliksymabu, adalimumabu i etanerceptu jest rekomendowane u pacjentów z osiową postacią choroby. W indywidualnych przypadkach, nieodpowiadających na zastosowane metody leczenia można rozważyć zastosowanie talidomidu, pamidronatu, jeśli rozpoczęcie leczenia anty-TNF nie jest wskazane. Leczenie należy zmienić jeżeli po 3-4 miesiącach terapii nie uzyskuje się odpowiedzi na leczenie. Radiosynowektomię i leczenie chirurgiczne należy rozważyć u pacjentów z ciężkimi

		objawami ZZSK i/lub wynikającą z choroby niepełnosprawnością, którzy nie odpowiadają na zastosowane leczenie farmakologiczne.
Francja	SFR 2014	<p>Leczenie farmakologiczne standardowe</p> <ul style="list-style-type: none"> – NLPZ zaleca się jako leki pierwszego wyboru u chorych na spondyloartropatie (o ile nie ma przeciwwskazań) – w przypadku przeciwwskazań do stosowania NLPZ można rozważyć stosowanie glikokortykosteroidów (GKS) – u chorych z zapaleniem stawów obwodowych, którzy nie odpowiadają na leczenie NLPZ i GKS można rozważyć zastosowanie LMPCh <p>Leczenie biologiczne</p> <ul style="list-style-type: none"> – Leczenie inhibitorami TNF należy zastosować u chorych z axSpA po niepowodzeniu leczenia standardowego i u których BASDAI \geq 4 lub ASDAS \geq 2.1.
Polska	KK (Zespół Konsultanta Krajowego z dziedziny Reumatologii) 2008	<p>Leczenie farmakologiczne standardowe</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Lekami pierwszego rzutu w terapii ZZSK są niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ). U chorych ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia powikłań ze strony przewodu pokarmowego należy podawać nieselektywne NLPZ wraz z lekami blokującymi pompę protonową lub zastosować selektywny inhibitor COX-2 (koksyby). U niektórych chorych w celu zmniejszenia bólu, gdy NLPZ są nieskuteczne, przeciwwskazane lub źle tolerowane, do rozważenia pozostaje zastosowanie leków analgetycznych, takich jak paracetamol czy tramadol. 2. Glikokortykosteroidy (GKS) powinny być stosowane miejscowo w ostrym zapaleniu łączówki lub dostawowo w przypadku znacznego zapalenia w jednym lub dwóch stawach obwodowych, a także w okolicy bolesnych przyczepów więzadeł (entezopatii). Nie ma dowodów na skuteczność GKS w postaci doustnej lub pozajelitowej w zahamowaniu postępu zmian w kręgosłupie, a ich przewlekłe stosowanie może przyspieszyć rozwój zmian osteoporotycznych w kręgosłupie. 3. Leki modyfikujące przebieg choroby działają w bardzo ograniczonym zakresie. Dotychczas wykazano jedynie skuteczność sulfasalazyny u chorych na ZZSK z zajęciem stawów obwodowych. Nie ma udowodnionej skuteczności podawania metotreksatu (MTX), choć dotychczasowe próby kliniczne dotyczyły jego podawania w małych dawkach i obejmowały nieliczne grupy chorych. <p>Leczenie zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa blokerami TNF-α (leczenie biologiczne)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Do leczenia biologicznego kwalifikują się chorzy: <ul style="list-style-type: none"> • z ustalonym rozpoznaniem ZZSK wg zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich, • u których leczenie objawów chorobowych wynikających z zajęcia kręgosłupa lub stawów obwodowych, lub przyczepów ścięgniastych nie przyniosło rezultatów, • z utrzymującą się dużą aktywnością choroby i ryzykiem rozwoju jej ciężkiej postaci. <p>Przed zakwalifikowaniem pacjenta do leczenia biologicznego należy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wykazać nieskuteczność leczenia objawów zajęcia kręgosłupa lub stawów obwodowych, lub przyczepów ścięgniastych. – Leczenie objawowe polega na podawaniu przez przynajmniej 3 mies. co najmniej dwóch (nie podawanych w tym samym czasie) NLPZ w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez chorego dawce. – W przypadku objawów ze strony kręgosłupa nie jest wymagane stosowanie leków modyfikujących przed decyzją o rozpoczęciu podawania blokerów TNF-α. – Gdy pojawia się zapalenie stawów obwodowych, należy wykazać nieskuteczność leczniczą co najmniej dwóch dostawowych iniekcji glikokortykosteroidów (przy zajęciu kilku stawów obwodowych). – Jeżeli zajęte są stawy obwodowe, przy braku przeciwwskazań i dobrej tolerancji leku, należy najpierw zastosować sulfasalazynę w dawce do 3 g/dobę przez 4 mies. – We współistnieniu zmian w przyczepach ścięgniastych należy wykazać nieskuteczność przynajmniej 2 miejscowych iniekcji glikokortykosteroidów (o ile nie ma przeciwwskazań do takiego leczenia), z uwzględnieniem możliwości powikłania w postaci zerwania przyczepu ścięgna Achillesa. • Wykazać, iż utrzymuje się aktywne zapalenie w zakresie kręgosłupa. Powinny być wtedy spełnione przynajmniej dwa z trzech kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> – wartość BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) \geq4, – ból kręgosłupa na wizualnej skali 10 cm większy niż 4, – stężenie CRP we krwi $>$10 mg/l. <p>Powyższe warunki powinny wystąpić w ciągu 12 tyg. przy dwóch okresach przy stabilnym leczeniu.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wykazać w badaniu lekarskim utrzymujące się ograniczenie ruchomości

		<p>kręgosłupa w co najmniej dwóch kolejnych badaniach w odstępie miesięcznym, w przynajmniej jednym z poniższych testów:</p> <ul style="list-style-type: none">– nieprawidłowym teście Schobera,– rozszerzalności klatki piersiowej,– odległości potylicy-ściana. <p>• Przed rozpoczęciem leczenia należy u chorego określić stan funkcjonalny (wskaźnik BASFI; <i>Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index</i>) oraz dokonać wyliczenia wskaźnika BASMI (<i>Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index</i>) na podstawie pięciu klinicznych pomiarów: rotacji odcinka szyjnego, pomiaru odstępu tragus-ściana, zgięcia bocznego lędźwiowego, zmodyfikowanego testu Schobera oraz odległości międzykostkowej.</p> <p>Leczenie inhibitorami TNF-α jest szczególnie wskazane gdy:</p> <ul style="list-style-type: none">• choroba zaczęła się przed 16. rokiem życia,• występują powikłania narządowe, w tym wtórna amyloidoza potwierdzona badaniem biopsyjnym tkanki tłuszczowej,• występuje zajęcie narządu wzroku z częstymi zaostrzeniami,• stwierdza się zapalenie stawu biodrowego.
--	--	--

TA – *technology appraisal*, **EULAR** – Europejska Liga Antyreumatyczna (The European League Against Rheumatism), **LMPCh** – leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby, w tym na metotreksat, **NZJ** – nieswoiste zapalenie jelit.

* Obecnie trwają prace nad aktualizacją wytycznych British Society of Rheumatology (BSR).


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


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

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

Tabela 13. Przegląd interwencji stosowanych w leczeniu chorych na ZZSK oraz nr-axSpA w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych

Ekspert		Płk prof. dr hab. n. med. Witold Tlustochowicz – Konsultant Krajowy w dziedzinie reumatologii	[REDAKTOWANE]	Prof. dr hab. n. med. Maria Majdan – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie reumatologii	Dr n. med. Bogdan Batko – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie reumatologii
Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	ZZSK	Inflixymab – 100, adalimumab 650, etanercept – 750, golimumab – 100.	NLPZ, sulfasalazyna, inhibitory TNF (adalimumab, etanercept, golimumab, infliksymab).	<p>Postać osiowa – NLPZ – około 70% chorych leczonych chyba, że przeciwwskazania</p> <p>Postać obwodowa NLPZ 70%; metotreksat - 30%; sulfasalazyna 40%; leflunomid 5%; wstrzyknięcia dostawowe glikokortykosteroidów – 40%</p> <p>Leki biologiczne inhibitory TNF około 1% - szacunki własne</p>	<p>Lekami pierwszego rzutu w osiowej postaci ZZSK są niesteroidowe leki przeciwzapalne (95%), a w obwodowej: NLPZ, syntetyczne LMPCh [sulfasalazyna (80%), metotreksat (20%)] oraz GKS we wstrzyknięciach do stawów i przyczepów ścięgniastych.</p> <p>Inhibitory TNF alfa (obecnie refundowane w ramach programu lekowego: etanercept, adalimumab, golimumab, infliksymab (INF) i preparaty biopodobne INF).</p> <p>Zgodnie z protokołem Nr 70 z posiedzenia Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych w dniu 26 listopada 2014 roku w programach lekowych odnotowano 2187 pacjentów z ZZSK (w remisji – 386, status zwieszony – 143, zakończyło leczenie – 88).</p>
	nr-axSpA	Okolo 10% powyższych	Zarejestrowany jest w leczeniu – oprócz certolizumabu – adalimumab oraz etanercept.	Niesteroidowe leki przeciwzapalne – około 70% chorych	Lekami pierwszego rzutu w osiowej postaci SpA są niesteroidowe leki przeciwzapalne (95%), w przypadku braku efektu inhibitory TNF alfa.

Ekspert		Płk prof. dr hab. n. med. Witold Tlustochowicz – Konsultant Krajowy w dziedzinie reumatologii		Prof. dr hab. n. med. Maria Majdan – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie reumatologii	Dr n. med. Bogdan Batko – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie reumatologii
Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	ZZSK	Inne anty TNF – infliksymab, adalimumab, etanercept, golimumab	Będzie uzupełnieniem dotychczas podawanych inhibitorów TNF, a nie zastąpi, gdyż reakcja na dany lek jest bardzo indywidualna	Częściowo zostaną zastąpione inne inhibitory TNF dotychczas dostępne w leczeniu choroby oraz dostawowe i do przyczepów ścięgniastych wykrzyknienia glikokortykosteroidów	Jeśli certolizumab zostanie objęty refundacją może częściowo zastąpić stosowanie innych leków z grupy inhibitorów TNF alfa.
	nr-axSpA	Inne anty TNF j.w.	Do tej pory nie było finansowanego leczenia w ramach programu lekowego w tym wskazaniu.	Niesteroidowe leki przeciwzapalne – niewystarczająco skuteczne w wielu wypadkach	Certolizumab może częściowo zastąpić stosowanie innych leków z grupy inhibitorów TNF alfa pod warunkiem ich refundacji w ramach nowego programu leczenia aktywnej postaci ZZSK i nr-axSpA.
Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	ZZSK	W Polsce ceny leków są przedmiotem tajemnicy handlowej. W Anglii koszt leczenia każdym z leków wynosi około 9 tys. funtów za roczne leczenie jednego chorego. Wg publikowanych danych w <i>Annals Rheum Dis.</i> ceny leków w Polsce są o około 20-30% wyższe od angielskich.	Nie znam.	Niesteroidowe leki przeciwzapalne, wstrzyknięcia glikokortykosteroidów	Najtańszą opcją są NLPZ w osiowej postaci ZZSK, a w obwodowej NLPZ i sulfasalazyna. Długoterminowe stosowanie NLPZ wiąże się jednak z ryzykiem działań niepożądanych ze strony nerek, przewodu pokarmowego oraz układu sercowo-naczyniowego.
	nr-axSpA	-	Do tej pory nie było finansowanego leczenia.	Niesteroidowe leki przeciwzapalne, dostawowe i do przyczepów ścięgniastych wstrzyknięcia glikokortykosteroidów	Najtańszą opcją terapeutyczną są niesteroidowe leki przeciwzapalne.

Ekspert		Płk prof. dr hab. n. med. Witold Tlustochowicz – Konsultant Krajowy w dziedzinie reumatologii		Prof. dr hab. n. med. Maria Majdan – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie reumatologii	Dr n. med. Bogdan Batko – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie reumatologii
Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	ZZSK	Wszystkie leki anty TNF są równoważne. Wykazywane różnice są chwytem marketingowym.	Wszystkie inhibitory TNF są podobnie skuteczne, choć niekiedy powinny być niektóre z nich preferowane w zależności od takich czynników jak współistnienie <i>uveitis</i> , choroby Crohna czy zagrożenia infekcją swoistą. Nie było badań „head to head”.	NLPZ oraz inhibitory TNF	Leczenie choroby zależy od postaci klinicznej, aktywności choroby, stopnia zajęcia narządów wewnętrznych i chorób współistniejących. W przypadku niepowodzenia terapii pierwszoliniowej (NLPZ) postaci osiowej ZZSK wykazano skuteczność leków neutralizujących TNF alfa. Klasycznym lekiem modyfikującym przebieg choroby o udowodnionej skuteczności w postaci obwodowej choroby jest sulfasalazyna. Poszczególne preparaty z grupy inhibitorów TNF (etanercept, adalimumab, infliksymab, certolizumab i golimumab) mają porównywalną efektywność, choć brak jest bezpośrednich porównań (Furst i wsp.)
	nr-axSpA	-	Wszystkie trzy inhibitory TNF zarejestrowane w tym wskazaniu, nie było badań „head to head”.	NLPZ oraz inhibitory TNF	W przypadku niepowodzenia terapii pierwszoliniowej (NLPZ) postaci nr-axSpA najbardziej efektywne jest zastosowanie inhibitorów TNF alfa. Brak jest bezpośrednich porównań odnośnie poszczególnych preparatów anty-TNF.

<p>Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce</p>	<p>ZZSK</p>	<p>Leki anty TNF są umiejscowione w rekomendacjach ASAS dokładnie tak jak w programie lekowym. Opublikowane w br. zalecenia dotyczące strategii leczenia „do celu” (T2T) zostały ujęte w proponowanych przez mnie zmianach. Dyskusyjne jest postępowanie w przypadku uzyskania niskiej aktywności choroby – aktualnie brak jest zaleceń aby leczenie przerywać, zalecenia takie są dyskutowane w przypadku reumatoidalnego zapalenia stawów i wynikają z ograniczonego bezpieczeństwa leków biologicznych. Proponowane w programie przerwanie leczenia i powrót do niego w przypadku zaostrzenia nie był oceniany w tej chorobie, taka ewentualność dopuszczalna jest w reumatoidalnym zapaleniu stawów.</p>	<p>U wszystkich chorych należy wdrożyć właściwą terapię przynajmniej dwoma lekami z grupy NLPZ w ciągu 4 tygodni w maksymalnie rekomendowanej dawce o ile nie są przeciwwskazane i w postaci osiowej nie jest wymagane wcześniejsze podawanie leków modyfikujących; jeśli choroba jest wtedy nadaktywna przez okres dłuższy niż 4 tygodnie (BASDAI > 4; i jest pozytywna opinia eksperta) wtedy należy włączyć inhibitory TNF.</p>	<p>Rekomendacja – Smolen JS, Braun J, Dougados M, Emery P, Fitzgerald O, Helliwell P, Kavanaugh A, Kvien TK, Landewé R, Luger T, Mease P, Olivieri I, Reveille J, Ritchlin C, Rudwaleit M, Schoels M, Sieper J, Wit Md, Baraliakos X, Betteridge N, Burgos-Vargas R, Collantes-Estevez E, Deodhar A, Elewaut D, Gossec L, Jongkees M, Maccarone M, Redlich K, van den Bosch F, Wei JC, Winthrop K, van der Heijde D. Treating spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis, to target: recommendations of an international task force. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2014 Jan;73(1):6-16.</p>	<p>Zgodnie z rekomendacjami ASAS/EULAR 2010 wskazuje się leki z grupy inhibitorów TNF w terapii chorych z nieadekwatną odpowiedzią na leczenie konwencjonalne.</p>
	<p>nr-axSpA</p>				<p>Zgodnie z aktualnymi wytycznymi ASAS rekomendowane jest leczenie inhibitorem TNF alfa w przypadku niepowodzenia dwóch leków z grupy NLPZ stosowanych łącznie przez okres co najmniej 4 tygodni.</p>

[Źródło: stanowiska ekspertów]

3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Jako komparatory dla certolizumabu pegol w analizie wnioskodawcy wskazano inne inhibitory TNF-alfa: adalimumab, etanercept, infliksymab, golimumab (w leczeniu ZZSK) oraz adalimumab (w leczeniu nr-axSpA). Zestawienie informacji o wyborze komparatora, kluczowe argumenty, którymi wnioskodawca uzasadnił wybór, wraz z komentarzem Agencji przedstawia tabela poniżej.

Tabela 14. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK)		
adalimumab	„Wyboru komparatorów dokonano w oparciu o zidentyfikowane wytyczne kliniczne oraz rekomendacje Agencji Oceny Technologii Medycznych (pozytywna rekomendacja z dnia 16 lutego 2009 r. w sprawie finansowania etanerceptu, infliksymabu i adalimumabu w leczeniu zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa ze środków publicznych, w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia).” „Leczenie pacjentów z ZZSK inhibitorami TNF- α jest obecnie realizowane w Polsce w ramach programu lekowego B.36. Leczenie inhibitorami TNF- α świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M 45).” „Obecnie refundowane są w Polsce 4 technologie opcjonalne: adalimumab, etanercept, infliksymab, golimumab. Technologie te dostępne są w ramach refundacji leku w programach lekowych i są wydawane bezpłatnie.”	Wybór zasadny. Inhibitory TNF-alfa: adalimumab, etanercept, golimumab i infliksymab są zarejestrowane w rozważanym wskazaniu i refundowane w ramach programu lekowego „Leczenie inhibitorami TNF-alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK (ICD-10 M 45))”, a ich stosowanie stanowi aktualną praktykę kliniczną w Polsce (zgodnie z opiniami ekspertów, danymi literaturowymi oraz danymi NFZ).
infliksymab		
etanercept		
golimumab		
Spondyloartropatia osiowa bez zmian radiologicznych (nr-axSpA)		
adalimumab	„Ze względu na niedawne wprowadzenie nowych kryteriów oraz niewielką liczbę badań RCT w populacji pacjentów z nr-axSpA, dotychczas nie zostały opublikowane wytyczne leczenia dedykowane tej szczególnej grupie pacjentów. Autorzy wytycznych ASAS/EULAR z 2010 r. dotyczących leczenia ZZSK mają świadomość, że leczenie chorych na spondyloartropatię osiową bez zmian radiograficznych jest również bardzo ważnym zagadnieniem. Aktualnie NICE przygotowuje rekomendację dotyczące stosowania adalimumabu, infliksymabu, etanerceptu i golimumabu w zesztywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa oraz w spondyloartropatii osiowej bez zmian radiologicznych. Zakończenie prac nad dokumentem planowane jest na lipiec 2015 r.” „Dostępne dane z badań klinicznych z grupą kontrolną dostarczają dowodów, że we wczesnej fazie choroby inhibitory TNF- α są co najmniej tak samo skuteczne, a prawdopodobnie nawet skuteczniejsze, niż w ZZSK. Spośród dostępnych inhibitorów TNF- α rejestrację we wskazaniu leczenie spondyloartropatii osiowej bez zmian radiologicznych wskazujących na ZZSK posiada jedynie adalimumab, który będzie komparatorem dla certolizumabu pegol w niniejszej analizie.”	Spośród dostępnych inhibitorów TNF-alfa rejestrację we wskazaniu leczenie spondyloartropatii osiowej bez zmian radiologicznych wskazujących na ZZSK posiada nie tylko adalimumab lecz również - od lipca 2014 r. - etanercept, nie są to jednak opcje terapeutyczne refundowane w tym wskazaniu. W przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej certolizumab pegol stałby się pierwszą refundowaną terapią dostępną w nr-axSpA.

3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

Autorzy analizy klinicznej wnioskodawcy przeprowadzili wyszukiwanie w zakresie danych pierwotnych, przeglądów systematycznych i metaanaliz w następujących bazach danych:

- MEDLINE (PubMed)
- EMBASE (ELSEVIER)
- The Cochrane Library.

Przeszukano także następujące systemy baz danych pod kątem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA), przeglądów systematycznych i metaanaliz:

- Center for Reviews and Dissemination
- strony internetowe agencji zrzeszonych w INAHTA (*The International Network of Agencies for Health Technology Assessment in Health*).

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- referencji odnalezionych doniesień pierwotnych,
- wyszukiwarek internetowych,
- rejestrów badań klinicznych w bazie danych <http://www.clinicaltrials.gov/>.

W trakcie przeszukiwania nie stosowano filtrów językowych oraz nie ograniczono przedziału czasowego. Data ostatniej aktualizacji przeszukiwania baz danych: 29.10.2013 r.

Dodatkowo w dniu 03.02.2014 r. wykonano ponowne przeszukiwanie baz danych MEDLINE, Embase i The Cochrane Library nie odnajdując dodatkowych publikacji spełniających kryteria włączenia do opracowania.

W toku przeszukiwania baz danych 975 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenione pod względem zgodności z tematem opracowania. Następnie po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy oraz po eliminacji powtórzeń, 74 pełne teksty zostały poddane szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z niniejszej analizy. Spośród tych prac do analizy włączono 53 opracowań pierwotnych, które dotyczyły 17 kontrolowanych badań klinicznych z randomizacją. Nie zidentyfikowano jednak żadnych opracowań wtórnych oceniających zastosowanie certolizumabu pegol w leczeniu zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa lub spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK, które:

- spełniały kryteria przeglądu systematycznego,
- oceniały skuteczność i bezpieczeństwo certolizumabu pegol w wyżej wymienionych wskazaniach,
- zawierały informację na temat analizowania danych przez co najmniej 2 autorów (w celu zminimalizowania ryzyka popełnienia błędu),
- zawierały dane uzyskane w wyniku przeszukiwania co najmniej dwóch istotnych baz danych (w celu zminimalizowania ryzyka pominięcia/niezidentyfikowania istotnych publikacji lub selektywnego raportowania doniesień).

W celu weryfikacji przedstawionych przez wnioskodawcę wyników przeglądu, w dniach 11-12 grudnia 2014 r., w AOTMiT przeprowadzono wyszukiwanie aktualizujące i kontrolne dowodów wtórnych, dotyczących leczenia ZZSK oraz spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych certolizumabem pegol. W jego wyniku zidentyfikowano 1 publikację potencjalnie spełniającą kryteria włączenia: **Migliore 2014**, która była jednak niedostępna w medycznych bazach danych w postaci pełnego tekstu. Złożone przez analityków AOTMiT zapytanie do autora nie przyniosło efektu na dzień złożenia niniejszej analizy.

3.3. *Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy*

3.3.1. *Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy*

3.3.1.1. *Strategia wyszukiwania*

W celu zidentyfikowania badań pierwotnych służących ocenie skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa stosowania certolizumabu pegol wśród dorosłych pacjentów z rozpoznaniem ciężkiej, czynnej postaci zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) lub ciężkiej postaci spondyloartropatii osiowej bez zmian radiologicznych (nr-axSpA), autorzy AKL wnioskodawcy przeprowadzili wyszukiwanie następujących baz danych pod kątem badań pierwotnych (oraz badań wtórnych) dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego:

- MEDLINE (via PubMed),
- EMBASE (via Elsevier),
- The Cochrane Library.

Następujące bazy danych przeszukiwano pod kątem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznych (raportów HTA), przeglądów systematycznych i metaanaliz:

- *Center for Reviews and Dissemination* w Yorku,
- strony internetowe agencji oceny technologii medycznych zrzeszonych w INAHTA (*The International Network of Agencies for Health Technology Assessment in Health*).

Przeszukano również:

- referencje odnalezionych doniesień pierwotnych,
- rejestry badań klinicznych w bazie danych <http://www.clinicaltrials.gov/>,
- wyszukiwarki internetowe.

W czasie przeszukiwania nie stosowano filtrów językowych oraz nie ograniczono przedziału czasowego. Ostatnią aktualizację przeszukiwania przeprowadzono 29 października 2013 r. Dodatkowo w dniu 3 lutego 2014 r. wykonano ponowne przeszukiwanie baz Medline, Embase i The Cochrane Library.

Selekcja abstraktów prowadzona była przez dwie osoby. W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane pełne teksty artykułów były oceniane pod kątem spełnienia kryteriów kwalifikacji do analizy klinicznej (patrz tabele 15 i 16 poniżej).

W dniu 16.12.2014 r. analitycy AOTM przeprowadzili wyszukiwanie kontrolne. W jego wyniku nie zidentyfikowano nowych publikacji, które zgodnie z założeniami wnioskodawcy powinny byłyby zostać uwzględnione w analizie.

3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

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

Tabela 15. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy dla wskazania ZZSK

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	- dorośli pacjenci (wiek \geq 18 lat) z rozpoznaniem ciężkiej, czynnej postaci zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa wg kryteriów nowojorskich	- pacjenci niespełniający kryteriów nowojorskich dla rozpoznania ZZSK, - pacjenci z zapaleniem przyczepów ścięgniastych jako jedynym objawem spondyloartropatii, - pacjenci poniżej 18 roku życia.	Populacja włączana do przeglądu systematycznego wnioskodawcy jest szersza niż wnioskowana, tj. określona treścią uzgodnionego programu lekowego „Leczenie certolizumabem pacjentów z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) oraz spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD10: M45, M46.8)”, zwłaszcza w zakresie wymaganej programem konieczności wcześniejszego przyjmowania \geq 2 NLPZ albo konwencjonalnych LMPCh (sulfasalazyna lub metotreksat) po niepowodzeniu leczenia co najmniej jednym wstrzyknięciem dostawowym metyloprednizolonu.
Interwencja	- certolizumab pegol w dawce 200 mg co 2 tygodnie lub 400 mg co 4 tygodnie	- certolizumab pegol w dawce innej niż wnioskowana	Brak uwag.
Komparatory	- adalimumab, - golimumab, - etanercept, - infliksymab, - placebo (komparator na potrzeby porównania)	- częstość dawkowania lub dawka niezgodna z obowiązującym programem lekowym lub ChPL	

	pośredniego).		
Punkty końcowe	<p>- skuteczność oceniana jako wpływ na:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ból i inne objawy choroby, • aktywność choroby, • progresję choroby, • funkcjonowanie pacjentów, <p>- jakość życia,</p> <p>- bezpieczeństwo leczenia oceniane jako wpływ na:</p> <ul style="list-style-type: none"> • częstość zdarzeń niepożądanych, • częstość przerywania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych. <p>W szczególności oceniono wpływ na następujące punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> - odpowiedź na leczenie wg kryteriów ASAS, - uzyskanie remisji wg kryteriów ASAS, - następujące skale oceny choroby: BASMI, BASDAI, BASFI. 	-	
Typ badań	<p>- prospektywne, kontrolowane (otwarte lub z pojedynczą, bądź podwójnie ślepią próbą) badania kliniczne z randomizacją,</p> <p>- horyzont czasowy obserwacji nie mógł być krótszy niż 12 tygodni w przypadku certolizumabu pegol, adalimumabu, etanerceptu i golimumabu oraz 6 tygodni w przypadku infliksymabu ze względu na zdefiniowany w charakterystykach produktów leczniczych czas potrzebny do uzyskania odpowiedzi na leczenie.</p>	<p>- badania retrospektywne, nierandomizowane, niekontrolowane;</p> <p>- badania na zdrowych ochotnikach lub w populacji pacjentów z innym wskazaniem,</p> <p>- horyzont czasowy obserwacji <12 tygodni w przypadku certolizumabu pegol, adalimumabu, etanerceptu i golimumabu oraz <6 tygodni w przypadku infliksymabu.</p>	Brak uwag.
Stan publikacji		- badania nieopublikowane w formie pełnego tekstu, dostępne jedynie jako abstrakt konferencyjny.	

Tabela 16. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy dla wskazania nr-axSpA

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
----------	--------------------	----------------------	--------------------

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	- dorośli pacjenci (wiek \geq 18 lat) z rozpoznaniem ciężkiej postaci spondyloartropatii osiowej bez zmian radiologicznych charakterystycznych dla ZZSK wg kryteriów ASAS	- pacjenci niespełniający kryteriów ASAS dla spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych, - pacjenci z zapaleniem przyczepów ścięgnistych jako jedynym objawem spondyloartropatii, - pacjenci poniżej 18 roku życia.	Populacja włączana do przeglądu systematycznego wnioskodawcy jest szersza niż wnioskowana, tj. określona treścią uzgodnionego programu lekowego „Leczenie certolizumabem pacjentów z ciężką, aktywną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) oraz spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD10: M45, M46.8)”, np. w zakresie przebiegu wcześniejszego leczenia, konieczności wykazania zmian w obrazie rezonansu magnetycznego (RM) łącznie lub nie z obecnością antygenu HLA-B27.
Interwencja	- certolizumab pegol w dawce 200 mg co 2 tygodnie lub 400 mg co 4 tygodnie	- certolizumab pegol w dawce innej niż wnioskowana	Brak uwag.
Komparatory	- adalimumab, - placebo (komparator na potrzeby porównania pośredniego).	- częstość dawkowania lub dawka niezgodna z obowiązującym programem lekowym lub ChPL.	Zarejestrowany w tym wskazaniu obok adalimumabu jest również etanercept, jednak zarówno etanercept jak i adalimumab nie są refundowane w nr-axSpA, a zatem certolizumab pegol byłby pierwszą dostępną opcją terapeutyczną w tym wskazaniu finansowaną ze środków publicznych.
Punkty końcowe	- skuteczność oceniana jako wpływ na: •ból i inne objawy choroby, •aktywność choroby, •progresję choroby, •funkcjonowanie pacjentów, - jakość życia, bezpieczeństwo leczenia oceniane jako wpływ na: •częstość zdarzeń niepożądanych, •częstość przerywania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych. W szczególności oceniono wpływ na następujące punkty końcowe: - odpowiedź na leczenie wg kryteriów ASAS, - uzyskanie remisji wg kryteriów ASAS, - następujące skale oceny choroby: BASMI, BASDAI, BASFI.	-	Brak uwag.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Typ badań	- prospektywne, kontrolowane (otwarte lub z pojedynczą, bądź podwójnie ślełą próbą) badania kliniczne z randomizacją, - horyzont czasowy obserwacji nie mógł być krótszy niż 12 tygodni (w przypadku certolizumabu pegol i adalimumabu).	- badania retrospektywne, nierandomizowane, niekontrolowane; - badania na zdrowych ochotnikach lub w populacji pacjentów z innym wskazaniem, - horyzont czasowy obserwacji <12 tygodni w przypadku certolizumabu pegol i adalimumabu.	
Stan publikacji		- badania nieopublikowane w formie pełnego tekstu, dostępne jedynie jako abstrakt konferencyjny.	

Ocenił poddano jedynie prace opublikowane w językach: angielskim, polskim, francuskim i niemieckim.

3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania baz danych (opisanego w Rozdz. 3.3.1.1.) autorzy AKL wnioskodawcy zidentyfikowali 975 artykułów i abstraktów, z czego (po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy oraz po eliminacji powtórzeń) do analizy pełnotekstowej włączono 74 prace, a spośród nich (po szczegółowej analizie pod kątem spełnienia kryteriów włączenia i wykluczenia) ostatecznie do analizy klinicznej włączono 53 opracowania pierwotne, dotyczące 17 kontrolowanych badań klinicznych z randomizacją, a mianowicie:

I. w odniesieniu do populacji z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa:

- 1 RCT (1 publikacja) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo certolizumabu pegol (badanie RAPID-axSpA),
- 1 RCT (1 publikacja) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo golimumabu (badanie GO-RAISE),
- 4 RCT (16 publikacji) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo adalimumabu (badania ATLAS, M03-606, Huang 2013, Hu 2012),
- 6 RCT (15 publikacji) oceniających skuteczność i bezpieczeństwo etanerceptu (badania van der Heijde 2006, Calin 2004, Davis 2003, Gorman 2002, Barkham 2010, SPINE),
- 3 RCT (11 publikacji) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo infliksymabu (badania ASSERT, Braun 2002, Marzo-Ortega 2005),

II. w odniesieniu do populacji chorych ze spondyloartropatią osiową bez zmian radiologicznych charakterystycznych dla ZZSK:

- 1 RCT (1 publikacja) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo certolizumabu pegol,
- 2 RCT (2 publikacje) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo adalimumabu (badania Haibel 2008, ABILITY-1)

wszystkie w odniesieniu do placebo.

W badaniu dotyczącym leku wnioskowanego – RAPID-axSpA – uczestniczyli dorośli pacjenci (N= 325 [w tym ZZSK=178, nr-axSpA=147]) z zdiagnozowaną spondyloartropatią osiową wg kryteriów ASAS oraz chorobą aktywną, rozumianą jako BASDAI \geq 4 oraz ból kręgosłupa \geq 4 w skali numerycznej. Aby zrekrutować zbilansowaną liczbę pacjentów z ZZSK oraz nr-axSpA założono, że co najmniej 50% pacjentów musi spełniać zmodyfikowane kryteria nowojorskie obok kryteriów ASAS. W przypadku pacjentów niespełniających kryteriów nowojorskich ze względu na brak zmian radiograficznych w stawach krzyżowo-biodrowych widocznych na zdjęciach RTG, \geq 50% zrekrutowano na podstawie zmian wykazanych w badaniu rezonansu magnetycznego; pozostali zostali włączeni na podstawie obecności antygeny HLA-B27, przy spełnieniu 2 innych klinicznych kryteriów ASAS. Do badania kwalifikowali się pacjenci z nieadekwatną odpowiedzią lub nietolerancją \geq 1 NLPZ stosowanego w najwyższej tolerowanej dawce podczas \geq 30 dni ciągłej terapii lub nieadekwatną odpowiedzią lub nietolerancją \geq 2 NLPZ stosowanych każdy w ciągu \geq 2 tygodni. Zgodnie z protokołem badania \leq 40% pacjentów mogło stosować inhibitor TNFalfa > 3 miesięcy przed rozpoczęciem badania (> 28 dni w przypadku etanerceptu) jeżeli zakończenie leczenia nastąpiło z przyczyn innych niż nieskuteczność terapii.

Tak zdefiniowana populacja badana jest szersza niż wnioskowana, gdyż zgodnie z wnioskowanym programem lekowym wymaga się aktywnej i ciężkiej postaci choroby, która musi być udokumentowana dwukrotnie w odstępie co najmniej 4 tygodni:

1. przy dominujących objawach ze strony kręgosłupa mimo stosowania co najmniej dwóch niesteroidowych leków przeciwzapalnych stosowanych kolejno przez co najmniej 4 tygodnie (podawanych w różnym czasie) w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez pacjenta dawce;
2. przy dominujących objawach ze strony stawów obwodowych mimo leczenia syntetycznymi, konwencjonalnymi lekami modyfikującymi przebieg choroby:

- a) sulfasalazyna w dawce 2 g – 3 g na dobę lub maksymalnej tolerowanej lub

- b) metotreksat 25 mg/tydzień

- przez okres minimum 4 miesięcy

oraz po niepowodzeniu leczenia co najmniej jednym wstrzyknięciem dostawowym metylprednizolonu.

3. przy zapaleniu ścięgien pomimo stosowania co najmniej dwóch niesteroidowych leków przeciwzapalnych kolejno przez co najmniej 4 tygodnie (podawanych w różnym czasie) w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez pacjenta dawce oraz więcej niż jednokrotnego miejscowego podania metylprednizolonu w postaci o przedłużonym działaniu.

Średnia wieku w badaniu wynosiła 39,6 lat, a mężczyźni stanowili 61,5% populacji. Aż 87,7% badanych w trakcie badania przyjmowało dodatkowo NLPZ, 30,7% LMPCh (dodatkowe leki przyjmowała zrównoważona liczba pacjentów w grupie technologii wnioskowanej oraz placebo, jedynie co do LMPCh nieco częściej były przyjmowane w grupie kontrolnej). Wcześniej leczonych lekami z grupy anti-TNFalfa było 16% uczestników (udział pacjentów przeleczonych był wyższy w grupie placebo niż technologii wnioskowanej).

W badaniu GO-RAISE dla golimumabu uczestniczyło 356 pacjentów z rozpoznaniem ZZSK wg kryteriów nowojorskich oraz chorobą aktywną, przy niewystarczającej odpowiedzi na leczenie LMPCh lub NLPZ (pacjenci leczeni z zastosowaniem NLPZ musieli stosować terapię ciągłą najwyższą tolerowaną dawką przez przynajmniej 3 miesiące, chyba że nie byli w stanie przyjąć pełnego 3 miesięcznego cyklu leczenia ze względu na nietolerancję, toksyczność lub przeciwwskazania).

Średni wiek pacjentów przyjmujących golimumab 50 mg wynosił 38 lat, w 73,9% byli to mężczyźni. 89,9% chorych przyjmowało NLPZ, prawie połowa pacjentów przyjmowała LMPCh, przed wszystkim sulfasalazynę (23,9%) lub metotreksat (21%), oraz 18,8% pacjentów przyjmowało kortykosteroidy.

Badania dla adalimumabu w populacji ZZSK (ATLAS, M03-606, Huang 2013, Hu 2012) różniły się liczebnością populacji (od N=46 w badaniu Hu 2012 do N=344 w badaniu Huang 2013). W badaniach Hu 2012 oraz Huang 2013 uczestniczyli młodszy pacjenci (średnia wieku ok. 27-30 lat), niż w badaniach ATLAS oraz M03-606 (średnia wieku ok. 40 lat). Wśród uczestników przeważali mężczyźni, zwłaszcza w badaniu Hu 2012 gdzie stanowili powyżej 90% badanych. Pacjenci uczestniczący w badaniach musieli wykazać niewystarczającą odpowiedź lub nietolerancję na ≥ 1 NLPZ lub ≥ 1 NLPZ/LMPCh (ATLAS, M03-606). W badaniach Hu 2012 oraz M03-606 nie podano danych na temat odsetka pacjentów przyjmujących dodatkowe leczenie w trakcie badania. Zbliżona liczba pacjentów przyjmowała NLPZ w badaniach ATLAS oraz Huang 2013 (ok. 79%), ale występowały różnice w zakresie przyjmowania LMPCh – w badaniu Huang 2013 LMPCh przyjmowało 60,9% pacjentów w grupie placebo oraz 58,5% pacjentów w grupie adalimumabu, a w badaniu ATLAS było to odpowiednio 20,6% oraz 19,2%.

Badania dla etanerceptu (van der Heijde 2006, Calin 2004, Davis 2003, Gorman 2002, Barkham 2010, SPINE) były zróżnicowane pod względem kryteriów kwalifikacji do badań (w zakresie oceny stopnia aktywności choroby). Liczebność populacji wynosiła od 40 pacjentów w badaniach Gorman 2002 oraz Barkham 2010 do 356 w badaniu van der Heijde 2006. W badaniach uczestniczyli pacjenci w zbliżonym wieku (najstarsi w badaniu SPINE, przez co też badanie SPINE wyróżnia się uczestnictwem pacjentów z najdłuższym okresem trwania choroby), zdecydowanie dominowali mężczyźni. Z zasady dozwolone było kontynuowanie dotychczasowego leczenia, jeżeli dawkowanie pozostawało stałe. W badaniach SPINE oraz Barkham 2010 nie podano informacji na temat odsetka pacjentów przyjmujących poszczególne dodatkowe leki. Zdecydowanie najczęściej pacjenci przyjmowali NLPZ, odsetki były zbliżone w grupie badanej i kontrolnej w poszczególnych badaniach, różnica zarysowała się jedynie w badaniu Gorman 202, gdzie NLPZ przyjmowało 95% pacjentów w grupie placebo i 80% pacjentów w grupie etanerceptu, ale było to badanie o niskiej liczebności populacji. Z większości badań wykluczani byli pacjenci, którzy przyjmowali wcześniej anti-TNFalfa.

W badaniach dla infliksymabu (ASSERT, Braun 2002, Marzo-Ortega 2005) uczestniczyło od 42 (Marzo-Ortega 2005) do 279 pacjentów (ASSERT). Byli to pacjenci w zbliżonym wieku, w większości mężczyźni. Badanie Marzo-Ortega 2005 (aktywna postać choroby, rozumiana jako ból pleców ≥ 3 cm wg

VAS oraz CRP > 10 mg/l) nieco odbiega kryteriami kwalifikacji od dwóch pozostałych badań (BASDAI \geq 4 oraz ból kręgosłupa w skali VAS \geq 4). Dozwolone było kontynuowanie dodatkowej terapii NLPZ, ale już nie LMPCh (w badaniach ASSERT oraz Braun 2002). Dane na temat odsetka pacjentów przyjmujących dodatkową terapię dostępne są tylko dla badania Marzo-Ortega 2005 (89% pacjentów w grupie interwencji [infliksymab+metotreksat] oraz 86% w grupie kontrolnej [placebo+metotreksat] przyjmowało NLPZ, kortykosteroidy odpowiednio 18% i 25%, a LMPCh 36% i 21%).

Odnosnie populacji chorych ze spondyloartropatią osiową bez zmian radiologicznych charakterystycznych dla ZZSK do analizy włączono dwa badania dla adalimumabu (Haibel 2008, ABILITY-1). Liczba pacjentów w badaniu Haibel 2008 wynosiła 46, a w badaniu ABILITY-1 185 chorych. W badaniach uczestniczyły osoby w podobnym wieku, w większości kobiety (w badaniu ABILITY-1 uczestniczyło 57% kobiet w grupie placebo i 52% w grupie adalimumabu, a w badaniu Haibel 2008 odpowiednio 50% i 59%⁶). Badania różniły się nieco w zakresie kryteriów kwalifikacji oraz zasad przyjmowania dodatkowej terapii (rodzaje leków, zasady ich przyjmowania co do czasu i dawki). Odsetek pacjentów przyjmujących dodatkową terapię wskazano tylko w badaniu ABILITY-1 (79% pacjentów przyjmowało NLPZ w grupie badanej i kontrolnej, a LMPCh odpowiednio 19% i 17%).

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

⁶ Wnioskodawca błędnie przypisał te odsetki dla mężczyzn.

Tabela 17. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
Badania dla certolizumabu pegol w populacji ZZSK oraz nr-axSpA				
<p>RAPID-axSpA</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> UCB Pharma</p>	<p>Rodzaj badania: międzynarodowe, randomizowane badanie kliniczne III fazy przeprowadzone w układzie grup równoległych, kontrolowane placebo;</p> <p>Opis metody randomizacji: randomizacja 1:1:1, przeprowadzona za pomocą interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej (IXRS);</p> <p>Zaślepienie: tak, podwójne;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: CZP 200 mg: 6 pacjentów przerwało badanie (zdarzenia niepożądane (2), wycofanie zgody (2), utrata z obserwacji (2)); CZP 400 mg: 9 pacjentów przerwało badanie (zdarzenia niepożądane (3), brak skuteczności (3), naruszenie protokołu (1), wycofanie zgody (1), utrata z obserwacji (1)); PLC: 12 pacjentów przerwało badanie (zdarzenia niepożądane (2), brak skuteczności (2), naruszenie protokołu (6), wycofanie zgody (1), utrata z obserwacji (1));</p> <p>Skala Jadad: 3/5;</p> <p>Klasyfikacja AOTM: IIa;</p> <p>Wieloośrodkowe, liczba ośrodków: Tak, 83 ośrodki badawcze w Europie, Ameryce Północnej i Ameryce Łacińskiej;</p> <p>Okres leczenia: 24 tygodnie;</p> <p>Typ analizy: ITT (skuteczność), mITT – pacjenci, którzy przyjęli przynajmniej 1 dawkę leku, ≤ 70 dni po ostatniej dawce (bezpieczeństwo);</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i>.</p>	<p>CZP (certolizumab pegol) w dawce 200 mg podskórnym co 2 tygodnie (Q2W); vs. CZP (certolizumab pegol) w dawce 400 mg podskórnym co 4 tygodnie (Q4W); vs. PLC (placebo);</p> <p>Wszyscy pacjenci leczeni certolizumabem pegol rozpoczęli leczenie od dawki początkowej (loading dose) 400 mg w tygodniu 0, 2, 4, po czym lek podawano w ustalonych schematach (jak wyżej). Pacjenci z grupy placebo, którzy nie osiągnęli 20% poprawy wg ASAS w 14 oraz 16 tygodniu leczenia byli obowiązkowo randomizowani do aktywnego leczenia. Na skutek tej zasady (mandatory escape) 27 pacjentów zrandomizowano do CZP 200 mg Q2W, a 29 pacjentów do CZP 400 mg Q4W; pacjenci ci przyjmowali dawkę początkową 400 mg CZP w tygodniu 16, 18 i 20.</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat, przewlekły ból płaców ≥ 3 miesiące, spełnienie kryteriów ASAS dla axSpA, aktywna postać choroby, rozumiana jako BASDAI ≥ 4 oraz ból kręgosłupa ≥ 4 w skali NRS, poziom CRP ≥ 7,9 mg/L i/lub zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych w obrazie MRI zgodnie z definicją ASAS/OMERACT, nieadekwatna odpowiedź lub nietolerancja ≥ 1 NLPZ stosowanego w najwyższej tolerowanej dawce podczas ≥ 30 dni ciągłej terapii lub nieadekwatna odpowiedź lub nietolerancja ≥ 2 NLPZ stosowanych każdy w ciągu ≥ 2 tygodni. <p>Zgodnie z protokołem badania ≤ 40% pacjentów mogło stosować inhibitor TNFalfa > 3 miesiące przed rozpoczęciem badania (> 28 dni w przypadku etanerceptu) jeżeli zakończenie leczenia nastąpiło z przyczyn innych niż nieskuteczność terapii.</p> <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> przewlekła lub nawracająca infekcja w wywiadzie, ciężka lub zagrażająca życiu infekcja < 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania, aktywna choroba lub wysokie ryzyko gruźlicy, zapalenie wątroby typu B/C, HIV, pacjenci wcześniej przyjmujący CZP lub > 2 leki biologiczne (> 1 inhibitor TNFalfa) lub u których stwierdzono 	<p>Pierwszorzędowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> odpowiedź na leczenie wg ASAS w 12. tygodniu badania definiowana jako poprawa o ≥ 20% i o ≥ 1 jednostkę na numerycznej skali NRS (0-10) w ≥ 3 z następujących aspektów: Patient's Global Assessment of Disease Activity (PTGADA), ocena bólu, funkcjonowanie wg BASFI, zapalenie rozumiane jako pytanie 5 i 6 w skali BASDAI, oraz brak pogorszenia (pogorszenie o ≥ 20% lub o 1 na skali NRS). <p>Drugorzędowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> ASAS20 w 24. tygodniu, zmiana w stosunku do wartości początkowej wyniku w skali BASFI, BASDAI oraz BASMI w tygodniu 12. i 24., ASAS40 (poprawa w domenach ASAS o ≥ 40% bez pogorszenia), ASAS5/6 (poprawa o ≥ 20% w 5 z 6 domen ASAS, w tym w CRP i ruchomości kręgosłupa), częściowa remisja ASAS (≤ 2 NRS we wszystkich 4 domenach), BASDAI50.

			<p>nieskuteczność leczenia po zastosowaniu inhibitora TNFalfa,</p> <ul style="list-style-type: none"> całkowite zeszywnienie kręgosłupa. <p><u>Liczebność grup (ITT):</u> N= 325 (w tym ZZSK=178, nr-axSpA=147) n= 111 (CZP 200 mg) n= 107 (CZP 400 mg) n= 107 (PLC)</p>	
Badania dla golimumabu w populacji ZZSK				
<p>GO-RAISE</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Centocor Research and Development, Inc. oraz the Schering-Plough Research Institute, Inc.</p>	<p>Rodzaj badania: międzynarodowe, randomizowane badanie kliniczne III fazy przeprowadzone w układzie grup równoległych, kontrolowane placebo;</p> <p>Opis metody randomizacji: randomizacja 1.8:1.8:1, przeprowadzona za pomocą interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej (IVRS);</p> <p>Zaślepienie: tak, podwójne;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: Golimumab 50 mg: 10 pacjentów przerwało badanie (zdarzenia niepożądane (4), brak skuteczności (1), utrata z obserwacji (2), inne (3)); golimumab 100 mg: 6 pacjentów przerwało badanie (zdarzenia niepożądane (4), inne (2)); PLC: 2 pacjentów przerwało badanie (zdarzenia niepożądane (1), brak skuteczności (1));</p> <p>Skala Jadad: 5/5;</p> <p>Klasyfikacja AOTM: IIa;</p> <p>Wieloośrodkowe, liczba ośrodków: Tak, 57 ośrodków badawczych w Stanach Zjednoczonych, Kanadzie, Europie i Azji;</p> <p>Okres leczenia: 24 tygodnie;</p> <p>Typ analizy: ITT;</p> <p>Podejście do testowania hipotezy:</p>	<p>Golimumab w dawce 50 mg podskórnice co 4 tygodnie; vs. Golimumab w dawce 100 mg podskórnice co 4 tygodnie; vs. PLC (placebo);</p> <p>Pacjenci, którzy nie osiągnęli 20% poprawy wg ASAS w 16 tygodniu terapii zmieniali leczenie (early escape): pacjenci z grupy placebo otrzymywali golimumab w dawce 50 mg (41 pacjentów), pacjentom z grupy golimumabu 50 mg zwiększano dawkę do 100 mg (25 pacjentów), a pacjenci z grupy golimumabu 100 mg kontynuowali leczenie w tej samej dawce.</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> rozpoznanie ZZSK wg kryteriów nowojorskich przez ≥ 3 miesiące od podania pierwszej dawki leku, BASDAI ≥ 4, ból kręgosłupa ≥ 4 na wizualnej skali analogowej, niewystarczająca odpowiedź na leczenie LMPCh lub NLPZ (pacjenci leczeni z zastosowaniem NLPZ musieli stosować terapię ciągłą najwyższą tolerowaną dawką przez przynajmniej 3 miesiące, chyba że nie byli w stanie przyjąć pełnego 3 miesięcznego cyklu leczenia ze względu na nietolerancję, toksyczność lub przeciwwskazania); <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> zmiany na zdjęciu radiologicznym klatki piersiowej w przeciągu 3 miesięcy przed rozpoczęciem badania, w przypadku stwierdzenia nieaktywnej gruźlicy konieczne było rozpoczęcia leczenia przed lub równoległe z rozpoczęciem leczenia w programie, aktywna gruźlica, nieaktywna gruźlica lub pozytywny wynik skórnej próby tuberkulinowej przed screenowaniem lub niedawny kontakt z osobą z aktywną gruźlicą, 	<p>Pierwszorzędowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> co najmniej 20% poprawa wg ASAS w 14. tygodniu badania, <p>Drugorzędowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> ASAS40, częściowa remisja wg ASAS, 20% poprawa w 5 z 6 domen ASAS (ASAS5/6), BASDAI, ból pleców wg VAS, ból nocny wg VAS, całkowita ocena aktywności choroby wg pacjenta, poziom CRP, BASFI, BASMI, ruchomość klatki piersiowej, jakość życia (SF-36), zakłócenia snu (JSEQ).

	<i>superiority.</i>		<ul style="list-style-type: none"> całkowite zeszczywnienie stawów kręgosłupa lub inna zapalna choroba reumatyczna, ciężka infekcja < 2 miesięcy przed randomizacją, nawracająca infekcja < 6 miesięcy przed screeningiem, zapalenie wątroby, HIV, transplantacja organu, nowotwór, stwardnienie rozsiane lub zastoinowa niewydolność serca. <p><u>Liczebność grup (ITT):</u> N= 356 n= 138 (golimumab 50 mg) n= 140 (golimumab 100 mg) n= 78 (PLC)</p>	
Badania dla adalimumabu w populacji ZZSK				
<p>ATLAS</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Abbott Laboratories</p>	<p>Rodzaj badania: międzynarodowe, randomizowane badanie kliniczne III fazy przeprowadzone w układzie grup równoległych, kontrolowane placebo;</p> <p>Opis metody randomizacji: randomizacja 2:1;</p> <p>Zaślepienie: tak, podwójne;</p> <p>Opis utraty chorych z badania:* Adalimumab: 13 pacjentów przerwało badanie (zdarzenia niepożądane (5), wycofanie zgody (5), utrata z obserwacji (2), inne (4)); PLC: 6 pacjentów przerwało badanie (zdarzenia niepożądane (2), wycofanie zgody (1), utrata z obserwacji (1), inne (4));</p> <p>Skala Jadad: 4/5;</p> <p>Klasyfikacja AOTM: IIa;</p> <p>Wieloośrodkowe, liczba ośrodków: Tak, 43 ośrodki badawcze w Stanach Zjednoczonych i Europie</p> <p>Okres leczenia: 24 tygodnie;</p> <p>Typ analizy: mITT (pacjenci, którzy</p>	<p>ADA (adalimumab) w dawce 40 mg podskórnie co tydzień;</p> <p>vs.</p> <p>PLC (placebo);</p> <p>Pacjenci, którzy nie osiągnęli 20% poprawy wg ASAS w 12, 16 lub 20 tygodniu terapii mogli zmienić leczenie (early escape) na adalimumab w dawce 40 mg.</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat, rozpoznanie ZZSK wg kryteriów nowojorskich, aktywna postać choroby, rozumiana jako spełnienie co najmniej 2 z 3 następujących kryteriów: BASDAI ≥ 4, ból kręgosłupa ≥ 4 w skali VAS, poranna sztywność ≥ 1h; niewystarczająca odpowiedź lub nietolerancja na leczenie ≥ 1 NLPZ/LMPCh. <p>Dozwolone było kontynuowanie leczenia następującymi substancjami, jeżeli dawkowanie pozostawało stałe w przeciągu 4 tygodni przed wizytą początkową: sulfasalazyna (≤ 3 gm/dzień), metotreksat (≤ 25 mg/tydzień), hydroksychlorochina (≤ 400 mg/dzień), prednizon lub jego ekwiwalent (≤ 10 mg/dzień), NLPZ.</p> <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> łuszczyca, zapalenie błony naczyniowej oka, nieswoiste zapalenia jelit, reaktywne 	<p>Pierwszorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> co najmniej 20% poprawa wg ASAS w 12. tygodniu badania, <p>Drugorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> ASAS40 oraz ASAS5/6, częściowa remisja wg ASAS, BASDAI, BASDAI50, ruchomość klatki piersiowej, Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score (MASSES), liczba tkliwych i obrzękniętych stawów, Bath Ankylosing Spondylitis Patient Global Score (BAS-G), oceana lekarza aktywności choroby, ból nocny wg VAS, jakość życia,

	<p>przyjęli co najmniej 1 dawkę leku); Podejście do testowania hipotezy: superiority.</p>		<p>zapalenie stawów, <ul style="list-style-type: none"> • wcześniejsze przyjmowanie anty-TNFalfa, cyklosporyny, azatiopryny, LMPCh (w przypadku substancji lub dawki innych niż wskazane wyżej), • przyjęcie w czasie 4 tyg. przed włączeniem do badania kortykosteroidów w iniekcji dostawowej, • aktywna gruźlica, a w przypadku gruźlicy nieaktywnej brak historii leczenia lub nierozpoczęcie leczenia przed przyjęciem leku w badaniu, • niedawna infekcja wymagająca leczenia antybiotykowego, zapalenie wątroby, HIV, stwardnienie rozsiane lub inna choroba demielinizacyjna, poważne zaburzenia kardiologiczne, funkcji nerek, neurologiczne, psychiatryczne, endokrynologiczne, metaboliczne lub funkcjonowania wątroby, nowotwór lub choroba limfoproliferacyjna, inne niż nieprzerzutowy rak płaskonabłonkowy lub podstawnokomórkowy i/lub śródnabłonkowy szyjki macicy (in situ). <p>Pacjenci z całkowitym zeszywnieniem stawów kręgosłupa nie mogli stanowić więcej niż 10% uczestników badania.</p> <p><u>Liczebność grup (ITT):</u> N= 315 n= 208 (ADA) n= 107 (PLC)</p> </p>	<ul style="list-style-type: none"> • bezpieczeństwo.
<p>M03-606 <u>Źródło finansowania:</u> Abbott Laboratories</p>	<p>Rodzaj badania: randomizowane badanie kliniczne III fazy przeprowadzone w układzie grup równoległych, kontrolowane placebo; Opis metody randomizacji: randomizacja 1:1; Zaślepienie: tak, podwójne; Opis utraty chorych z badania:</p>	<p>ADA (adalimumab) w dawce 40 mg podskórnie co tydzień; vs. PLC (placebo);</p> <p>Pacjenci, którzy nie osiągnęli 20% poprawy wg ASAS w 12, 16 lub 20</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥ 18 lat, • rozpoznanie ZZSK wg kryteriów nowojorskich, • aktywna postać choroby, rozumiana jako spełnienie 2 z 3 następujących kryteriów: BASDAI ≥ 4, ból kręgosłupa ≥ 40, 	<p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • co najmniej 20% poprawa wg ASAS w 12. tygodniu badania, <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ASAS40, • ASAS5/6,

	<p>2 pacjentów z grupy PLC przerwało badanie z powodu braku skuteczności; Skala Jadad: 2/5; Klasyfikacja AOTM: IIa; Wieloośrodkowe, liczba ośrodków: tak, 11 ośrodków w Kanadzie; Okres leczenia: 24 tygodnie; Typ analizy: ITT (wszyscy pacjenci, u których wykonano początkowe badanie MRI); Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i>.</p>	<p>tygodniu terapii mogli zmienić leczenie (early escape) na adalimumab w dawce 40 mg.</p>	<p>poranna sztywność ≥ 1h; <ul style="list-style-type: none"> niewystarczająca odpowiedź lub nietolerancja na leczenie ≥ 1 NLPZ/LMPCh (metotreksat, sulfasalazyna). <p>Dozwolone było kontynuowanie leczenia następującymi substancjami, jeżeli dawkowanie pozostawało stałe w przeciągu 4 tygodni przed wizytą początkową: sulfasalazyna (≤ 3 gm/dzień), metotreksat (≤ 25 mg/tydzień), hydroksychlorochina (≤ 400 mg/dzień), prednizon lub jego ekwiwalent (≤ 10 mg/dzień), NLPZ.</p> <p><u>Liczebność grup (ITT):</u> N= 82 n= 38 (ADA) n= 44 (PLC)</p> </p>	<ul style="list-style-type: none"> poziom CRP, ból nocny, Edmonton AS Metrology Index (EDASMI).
<p>Huang 2013 <u>Źródło finansowania:</u> AbbVie</p>	<p>Rodzaj badania: randomizowane badanie kliniczne III fazy przeprowadzone w układzie grup równoległych, kontrolowane placebo; Opis metody randomizacji: randomizacja 2:1, przeprowadzona za pomocą interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej lub za pośrednictwem komputera z dostępem do internetu; Zaślepienie: tak, podwójne; Opis utraty chorych z badania: Adalimumab: 8 pacjentów przerwało badanie (zdarzenia niepożądane (7), wycofanie zgody (1)); PLC: 4 pacjentów przerwało badanie (utrata z obserwacji (3), słaby <i>compliance</i> (1)); Skala Jadad: 3/5; Klasyfikacja AOTM: IIa; Wieloośrodkowe, liczba ośrodków: tak, 9 ośrodków w Chinach;</p>	<p>ADA (adalimumab) w dawce 40 mg podskórnie co tydzień; vs. PLC (placebo);</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat i ≤ 65 lat, rozpoznanie ZZSK wg kryteriów nowojorskich, aktywna postać choroby, rozumiana jako spełnienie ≥ 2 z następujących kryteriów: BASDAI ≥ 4, ból kręgosłupa ≥ 4 cm w skali VAS, poranna sztywność ≥ 1h, niewystarczająca odpowiedź lub nietolerancja na leczenie ≥ 1 NLPZ. <p>Dozwolone było kontynuowanie leczenia następującymi substancjami, jeżeli nie następowała zmiana dawki: sulfasalazyna (≤ 3 g/dzień), metotreksat (≤ 25 mg/tydzień), prednizon (≤ 10 mg/dzień), NLPZ, leki przeciwbólowe.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> aktywna gruźlica, a w przypadku gruźlicy nieaktywnej brak zakońzonego lub wdrożonego leczenia, 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> co najmniej 20% poprawa wg ASAS w 12. tygodniu badania, <p><u>Drugorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ASAS40, ASAS5/6, częściowa remisja wg ASAS, BASDAI50, ocena pacjenta aktywności choroby (patient's global assessment of disease activity, PTGA) wg VAS, ból pleców wg VAS, zapalenie/poranna sztywność, BASDAI, ocena lekarza aktywności choroby (physician's global assessment of disease activity), ból nocny,

	<p>Okres leczenia: 12 tygodni; Typ analizy: mITT (pacjenci, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę leku); Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i>.</p>		<ul style="list-style-type: none"> • całkowite zeszywnienie stawów kręgosłupa, • łuszczyca, zapalenie błony naczyniowej oka, nieswoiste zapalenia jelit, lub inne objawy pozastawowe, • leczenie chirurgiczne dotyczące stawów lub kręgosłupa w przeciągu ostatnich 2 miesięcy, • przyjęcie w czasie 28 dni przed włączeniem do badania kortykosteroidu w iniekcji dostawowej lub dokręgosłupowej, • HIV, zapalenie wątroby typu B/C, niedawna infekcja oraz przewlekłe/nawracające infekcje, listerioza, histoplazmoza, zespół niedoboru odporności, zastoinowa niewydolność serca, choroba demielinizacyjna centralnego układu nerwowego, udar naczyniowy mózgu, choroba nowotworowa (poza nieprzerzutowym rakiem skóry innym niż czerniak oraz rak szyjki macicy in situ), • wcześniejsze przyjmowanie anti-TNFalfa, natalizumabu, efalizumabu lub leków stosowanych w tradycyjnej medycynie chińskiej w przeciągu 28 dni przed rozpoczęciem badania. <p><u>Liczebność grup (ITT):</u> N= 344 n= 229 (ADA) n= 115 (PLC)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • ocena bólu przez pacjenta (patient's global assessment of pain), • liczba tkliwych i obrzękłych stawów, • Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score (MASSES), • BASMI, • ruchomość klatki piersiowej, • BASFI, • Bath Ankylosing Spondylitis Patient Global Score (BAS-G), • jakość życia (HAQ-S, SF-36, WPAI-SHP).
<p>Hu 2012 <u>Źródło finansowania:</u> b.d.</p>	<p>Rodzaj badania: randomizowane badanie kliniczne III fazy przeprowadzone w układzie grup równoległych, kontrolowane placebo; Opis metody randomizacji: randomizacja 1:1; Zaślepienie: tak, podwójne;</p>	<p>ADA (adalimumab) w dawce 40 mg podskórnie co tydzień; vs. PLC (placebo);</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥ 18 lat i ≤ 65 lat, • rozpoznanie ZZSK wg kryteriów nowojorskich, • aktywna postać choroby, rozumiana jako spełnienie co najmniej 2 z 3 następujących kryteriów: BASDAI ≥ 4, ból 	<ul style="list-style-type: none"> • BASDAI, • BASFI, • CRP, • ASDAS.

	<p>Opis utraty chorych z badania: b.d.; Skala Jadad: 2/5; Klasyfikacja AOTM: IIa; Wieloośrodkowe, liczba ośrodków: nie, 1 ośrodek w Chinach Okres leczenia: 12 tygodni; Typ analizy: b.d.; Podejście do testowania hipotezy: <i>b.d.</i></p>		<p>kręgosłupa ≥ 40 w skali VAS, poranna sztywność ≥ 1h,</p> <ul style="list-style-type: none"> niewystarczająca odpowiedź lub nietolerancja na leczenie ≥ 1 NLPZ. <p>Dozwolone było kontynuowanie leczenia następującymi substancjami, jeżeli dawkowanie pozostawało stałe w przeciągu 4 tygodni przed początkiem badania: sulfasalazyna (≤ 3 gm/dzień), metotreksat (≤ 25 mg/tydzień, prednizon lub jego ekwiwalent (≤ 10 mg/dzień), NLPZ.</p> <p><u>Liczebność grup (ITT):</u> N= 46 n= 26 (ADA) n= 20 (PLC)</p>	
Badania dla etanerceptu w populacji ZZSK				
<p>van der Heijde 2006</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Wyeth Pharmaceuticals</p>	<p>Rodzaj badania: międzynarodowe, randomizowane badanie kliniczne III fazy przeprowadzone w układzie grup równoległych, kontrolowane placebo; Opis metody randomizacji: randomizacja 3:3:1; Zaślepienie: tak, podwójne; Opis utraty chorych z badania: ETA 50 mg: 14 pacjentów przerwało badanie (zdarzenia niepożądane (6), brak skuteczności (2), naruszenie protokołu (5), prośba pacjenta (1)); ETA 25 mg: 14 pacjentów przerwało badanie (zdarzenia niepożądane (8), brak skuteczności (3), naruszenie protokołu (2), prośba pacjenta (1)); PLC: 7 pacjentów przerwało badanie (brak skuteczności (3), naruszenie protokołu (1), prośba pacjenta (2), inne (1)); Skala Jadad: 3/5; Klasyfikacja AOTM: IIa; Wieloośrodkowe, liczba ośrodków: tak, 38 ośrodków w Europie, w tym w</p>	<p>ETA (etanercept) w dawce 50 mg podskórnie raz na tydzień; vs. ETA (etanercept) w dawce 25 mg podskórnie dwa razy w tygodniu; vs. PLC (placebo);</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat i ≤ 70 lat, rozpoznanie ZZSK wg kryteriów nowojorskich, aktywna postać choroby rozumiana jako poranna sztywność oceniona na ≥ 30 w skali VAS oraz spełnienie ≥ 2 z następujących kryteriów: ocena pacjenta aktywności choroby (patient's global assessment of disease activity, PTGA) wg VAS ≥ 30, ból nocny i całkowity wg VAS ≥ 30, BASFI ≥ 30. <p>Dozwolone było kontynuowanie leczenia LMPCh (hydroksychlorochina, sulfasalazyna, metotreksat) jeżeli dawkowanie pozostawało stałe w przeciągu 4 tygodni przed randomizacją oraz NLPZ lub doustnymi kortykosteroidami jeżeli dawkowanie pozostawało stałe w przeciągu 2 tygodni przed randomizacją.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci przyjmujący ETA/inny 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> co najmniej 20% poprawa wg ASAS w 12. tygodniu badania, <p><u>Drugorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ASAS40, ASAS5/6, ocena pacjenta aktywności choroby (patient's global assessment of disease activity, PTGA) wg VAS, ocena lekarza aktywności choroby (physician's global assessment of disease activity), nocny i całkowity ból kręgosłupa, BASFI, BASDAI, częściowa remisja i czas do częściowej remisji, ruchomość kręgosłupa,

	<p>Polsce; Okres leczenia: 12 tygodni; Typ analizy: mITT (pacjenci, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę leku); Podejście do testowania hipotezy: <i>non-inferiority</i> (etanercept w dawce 50 mg raz w tygodniu jest nie gorszy niż etanercept w dawce 25 mg dwa razy w tygodniu).</p>		<p>anty-TNFalfa, inne leki biologiczne lub LMPCh (inne niż hydroksychlorochina, sulfasalazyna lub metotreksat) później niż 4 tygodnie przed rozpoczęciem badania,</p> <ul style="list-style-type: none"> • całkowite zeszywnienie stawów kręgosłupa, • niekontrolowane nadciśnienie, dławica piersiowa, zastoinowa niewydolność serca, ciężka choroba płuc, nowotwór, choroba demielinizacyjna centralnego układu nerwowego, poważna infekcja. <p><u>Liczebność grup (ITT):</u> N= 356 n= 155 (ETA 50 mg) n= 150 (ETA 25 mg) n= 51 (PLC)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • ocena stawów, • CRP.
<p>Calin 2004 <u>Źródło finansowania:</u> Wyeth Research</p>	<p>Rodzaj badania: międzynarodowe, randomizowane badanie kliniczne III fazy przeprowadzone w układzie grup równoległych, kontrolowane placebo; Opis metody randomizacji: randomizacja 1:1; Zaślepienie: tak, podwójne; Opis utraty chorych z badania: 2 pacjentów z grupy ETA przerwało badanie z powodu: niespełnienia kryteriów włączenia (1), wycofania zgody (1); Skala Jadad: 4/5; Klasyfikacja AOTM: IIa; Wieloośrodkowe, liczba ośrodków: tak, 14 ośrodków w Europie Okres leczenia: 12 tygodni; Typ analizy: ITT; Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i>.</p>	<p>ETA (etanercept) w dawce 25 mg podskórnie dwa razy w tygodniu; vs. PLC (placebo);</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥ 18 lat i ≤ 70 lat, • rozpoznanie ZZSK wg kryteriów nowojorskich, • aktywna postać choroby rozumiana jako średnia ocena zapalenia kręgosłupa w skali VAS ≥ 30 oraz wynik ≥ 30 w co najmniej 2 z 3 pozostałych domen (ból pleców, ocena pacjenta aktywności choroby, funkcjonowanie fizyczne). <p>Dozwolone było kontynuowanie leczenia LMPCh (hydroksychlorochina, sulfasalazyna, metotreksat) jeżeli dawkowanie pozostawało stałe w przeciągu 4 tygodni przed randomizacją oraz NLPZ jeżeli dawkowanie pozostawało stałe w przeciągu 2 tygodni przed randomizacją.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • całkowite zeszywnienie stawów kręgosłupa, • pacjenci przyjmujący ETA/inny 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • co najmniej 20% poprawa wg ASAS w 12. tygodniu badania, <p><u>Drugorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • odsetek pacjentów z ASAS20 w tygodniu 2, 4 oraz 8, • ASAS50, • ASAS70, • poprawa w poszczególnych domenach ASAS, • BASDAI, • poziom CRP oraz OB, • ruchomość kręgosłupa, • ruchomość klatki piersiowej, • odstęp potylicy-ściana.

			<p>anty-TNFalfa, LMPCh (inne niż hydroksychlorochina, sulfasalazyna lub metotreksat) później niż 4 tygodnie przed rozpoczęciem badania, >1 NLPZ, prednizon w dawce > 10 mg dziennie, NLPZ lub prednizon w zmienionej dawce w przeciągu 2 tygodni przed rozpoczęciem badania.</p> <p><u>Liczebność grup (ITT):</u> N= 84 n= 45 (ETA) n= 39 (PLC)</p>	
<p>Davis 2003</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Immunex Corporation/Amgen Inc.</p>	<p>Rodzaj badania: międzynarodowe, randomizowane badanie kliniczne III fazy przeprowadzone w układzie grup równoległych, kontrolowane placebo;</p> <p>Opis metody randomizacji: randomizacja blokowa 1:1;</p> <p>Zaślepienie: tak, podwójne;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: ETA: 12 pacjentów przerwało badanie (zdarzenia niepożądane (7), brak skuteczności (3), utrata z obserwacji (2)); PLC: 19 pacjentów przerwało badanie (zdarzenia niepożądane (1), brak skuteczności (13), wycofanie zgody (2), utrata z obserwacji (1), decyzja lekarza (2));</p> <p>Skala Jadad: 5/5;</p> <p>Klasyfikacja AOTM: IIa;</p> <p>Wieloośrodkowe, liczba ośrodków: tak, 28 ośrodków w Stanach Zjednoczonych i Europie;</p> <p>Okres leczenia: 24 tygodnie;</p> <p>Typ analizy: mITT (pacjenci, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę leku);</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i>.</p>	<p>ETA (etanercept) w dawce 25 mg podskórnie dwa razy w tygodniu; vs.</p> <p>PLC (placebo);</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat i ≤ 70 lat, rozpoznanie ZZSK wg kryteriów nowojorskich, aktywna postać choroby rozumiana jako poranna sztywność oceniona na ≥ 30 mm w skali VAS oraz wynik ≥ 30 w co najmniej 2 z pozostałych domen: ocena pacjenta aktywności choroby (patient's global assessment of disease activity, PTGA) ból kręgosłupa i BASFI. <p>Dozwolone było kontynuowanie leczenia hydroksychlorochiną, sulfasalazyną, lub metotretksatem jeżeli dawkowanie pozostawało stałe. Dopuszczalne było też przyjmowanie NLPZ oraz prednizonu w dawce do 10 mg/dzień, jeżeli dawkowanie pozostawało stabilne przez 2 tygodnie przed oceną początkową. Leki przeciwbólowe, jak kodeina czy tramadol, mogły być stosowane w standardowych dawkach.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> całkowite zeszywnienie stawów kręgosłupa, wcześniejsze przyjmowanie anty-TNFalfa lub w przeciągu 4 tygodni przed oceną 	<p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> co najmniej 20% poprawa wg ASAS w 12. tygodniu badania, <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> co najmniej 20% poprawa wg ASAS w 24. tygodniu badania, ASAS50, ASAS70, częściowa remisja, odsetek pacjentów, którzy doświadczyli znacznego obniżenia aktywności choroby, BASDAI, ruchomość kręgosłupa, ruchomość klatki piersiowej, odstęp potylicy-ściana, poziom CRP oraz OB, liczba tkliwych oraz obrzękniętych stawów, ocena lekarza aktywności choroby, bezpieczeństwo.

			<p> początkową LMPCh innych niż hydroksychlorochina, sulfasalazyna lub metotreksat,</p> <ul style="list-style-type: none"> • poważna infekcja, związana z hospitalizacją lub dożylnym przyjmowaniem antybiotyków w przebiegu 4 tygodni przed screeningiem, • ciąża. <p><u>Liczebność grup (ITT):</u> N= 277 n= 138 (ETA) n= 139 (PLC)</p>	
<p>Gorman 2002</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases oraz Immunex</p>	<p>Rodzaj badania: randomizowane badanie kliniczne III fazy przeprowadzone w układzie grup równoległych, kontrolowane placebo;</p> <p>Opis metody randomizacji: randomizacja 1:1;</p> <p>Zaślepienie: tak, podwójne;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: ETA: 1 pacjent przerwał badanie (względy osobiste (1)); PLC: 2 pacjentów przerwało badanie (brak skuteczności (2));</p> <p>Skala Jadad: 3/5;</p> <p>Klasyfikacja AOTM: IIa;</p> <p>Wieloośrodkowe, liczba ośrodków: ośrodki w Kalifornii (brak szczegółowych danych)</p> <p>Okres leczenia: 4 miesiące;</p> <p>Typ analizy: ITT;</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i>.</p>	<p>ETA (etanercept) w dawce 25 mg podskórnie dwa razy w tygodniu;</p> <p>vs.</p> <p>PLC (placebo);</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥ 18 lat, • rozpoznanie ZZSK wg kryteriów nowojorskich, • aktywna postać choroby rozumiana jako ból kręgosłupa (nasilający się po spoczynku i ustępujący pod wpływem ćwiczeń), poranna sztywność trwająca co najmniej 45 min. oraz co najmniej umiarkowana aktywność choroby w ocenie pacjenta oraz lekarza. <p>Dozwolone było kontynuowanie leczenia NLPZ, doustnymi kortykosteroidami (≤ 10 mg/dzień), wstrzyknięciami złota (≤ 50 mg/miesiąc), metotreksatem (≤ 20 mg/tydzień) lub sulfasalazyną (≤ 3 g/dzień) jeżeli dawkowanie pozostawało stałe co najmniej 4 tygodnie przed randomizacją oraz w trakcie badania.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • całkowite zeszywnienie stawów kręgosłupa, • nawracające infekcje, nowotwór, poważne zaburzenia czynności wątroby, nerek, hematologiczne lub neurologiczne. 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • co najmniej 20% poprawa wg ASAS w 12. tygodniu badania, <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ocena lekarza aktywności choroby (physician's global assessment of disease activity), • ruchomość kręgosłupa, • zapalenie przyczepów ścięgniętych, • tkiwość stawów obwodowych, • poziom CRP oraz OB.

			<p><u>Liczebność grup (ITT):</u> N= 40 n= 20 (ETA) n= 20 (PLC)</p>	
<p>Barkham 2010</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Wyeth Pharmaceuticals</p>	<p>Rodzaj badania: randomizowane badanie kliniczne III fazy przeprowadzone w układzie grup równoległych, kontrolowane placebo; Opis metody randomizacji: randomizacja 1:1; Zaślepienie: tak, podwójne; Opis utraty chorych z badania: b.d. Skala Jadad: 2/5; Klasyfikacja AOTM: IIa; Wieloośrodkowe, liczba ośrodków: nie, 1 ośrodek w Leeds, UK; Okres leczenia: 12 tygodni; Typ analizy: ITT; Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i>.</p>	<p>ETA (etanercept) w dawce 25 mg podskórnie dwa razy w tygodniu; vs. PLC (placebo);</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> rozpoznanie ZZSK wg kryteriów nowojorskich, aktywna postać choroby, rozumiana jako spełnienie ≥ 2 z 3 następujących kryteriów: BASDAI ≥ 40, ból kręgosłupa ≥ 40 w skali VAS, poranna sztywność ≥ 45 min., pacjenci pracujący, ale charakteryzujący się niestabilnością zawodową (AS-WIS > 10). <p>Dozwolone było kontynuowanie leczenia NLPZ oraz metotreksatem lub sulfasalazyną jeżeli dawkowanie pozostawało stałe.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> przebyta lub aktywna gruźlica, zastoinowa niewydolność serca, przyjmowanie glikokortykosteroidów w miesiącu poprzedzającym lub LMPCh innych niż sulfasalazyna lub metotreksat. <p><u>Liczebność grup (ITT):</u> N= 40 n= 20 (ETA) n= 20 (PLC)</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> zmiana niestabilności zawodowej pacjentów mierzona w skali AS-WIS (Ankylosing Spondylitis Work Instability Index) w 12 tygodniu badania, <p><u>Drugorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> BASDAI, jakość życia (Ankylosing Spondylitis Quality of Life), BASFI, parametry chodu, stopień niepełnosprawności (Disability Index of Stanford Health Assessment Questionnaire).
<p>SPINE</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Wyeth Pharmaceuticals</p>	<p>Rodzaj badania: międzynarodowe, randomizowane badanie kliniczne III fazy przeprowadzone w układzie grup równoległych, kontrolowane placebo; Opis metody randomizacji: randomizacja 1:1; Zaślepienie: tak, podwójne;</p>	<p>ETA (etanercept) w dawce 50 mg podskórnie raz w tygodniu; vs. PLC (placebo);</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat i ≤ 70 lat, rozpoznanie ZZSK wg kryteriów nowojorskich, aktywna postać choroby rozumiana jako spełnienie co najmniej 1 z 3 następujących kryteriów: 1) 2 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> znormalizowane pole powierzchni pod krzywą dla odpowiedzi BASDAI pomiędzy tygodniem 0. a 12,

	<p>Opis utraty chorych z badania: ETA: 1 pacjent przerwał badanie (nowotwór płuca (1)); PLC: 4 pacjentów przerwało badanie (brak skuteczności (2), wycofanie zgody (1), utrata z obserwacji (1)); Skala Jadad: 4/5; Klasyfikacja AOTM: IIa; Wieloośrodkowe, liczba ośrodków: tak, 21 ośrodków w Europie; Okres leczenia: 12 tygodni; Typ analizy: mITT (pacjenci, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę leku); Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i>.</p>		<p>miedzykręgowo mostki kostne i/lub zespolenie kręgosłupa na odcinku lędźwiowym, 2) 3 miedzykręgowo mostki kostne i/lub zespolenie kręgosłupa na odcinku piersiowym, 3) 2 miedzykręgowo mostki kostne i/lub zespolenie kręgosłupa na odcinku szyjnym.</p> <p>Dozwolone były leki przeciwbólowe oraz kontynuowanie leczenia NLPZ oraz LMPCh jeżeli dawkowanie pozostawało stałe.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wcześniejsze przyjmowanie anty-TNFalfa, NLPZ, jeżeli ich dawka zmieniła się w przeciągu 2 tygodni przed oceną początkową lub LMPCh, jak sulfasalazyna lub metotreksat, jeżeli ich dawka zmieniła się w przeciągu 4 tygodni przed oceną początkową, poważna choroba współtowarzysząca (jak nowotwór lub poważna infekcja) i/lub abnormalne wyniki badań laboratoryjnych. <p><u>Liczebność grup (ITT):</u> N= 82 n= 39 (ETA) n= 43 (PLC)</p>	<p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ocena pacjenta aktywności choroby (patient's global assessment of disease activity, PTGA) wg VAS, BASDAI, BASFI, BASMI, CRP, Minimal Clinically Important Improvement (MCII) oraz Patient Acceptable Symptom State (PASS) w tygodniach od 2. do 12., ocena funkcji oddechowych.
Badania dla infliksymabu w populacji ZZSK				
<p>ASSERT</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Centocor Research and Development, Inc.</p>	<p>Rodzaj badania: międzynarodowe, randomizowane badanie kliniczne III fazy przeprowadzone w układzie grup równoległych, kontrolowane placebo; Opis metody randomizacji: randomizacja 3:8, metodą <i>adaptive treatment allocation</i>; Zaślepienie: tak, podwójne; Opis utraty chorych z badania: INF: 4 pacjentów przerwało badanie (zdarzenia niepożądane (2), brak</p>	<p>INF (infliksymab) w dawce 5 mg/kg w infuzji dożylniej w tygodniu 0., 2., 6., 12. i 18. vs. PLC (placebo);</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> rozpoznanie ZZSK wg kryteriów nowojorskich od co najmniej 3 miesięcy, BASDAI \geq 4 oraz ból kręgosłupa w skali VAS \geq 4; <p>Dozwolone było przyjmowanie NLPZ, paracetamolu oraz tramadolu w trakcie trwania badania.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> przyjmowanie sulfasalazyny albo 	<p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> co najmniej 20% poprawa wg ASAS w 24. tygodniu badania, <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ASAS40, częściowa remisja, aktywność choroby, funkcjonowanie fizyczne, BASDAI50,

	<p>skuteczności (1), naruszenie protokołu (1)); PLC: 2 pacjentów przerwało badanie (zdarzenia niepożądane (1), wycofanie zgody (1)); Skala Jadad: 4/5; Klasyfikacja AOTM: IIa; Wieloośrodkowe, liczba ośrodków: tak, 33 ośrodki w USA, Kanadzie i Europie; Okres leczenia: 24 tygodnie; Typ analizy: ITT; Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i>.</p>		<p>metotreksatu w przebiegu 2 tygodni przed rozpoczęciem badania, innych LMPCh w przebiegu 6 miesięcy, systemowych kortykosteroidów w przebiegu miesiąca, leków cytotoksycznych w przebiegu 12 miesięcy, anty-TNFalfa innego niż infliksymab w przebiegu 3 miesięcy lub infliksymabu w dowolnym czasie przed rozpoczęciem badania.</p> <ul style="list-style-type: none"> • zmiany na zdjęciu radiologicznym klatki piersiowej z ostatnich 3 miesięcy, • aktywna lub nieaktywna gruźlica lub kontakt z osobą chorą na gruźlicę; • całkowite zeszywnienie stawów kręgosłupa; • choroba reumatyczna, fibromialgia, poważna infekcja w przebiegu ostatnich 2 miesięcy, zakażenie oportunistyczne w przebiegu ostatnich 6 miesięcy, zapalenie wątroby, HIV, transplantacja organu, nowotwór, stwardnienie rozsiane lub zastoinowa niewydolność serca. <p><u>Liczebność grup (ITT):</u> N= 279 n= 201 (INF) n= 78 (PLC)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • BASMI, • ruchliwość klatki piersiowej, • liczba obrzękniętych stawów, • zapalenie przyczepów ścięgnistych, • jakość życia (SF-36).
<p>Braun 2002 <u>Źródło finansowania:</u> German Ministry of Research oraz Essex Pharma</p>	<p>Rodzaj badania: randomizowane badanie kliniczne III fazy przeprowadzone w układzie grup równoległych, kontrolowane placebo; Opis metody randomizacji: randomizacja blokowa 1:1, przeprowadzona za pomocą komputerowej listy liczb losowych; Zaślepienie: b.d. Opis utraty chorych z badania: jeden pacjent z grupy infliksymabu nie spełnił kryteriów radiograficznych; Skala Jadad: 3/5; Klasyfikacja AOTM: IIa;</p>	<p>INF (infliksymab) w dawce 5 mg/kg w infuzji dożylniej vs. PLC (placebo);</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • rozpoznanie ZZSK wg kryteriów nowojorskich, • aktywna postać choroby rozumiana jako BASDAI ≥ 4 oraz ból kręgosłupa ≥ 4 wg VAS. <p>Dozwolone było dalsze przyjmowanie NLPZ, bez możliwości zwiększania dawki (dawka mogła być zmniejszana).</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • gruźlica w przebiegu ostatnich 3 lat, 	<p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • BASDAI50 w 12. tygodniu badania, <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • BASFI, • BASMI, • częściowa remisja, • jakość życia (SF-36), • ból kręgosłupa wg VAS, • poziom CRP oraz OB.

	<p>Wieloośrodkowe, liczba ośrodków: tak, brak szczegółowych danych; Okres leczenia: 12 tygodni; Typ analizy: ITT; Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i>.</p>		<ul style="list-style-type: none"> specyficzne zmiany w radiogramie klatki piersiowej, poważna infekcja w przebiegu ostatnich 2 miesięcy, choroba nowotworowa lub limfoproliferacyjna w przebiegu ostatnich 5 lat, poważne zaburzenia czynności wątroby lub nerek, zaburzenia hematologiczne, żołądkowo-jelitowe, endokrynologiczne, oddechowe, sercowe, neurologiczne, dysfunkcje mózgu, przyjmowanie LMPCh lub doustnych kortykosteroidów. <p><u>Liczebność grup (ITT):</u> N= 70 n= 35 (INF) n= 35 (PLC)</p>	
<p>Marzo-Ortega 2005 <u>Źródło finansowania:</u> Schering-Plough</p>	<p>Rodzaj badania: randomizowane badanie kliniczne III fazy przeprowadzone w układzie grup równoległych, kontrolowane placebo; Opis metody randomizacji: randomizacja 2:1; lista została wygenerowana przez statystyka; Zaślepienie: tak, podwójne; Opis utraty chorych z badania: INF + MTX: 2 pacjentów przerwało badanie (decyzja pacjenta (1), względy osobiste (1)); PLC + MTX: 5 pacjentów przerwało badanie (brak skuteczności (4), non-compliance (1)); Skala Jadad: 4/5; Klasyfikacja AOTM: IIa; Wieloośrodkowe, liczba ośrodków: nie; 1 ośrodek w Yorkshire, UK; Okres leczenia: 30 tygodni; Typ analizy: mITT (pacjenci z</p>	<p>INF (infliksymab) w dawce 5 mg/kg w infuzji dożylniej w tygodniu 0., 2., 6., 14. oraz 22. + MTX (metotreksat) vs. PLC (placebo) + MTX (metotreksat);</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat, rozpoznanie ZZSK wg kryteriów nowojorskich, aktywna postać choroby, rozumiana jako ból pleców ≥ 3 cm wg VAS oraz CRP > 10 mg/l. <p>Dozwolone było dalszy przyjmowanie NLPZ i/lub doustnych kortykosteroidów jeżeli dawkowanie pozostawało niezmienione. Przyjmowanie LMPCh należało wstrzymać na 4 tygodnie przed wizytą początkową. Zabronione było dostawowe lub domięśniowe przyjmowanie kortykosteroidów przez cały czas trwania badania.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> gruźlica w historii choroby, aktywna infekcja, choroba demielinizacyjna, nowotworowa lub limfoproliferacyjna, 	<p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> BASDAI w tygodniu 4., 10. i 30., <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ASAS20; entezopatia, jakość życia (Ankylosing Spondylitis Quality of Life), CRP, morfologia krwi, funkcjonowanie wątroby, poziom przeciwciał przeciwjądrowych.

	<p>kompletem danych klinicznych); Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority.</i></p>		<p>niekontrolowana choroba współtowarzysząca w opinii badacza,</p> <ul style="list-style-type: none"> • ciąża lub karmienie piersią; • przyjmowanie INF w przebiegu 3 miesięcy przed rozpoczęciem badania. <p><u>Liczebność grup (ITT):</u> N= 42 n= 28 (INF) n= 14 (PLC)</p>	
<p>Badania dla adalimumabu w populacji nr-axSpA</p>				
<p>Haibel 2008</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Abbot GmbH & Company KG</p>	<p>Rodzaj badania: randomizowane badanie kliniczne III fazy przeprowadzone w układzie grup równoległych, kontrolowane placebo; Opis metody randomizacji: randomizacja 1:1; Zaślepienie: tak, podwójne; Opis utraty chorych z badania: wszyscy pacjenci ukończyli badanie; Skala Jadad: 4/5; Klasyfikacja AOTM: IIa; Wieloośrodkowe, liczba ośrodków: tak, 2 ośrodki w Niemczech; Okres leczenia: 12 tygodni; Typ analizy: ITT; Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority.</i></p>	<p>ADA (adalimumab) w dawce 40 mg podskórnie co tydzień; vs. PLC (placebo);</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥ 18 lat, • aktywna choroba rozumiana jako BASDAI ≥ 4, • nieadekwatna odpowiedź na leczenie NLPZ. <p>Zabronione było przyjmowanie LMPCh oraz prednizonu w dawce $> 7,5$ mg/dzień w trakcie badania i krócej niż 1 miesiąc przed rozpoczęciem podawania adalimumabu. Stosowanie leków biologicznych należało zakończyć co najmniej 12 tygodni przed rozpoczęciem badania.</p> <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ciąża, • choroby współtowarzyszące, • pacjenci z nieaktywną gruźlicą musieli rozpocząć leczenie izoniazydym przynajmniej 4 tygodnie przed pierwszym podaniem leku. <p><u>Liczebność grup (ITT):</u> N= 46 n= 22 (ADA) n= 24 (PLC)</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • co najmniej 40% poprawa wg ASAS w 12. tygodniu badania, <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • BASDAI50, • ASAS20, • BASFI, • BASMI, • ocena pacjenta aktywności choroby (patient's global assessment of disease activity, PTGA) wg VAS, • ocena lekarza aktywności choroby (physician's global assessment of disease activity), • częściowa remisja, • aktywność choroby, • funkcjonowanie fizyczne, • jakość życia (SF-36, EQ-5D, Ankylosing Spondylitis Quality of Life), • Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score (MASES),

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

*Pacjenci mogli zakończyć udział w badaniu z więcej niż jednego powodu.

Powyższa tabela stanowi opracowanie własne na podstawie odnośnych publikacji. W analizie wnioskodawcy, autorzy nie wymieniali wszystkich punktów końcowych ocenionych w badaniach; nie rozróżniali populacji ITT od mITT; podali, że badanie Barkham 2010 przeprowadzone zostało w Niemczech zamiast w Wielkiej Brytanii, ale były to nieścisłości o niewielkim znaczeniu dla analizy.

Tabela 18. Opis skali i kwestionariuszy stosowanych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Nazwa skali/kwestionariusza (skrót używany w badaniach)	Opis skali/kwestionariusza	Komentarz oceniającego
<p>ASAS (ang. Assessment in Ankylosing Spondylitis Working Group)</p>	<p>Kryteria odpowiedzi ASAS obejmują poprawę w co najmniej 3 z 4 poniższych domen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - całkowity ból pleców oraz nocny ból pleców (domena złożona); - globalna ocena zdrowia przez pacjenta (VAS); - niepełnosprawność funkcjonalna – złożony wynik 10 podpunktów skali BASFI; - zapalenie kręgosłupa (domena złożona z 5. i 6. podpunktu skali BASDAI). <p>Kryteria odpowiedzi ASAS20 obejmują co najmniej 20% poprawę i co najmniej 10 mm poprawę w skali VAS (0-100) dla co najmniej 3 z 4 domen oraz nie większe niż 20% i 10 mm w VAS (0-100) pogorszenie dla czwartej z domen. Kryteria ASAS40 obejmują co najmniej 40% poprawę i co najmniej 20 mm poprawę w skali VAS (0-100) dla co najmniej 3 z 4 domen oraz brak pogorszenia w czwartej z domen.</p>	
<p>ASDAS (ang. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score)</p>	<p>Wskaźnik ASDAS, oceniający aktywność osiowej spondyloartropatii (zarówno nieradiologicznej, jak i spełniającej kryteria nowojorskie), łączy ze sobą parametry oceniane przez pacjenta – trzy pytania ze skali BASDAI i całościową ocenę choroby oraz jeden z markerów zapalnych (CRP lub OB).</p>	
<p>BASDAI (ang. Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index)</p>	<p>Wskaźnik BASDAI, przyjmujący maksymalną wartość 10 pkt, oblicza się na podstawie 6 pytań dotyczących uczucia zmęczenia, bólu kręgosłupa, zapalenia stawów obwodowych, zapalenia przyczepów ścięgien i porannej sztywności kręgosłupa. Każde z pytań ocenia się w oparciu VAS od 0 do 10, a wskaźnik jest średnią wartością wyników z wszystkich 6 pytań. Pytania dla BASDAI:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ogólne nasilenie zmęczenia lub męczliwości, - ogólne nasilenie bólu szyi, pleców, biodra, - ogólne nasilenie bólu lub obrzęku w stawach innych niż szyja, plecy, biodra, - ogólny dyskomfort związany z tkliwością na dotyk lub ucisk jakiegokolwiek regionu ciała, - ogólne nasilenie sztywności porannej obecnej w chwili przebudzenia, - czas trwania i nasilenie sztywności porannej od momentu przebudzenia (do 120 min). 	<p>Brak uwag.</p>
<p>BASMI (ang. Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index)</p>	<p>Wskaźnik BASMI ocenia się w 10-punktowej skali, w której 0 oznacza ruchomość bez ograniczeń, a 10 – duże ograniczenie ruchomości. Ocena BASMI obejmuje następujące testy ruchomości kręgosłupa: test Schöbera, odległość tragus-ściana po lewej i po prawej stronie, zgięcie boczne po lewej i prawej stronie, odległość międzykostkową oraz rotację szyi na lewo i prawo.</p>	

BASFI (ang. Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index)	<p>Wskaźnik BASFI oblicza się na podstawie 10 pytań dotyczących możliwości wykonywania określonych czynności. Każde z zadań ocenia się w oparciu o VAS od 0 do 10 (gdzie 0 oznacza pełną aktywność, a 10 – brak możliwości takiej aktywności). Wskaźnik jest średnią wartością wyników wszystkich 10 zadań (pytań). Zadania (pytania):</p> <ul style="list-style-type: none">- Samodzielne bez pomocy założenie skarpetek lub rajstop.- Pochylenie do przodu (od pasa) i samodzielne podniesienie ołówka z podłogi.- Samodzielne sięgnięcie do wysokiej półki.- Samodzielne i bez pomocy rąk powstanie z krzesła pozbawionego podłokietników.- Samodzielne powstanie z pozycji leżącej na plecach.- Samodzielne stanie przez 10 minut bez uczucia dyskomfortu.- Samodzielne, bez użycia poręczy lub innych pomocy, wejście po 12-15 stopniach schodów, stawiając tylko jedną nogę na każdym stopniu.- Obejście się przez ramię bez konieczności odwracania całego ciała.- Wykonywanie czynności fizycznych wymagających aktywności (np.: uprawianie sportu, ćwiczeń gimnastycznych, prac w ogrodzie).- Całodzienna aktywność w domu lub w pracy.	
Kwestionariusz EQ-5D (EuroQoL-5D)	<p>Jakość życia wg kwestionariusza EQ-5D ocenia się w zakresie od -0,6 do 1, gdzie wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia.</p>	
Kwestionariusz SF-36 (ang. Short Form 36 Health Survey)	<p>Kwestionariusz składa się z 11 pytań zawierających 36 stwierdzeń, które pozwalają określić 8 elementów tj.: funkcjonowanie fizyczne, ograniczenia z powodu zdrowia fizycznego, odczuwanie bólu, ogólne poczucie zdrowia, witalność, funkcjonowanie socjalne, funkcjonowanie emocjonalne i zdrowie psychiczne. Do oceny zmiany percepcji zdrowia w ciągu ostatniego roku (ang. health transition) służy jedno pytanie.</p>	

[Źródło: opracowane na podstawie AW wnioskodawcy]

3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Badanie RAPID-axSpA dla certolizumabu pegol cechowało umiarkowane (3 punkty w skali Jadad) ryzyko błędu systematycznego. Badanie GO-RAISE dla golimumabu cechowało niskie (5 punktów w skali Jadad) ryzyko błędu systematycznego. W przypadku badań dla adalimumabu w populacji z ZZSK jedno zidentyfikowane badanie cechowało niskie ryzyko błędu systematycznego (4 punkty w skali Jadad). Pozostałe 3 zidentyfikowane badania miały umiarkowane (2-3 punktów w skali Jadad) ryzyko błędu systematycznego. W przypadku badań dla adalimumabu w populacji chorych ze spondyloartropatią osiową bez zmian radiologicznych wskazujących na ZZSK jedno badanie cechowało niskie ryzyko błędu systematycznego (4 punkty w skali Jadad), a kolejne zidentyfikowane badanie miało umiarkowane (3 punkty w skali Jadad) ryzyko błędu systematycznego. W przypadku etanerceptu trzy zidentyfikowane badania cechowało niskie ryzyko błędu systematycznego (4-5 punktów w skali Jadad). Pozostałe 3 zidentyfikowane badania miały umiarkowane (2-3 punktów w skali Jadad) ryzyko błędu systematycznego. Dla infliksymabu dwa zidentyfikowane badania cechowało niskie ryzyko błędu systematycznego (4 punkty w skali Jadad). Jedno zidentyfikowane badanie miało umiarkowane (3 punkty w skali Jadad) ryzyko błędu systematycznego.

Wiadomo, że w badaniu van der Heijde 2006 uczestniczyły ośrodki z Polski.

Zdaniem wnioskodawcy „spośród zidentyfikowanych ograniczeń analizy należy przede wszystkim wymienić:
- małą liczbę włączonych badań dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa certolizumabu pegol, a co za tym idzie niewielką liczebność populacji objętej obserwacją – zidentyfikowano 1 randomizowane kontrolowane badanie, które objęło populację 325 pacjentów, w tym 178 chorych z ZZSK i 147 pacjentów ze spondyloartropatią osiową bez zmian radiologicznych;

- brak badań porównujących bezpośrednio certolizumab pegol z innymi inhibitorami TNF-alfa, w tym z golimumabem, adalimumabem, etanerceptem i infliksymabem;

- stosunkowo niewielką liczbę włączonych do analizy badań dotyczących oceny skuteczności golimumabu i etanerceptu, a co za tym idzie niską liczebność populacji objętej obserwacją; większość badań była badaniami o stosunkowo nielicznej populacji – w przypadku golimumabu do opracowania włączono 1 badanie, które objęło populację 356 chorych z ZZSK, w przypadku etanerceptu przegląd objął 6 badań z populacją leczoną etanerceptem równą 567 chorych;

- ograniczenia metodyki: w części badań niedokładny opis lub brak opisu randomizacji oraz brak opisu metody zaślepienia;

- brak kompletnych danych w badaniu M063-606 dla adalimumabu (główna publikacja dotyczy jedynie drugorzędowego punktu końcowego, brak danych liczbowych na temat bezpieczeństwa);

- prezentacja danych dotyczących zmiennych ciągłych w badaniu dotyczącym golimumabu (mediana oraz przedział międzykwartylowy) uniemożliwiająca oszacowanie wartości średniej różnicy efektu dla części danych oraz porównanie ich z danymi dla certolizumabu;

- sposób prezentacji części wyników dotyczących zmiennych ciągłych dla certolizumabu – brak wartości SD, konieczność wykorzystania wartości p w celu oszacowania średniej różnicy;

- heterogeniczność ocenianych punktów końcowych i skal stosowanych do oceny efektu terapeutycznego – niekiedy konieczność przeliczania wyników w celu ujednoczenia i możliwości przeprowadzenia metaanalizy;

- brak opracowań wtórnych dla certolizumabu w analizowanym wskazaniu, co powoduje, że nie można porównać wyników uzyskanych w analizie wnioskodawcy z innymi opublikowanymi wynikami (dostępne jest tylko 1 niedawno opublikowane badanie RCT oceniające skuteczność i bezpieczeństwo certolizumabu w analizowanym wskazaniu);

- wyniki analizy bezpieczeństwa w przypadku adalimumabu, etanerceptu i infliksimabu zawierają zarówno dane dla 12 jak i dla 24 tygodnia leczenia;

- w przypadku niektórych punktów związanych z bezpieczeństwem, szczególnie punktów „Poważne infekcje”, a dla części porównań także „Infekcji górnych dróg oddechowych” odnotowano szerokie przedziały ufności otrzymanych wyników, co sprawia, że wnioski powinny być formułowane z dużą ostrożnością;

- ograniczenia wynikające z porównania pośredniego, w tym dużą heterogeniczność badań włączonych do opracowania pod względem wyjściowej charakterystyki pacjentów oraz projektu poszczególnych badań klinicznych, która może wpływać na uzyskane wyniki; wydaje się, że wyniki porównania certolizumab vs golimumab oraz certolizumab vs etanercept mogą być prawdopodobnie przesunięte na niekorzyść certolizumabu, natomiast dla pozostałych porównań wielkość wpływu zidentyfikowanych czynników jest trudna do oszacowania.”

Ograniczenia wskazane przez analityków Agencji:

- populacja analizowana w badaniach nie odpowiada w pełni populacji wnioskowanej w zakresie przebiegu wcześniejszego leczenia,
- ocenę skuteczności klinicznej certolizumabu pegol względem placebo oparto tylko na jednym randomizowanym badaniu klinicznym obejmującym populację z ZZSK oraz nr-axSpA,
- brak badań bezpośrednio porównujących certolizumab pegol z aktywnymi komparatorami przekłada się na konieczność przeprowadzenia porównania pośredniego, do którego wyników należy podchodzić z ostrożnością. Badania metaanalizowane i włączone do porównania pośredniego przez placebo cechowały się heterogenicznością (różnice w charakterystyce populacji, różne okresy obserwacji w badaniach, różnice w opisach punktów końcowych, różnice w rodzajach i warunkach przyjmowania wcześniejszej i dodatkowej terapii, możliwość bądź brak możliwości wcześniejszego przyjmowania innych inhibitorów TNF-alfa/leku badanego),
- w analizie bezpieczeństwa nie można zweryfikować części wyników z powodu błędnych odnośników lub opisów niewystarczających do zidentyfikowania publikacji źródłowych,
- brak porównania w analizie bezpieczeństwa certolizumabu pegol z aktywnymi komparatorami.

3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

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

W przypadku zmiennych kategoriycznych, wyniki dotyczące leczenia przedstawiono w formie ryzyka względnego (relative risk, RR) i 95% przedziału ufności (95% CI), wartości p (Chi-Square Mantel-Haenszel) oraz wartości NNT. Liczbę NNT obliczano jedynie dla różnic istotnych statystycznie. Syntezę ilościową wykonano przy użyciu stałego modelu danych (fixed effect model). W przypadku dużej heterogeniczności badań ($p < 0,1$), przedstawiono wyniki syntezy danych wykonanej przy użyciu zmiennego modelu danych (random effects model). Dane ciągłe przedstawiano w formie średniej i odchylenia standardowego, średniej różnicy (MD – mean difference, pojedyncze badanie), bądź średniej ważonej różnicy (WMD – weighted mean difference, jako wynik metaanalizy danych 2 lub więcej badań) i 95% przedziału ufności (95% CI) oraz wartości p. W przypadku, gdy w publikacji p określone było jako $< 0,05$, MD wyliczono dla $p=0,049$. Do wykonania analiz użyto oprogramowania Review Manager ver. 5.2.3 oraz arkusza Excel 2010.

Ze względu na brak badań porównujących bezpośrednio skuteczność certolizumabu pegol z innymi inhibitorami TNF- α (badania typu head-to-head), wykonano analizę porównującą pośrednio skuteczność leczenia przy użyciu metody Bucher, o ile sposób oceny skuteczności (punkty końcowe) pozwalał na wykonanie takiego porównania. Na potrzeby porównania pośredniego użyto wyników ryzyka względnego bądź średniej ważonej różnicy oszacowanych przy użyciu zmiennego modelu danych (random effects model; Review Manager ver. 5.2.3).

Dodatkowo, w oparciu o dane z publikacji Pavy 2005 za istotną klinicznie poprawę na skali BASFI uznano zmianę $>0,7$ na skali VAS (0-10).

3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

Skuteczność certolizumabu pegol w dawce 200 mg co 2 tygodnie lub 400 mg co 4 tygodnie, podawanego podskórnym, względem placebo oceniono na podstawie randomizowanego, międzynarodowego badania klinicznego RAPID-axSpA, przeprowadzonego w populacji pacjentów z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa (ZZSK) (CZP 200 mg: n=65, CZP 400 mg: n=56, PLC: n=57) oraz spondyloartropatią osiową (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (CZP 200 mg: n=46, CZP 400 mg: n=51, PLC: n=50).

Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu RAPID-axSpA był odsetek pacjentów z co najmniej 20% poprawą w skali ASAS, rozumianą jako poprawa o $\geq 20\%$ i o ≥ 1 jednostkę na numerycznej skali NRS (0-10) w ≥ 3 z następujących aspektów: Patient's Global Assessment of Disease Activity (PTGADA), ocena bólu, funkcjonowanie wg BASFI, zapalenie rozumiane jako pytanie 5 i 6 w skali BASDAI, oraz brak pogorszenia (pogorszenie o $\geq 20\%$ lub o 1 na skali NRS).

Dla oceny skuteczności certolizumabu pegol w analizowanych populacjach w porównaniu z aktywnymi komparatorami (tj. innymi inhibitorami TNF-alfa) brak jest badań bezpośrednio porównujących technologię wnioskowaną z alternatywnymi – konieczne było w tym zakresie przeprowadzenie porównania pośredniego

przez placebo z zastosowaniem metody Büchera. Do wyników porównania pośredniego należy podchodzić z ostrożnością.

Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**.

CZP vs PLC we wskazaniu ZZSK

19. Wyniki analizy skuteczności CZP 200 mg vs PLC w populacji chorych z ZZSK – zmienne dyskretne

Punkt końcowy	Badanie	czas obserw.	CZP 200 mg		PLC		RR (95% CI)	p	NNT (95% CI)
			N	n (%)	N	n (%)			
ASAS20	RAPID-axSpA	12 tyg.	65	37 (56,9)	57	21 (36,8)	1,55 (1,04; 2,31)	0,0332	5,0 (2,7; 36,9)
		24 tyg.		44 (67,7)		19 (33,3)			
ASAS40	RAPID-axSpA	12 tyg.		26 (40,0)		11 (19,3)	2,07 (1,13; 3,81)	0,0189	4,8 (2,7; 20,0)
		24 tyg.		31 (47,7)		9 (15,8)	3,02 (1,57; 5,79)	0,0009	3,1 (2,1; 6,1)

20. Wyniki analizy skuteczności CZP 200 mg vs PLC w populacji chorych z ZZSK – zmienne ciągłe

Punkt końcowy	Badanie	czas obserw.	CZP 200 mg			PLC			MD (95% CI)	p	
			N	średnia	SD	N	średnia	SD			
ASDAS	RAPID-axSpA	12 tyg.	65	-1,8	bd	57	-0,6	bd	-1,20 (-1,90; -0,50)	< 0,001	
		24 tyg.		-1,9			-0,6		-1,30 (-2,06; -0,54)	< 0,001	
BASDAI	RAPID-axSpA	12 tyg.		-2,5			bd	-1,0	bd	-1,50 (-2,37; -0,63)	< 0,001
		24 tyg.		-3,0				-1,1		-1,90 (-3,00; -0,80)	< 0,001
BASMI	RAPID-axSpA	12 tyg.	-0,6	bd	-0,2	bd	-0,40	-			
		24 tyg.	-0,6		-0,3		-0,30 (-0,60; -0,003)	< 0,05			
BASFI	RAPID-axSpA	12 tyg.	-1,7	bd	-0,6	bd	-1,10 (-2,19; -0,01)	< 0,05			
		24 tyg.	-2,4		-0,7		-1,70 (-2,69; -0,71)	< 0,001			

21. Wyniki analizy skuteczności CZP 400 mg vs PLC w populacji chorych z ZZSK – zmienne dyskretne

Punkt końcowy	Badanie	czas obserw.	CZP 400 mg		PLC		RR (95% CI)	p	NNT (95% CI)
			N	n (%)	N	n (%)			
ASAS20	RAPID-axSpA	12 tyg.	56	21 (64,3)	57	21 (36,8)	1,74 (1,18; 2,58)	0,0054	3,64 (2,2; 10,3)
		24 tyg.		19 (36,8)		19 (33,3)			
ASAS40	RAPID-axSpA	12 tyg.		28 (50,0)		11 (19,3)	2,59 (1,43; 4,68)	0,0016	3,26 (2,1; 7,1)
		24 tyg.		33 (58,9)		9 (15,8)	3,73 (1,97; 7,06)	0,0001	2,32 (1,7; 3,7)

22. Wyniki analizy skuteczności CZP 400 mg vs PLC w populacji chorych z ZZSK – zmienne ciągłe

Punkt końcowy	Badanie	czas obserw.	CZP 400 mg			PLC			MD (95% CI)	p
			N	średnia	SD	N	średnia	SD		
ASDAS	RAPID-axSpA	12 tyg.	56	-1,6	bd	57	-0,6	bd	-1,00 (-1,58; -0,42)	< 0,001
		24 tyg.		-1,7			-0,6		-1,10 (-1,74; -0,46)	< 0,001
BASDAI	RAPID-axSpA	12 tyg.		-2,4	bd		-1,0	bd	-1,40 (-2,21; -0,59)	< 0,001

									-0,59	
		24 tyg.		-3,0			-1,1		-1,90 (-3,00; -0,80)	< 0,001
BASMI	RAPID-axSpA	12 tyg.		-0,3	bd		-0,2	bd	-0,10	-
		24 tyg.		-0,6		-0,3	-0,30		-	
BASFI	RAPID-axSpA	12 tyg.		-1,7	bd		-0,6	bd	-1,10 (-2,19; -0,01)	< 0,05
		24 tyg.		-2,3		-0,7	-1,60 (-2,53; -0,67)		< 0,001	

23. Wyniki analizy skuteczności CZP 200 mg + CZP 400 mg vs PLC w populacji chorych z ZZSK – zmienne dyskretne

Punkt końcowy	Badanie	czas obserw.	CZP 200 mg + CZP 400 mg		PLC		RR (95% CI)	p	NNT (95% CI)
			N	n (%)	N	n (%)			
ASAS20	RAPID-axSpA	12 tyg.	121	73 (60,3)	57	21 (36,8)	1,64 (1,13; 2,37)	0,0089	4,26 (2,6; 12,1)
		24 tyg.		83 (68,6)		19 (33,3)	2,06 (1,40; 3,03)	0,0003	2,84 (2,0; 4,9)
ASAS40	RAPID-axSpA	12 tyg.		54 (44,6)		11 (19,3)	2,31 (1,31; 4,08)	0,0037	3,95 (2,6; 8,5)
		24 tyg.		64 (52,9)		9 (15,8)	3,35 (1,80; 6,24)	0,0001	2,70 (2,0; 4,1)

Analiza badania RAPID-axSpA wykazała, że w populacji pacjentów z ZZSK certolizumab pegol jest istotnie statystycznie skuteczniejszy od placebo, w zakresie następujących punktów końcowych:

- **odpowiedź ASAS20**, dla dawki CZP 200 mg w 12 tyg. – RR= 1,55 (95% CI: 1,04; 2,31) oraz 24 tyg. badania – RR= 2,03 (95% CI: 1,36; 3,04); dla dawki CZP 400 mg w 12 tyg. – RR= 1,74 (95% CI: 1,18; 2,58) oraz 24 tyg. badania – RR= 2,09 (95% CI: 1,39; 3,14); dla dawki CZP 200 mg + CZP 400 mg w 12 tyg. – RR= 1,64 (95% CI: 1,13; 2,37) oraz 24 tyg. badania – RR= 2,06 (95% CI: 1,40; 3,03);

- **odpowiedź ASAS40**, dla dawki CZP 200 mg w 12 tyg. – RR= 2,07 (95% CI: 1,13; 3,81) oraz 24 tyg. badania – RR= 3,02 (95% CI: 1,57; 5,79); dla dawki CZP 400 mg w 12 tyg. – RR= 2,59 (95% CI: 1,43; 4,68) oraz 24 tyg. badania – RR= 3,73 (95% CI: 1,97; 7,06); dla dawki CZP 200 mg + CZP 400 mg w 12 tyg. – RR= 2,31 (95% CI: 1,31; 4,08) oraz 24 tyg. badania – RR= 3,35 (95% CI: 1,80; 6,24);

- **aktywność choroby w skali ASDAS**, dla dawki CZP 200 mg w 12 tyg. – MD= -1,20 (95% CI: -1,90; -0,50) oraz 24 tyg. badania – MD= -1,30 (95% CI: -2,06; -0,54) oraz dla dawki CZP 400 mg w 12 tyg. – MD= -1,00 (95% CI: -1,58; -0,42) oraz 24 tyg. badania – MD= -1,10 (95% CI: -1,74; -0,46);

- **aktywność choroby w skali BASDAI**, dla dawki CZP 200 mg w 12 tyg. – MD= -1,50 (95% CI: -2,37; -0,63) oraz 24 tyg. badania – MD= -1,90 (-3,00; -0,80) oraz dla dawki CZP 400 mg w 12 tyg. – MD= -1,40 (95% CI: -2,21; -0,59) oraz 24 tyg. badania – MD= -1,90 (95% CI: -3,00; -0,80);

- **ruchomość kręgosłupa i stawów krzyżowo-biodrowych w skali BASMI**, dla dawki CZP 200 mg w 24 tyg. – MD= -0,30 (95% CI: -0,60; -0,003);

- **sprawność fizyczna w skali BASFI**, dla dawki CZP 200 mg w 12 tyg. – MD= -1,10 (95% CI: -2,19; -0,01) oraz 24 tyg. badania – MD= -1,70 (-2,69; -0,71) oraz dla dawki CZP 400 mg w 12 tyg. – MD= -1,10 (-2,19; -0,01) oraz 24 tyg. badania – MD= -1,60 (-2,53; -0,67).

Dla zmiennych ciągłych brak było możliwości podania wyników dla obu dawek certolizumabu łącznie (CZP 200 mg + CZP 400 mg) ze względu na brak raportowania parametrów zmienności w postaci odchylenia standardowego.

CZP vs aktywne komparatory (golimumab, adalimumab, etanercept, infliksymab) we wskazaniu ZZSK – porównania pośrednie

Tabela 24. Wyniki analizy skuteczności dla certolizumabu pegol - porównania pośrednie z aktywnymi komparatorami, wyniki dla dychotomicznych punktów końcowych

Punkt końcowy	Obserwacja	Dawka	RR (95% CI)		RR (95% CI)
			Technologia oceniana	Komparator	
CZP vs golimumab					
ASAS20	w 10-14 tyg.	200 mg	1,55 (1,04; 2,31)	2,73 (1,75; 4,24)	0,57 (0,31; 1,03)
	w 24 tyg.		2,03 (1,36; 3,04)	2,42 (1,57; 3,72)	0,84 (0,47; 1,51)
	w 10-14 tyg.	400 mg	1,74 (1,18; 2,58)	2,73 (1,75; 4,24)	0,64 (0,35; 1,15)
	w 24 tyg.		2,09 (1,39; 3,14)	2,42 (1,57; 3,72)	0,86 (0,48; 1,56)
	w 10-14 tyg.	łącznie	1,64 (1,13; 2,37)	2,73 (1,75; 4,24)	0,60 (0,34; 1,07)
	w 24 tyg.		2,06 (1,40; 3,03)	2,42 (1,57; 3,72)	0,85 (0,48; 1,52)
ASAS40	w 10-14 tyg.	200 mg	2,07 (1,13; 3,81)	2,92 (1,68; 5,07)	0,71 (0,31; 1,61)
	w 24 tyg.		3,02 (1,57; 5,79)	2,83 (1,62; 4,92)	1,07 (0,45; 2,51)
	w 10-14 tyg.	400 mg	2,59 (1,43; 4,68)	2,92 (1,68; 5,07)	0,89 (0,39; 1,99)
	w 24 tyg.		3,73 (1,97; 7,06)	2,83 (1,62; 4,92)	1,32 (0,57; 3,07)
	w 10-14 tyg.	łącznie	2,31 (1,31; 4,08)	2,92 (1,68; 5,07)	0,79 (0,36; 1,75)
	w 24 tyg.		3,35 (1,80; 6,24)	2,83 (1,62; 4,92)	1,18 (0,51; 2,72)
CZP vs adalimumab					
ASAS20	w 10-14 tyg.	200 mg	1,55 (1,04; 2,31)	2,31 (1,85; 2,88)	0,67 (0,43; 1,06)
	w 24 tyg.		2,03 (1,36; 3,04)	2,67 (1,83; 3,91)	0,76 (0,44; 1,32)
	w 10-14 tyg.	400 mg	1,74 (1,18; 2,58)	2,31 (1,85; 2,88)	0,75 (0,48; 1,18)
	w 24 tyg.		2,09 (1,39; 3,14)	2,67 (1,83; 3,91)	0,78 (0,45; 1,37)
	w 10-14 tyg.	łącznie	1,64 (1,13; 2,37)	2,31 (1,85; 2,88)	0,71 (0,46; 1,09)
	w 24 tyg.		2,06 (1,40; 3,03)	2,67 (1,83; 3,91)	0,77 (0,46; 1,29)
ASAS40	w 10-14 tyg.	200 mg	2,07 (1,13; 3,81)	3,69 (2,44; 5,59)	0,56 (0,27; 1,17)
	w 24 tyg.		3,02 (1,57; 5,79)	3,01 (1,80; 5,05)	1,00 (0,44; 2,31)
	w 10-14 tyg.	400 mg	2,59 (1,43; 4,68)	3,69 (2,44; 5,59)	0,70 (0,34; 1,45)
	w 24 tyg.		3,73 (1,97; 7,06)	3,01 (1,80; 5,05)	1,24 (0,55; 2,82)
	w 10-14 tyg.	łącznie	2,31 (1,31; 4,08)	3,69 (2,44; 5,59)	0,63 (0,31; 1,26)
	w 24 tyg.		3,35 (1,80; 6,24)	3,01 (1,80; 5,05)	1,11 (0,50; 2,50)
CZP vs etanercept					
ASAS20	w 10-14 tyg.	200 mg	1,55 (1,04; 2,31)	2,12 (1,75; 2,56)	0,73 (0,47; 1,14)
	w 24 tyg.		2,03 (1,36; 3,04)	2,53 (1,80; 3,57)	0,80 (0,47; 1,36)
	w 10-14 tyg.	400 mg	1,74 (1,18; 2,58)	2,12 (1,75; 2,56)	0,82 (0,53; 1,27)
	w 24 tyg.		2,09 (1,39; 3,14)	2,53 (1,80; 3,57)	0,83 (0,49; 1,41)
	w 10-14 tyg.	łącznie	1,64 (1,13; 2,37)	2,12 (1,75; 2,56)	0,77 (0,51; 1,17)
	w 24 tyg.		2,06 (1,40; 3,03)	2,53 (1,80; 3,57)	0,81 (0,49; 1,36)
ASAS40	w 10-14 tyg.	200 mg	2,07 (1,13; 3,81)	2,53 (1,88; 3,40)	0,82 (0,42; 1,61)
	w 24 tyg.		3,02 (1,57; 5,79)	3,29 (2,08; 5,19)	0,92 (0,41; 2,04)
	w 10-14 tyg.	400 mg	2,59 (1,43; 4,68)	2,53 (1,88; 3,40)	1,02 (0,53; 1,99)
	w 24 tyg.		3,73 (1,97; 7,06)	3,29 (2,08; 5,19)	1,13 (0,52; 2,49)
	w 10-14 tyg.	łącznie	2,31 (1,31; 4,08)	2,53 (1,88; 3,40)	0,91 (0,48; 1,73)

Punkt końcowy	Obserwacja	Dawka	RR (95% CI)		RR (95% CI)
			Technologia oceniana	Komparator	
	w 24 tyg.		3,35 (1,80; 6,24)	3,29 (2,08; 5,19)	1,02 (0,47; 2,20)
CZP vs infliksymab					
ASAS20	w 12 tyg.	200 mg	1,55 (1,04; 2,31)	2,64 (1,92; 3,64)	0,59 (0,35; 0,98)
	w 24 tyg.		2,03 (1,36; 3,04)	-	-
	w 12 tyg.	400 mg	1,74 (1,18; 2,58)	2,64 (1,92; 3,64)	0,66 (0,4; 1,09)
	w 24 tyg.		2,09 (1,39; 3,14)	-	-
	w 12 tyg.	łącznie	1,64 (1,13; 2,37)	2,64 (1,92; 3,64)	0,62 (0,38; 1,01)
	w 24 tyg.		2,06 (1,40; 3,03)	-	-
ASAS40	w 12 tyg.	200 mg	2,07 (1,13; 3,81)	3,88 (2,14; 7,04)	0,53 (0,23; 1,25)
	w 24 tyg.		3,02 (1,57; 5,79)	-	-
	w 12 tyg.	400 mg	2,59 (1,43; 4,68)	3,88 (2,14; 7,04)	0,67 (0,29; 1,55)
	w 24 tyg.		3,73 (1,97; 7,06)	-	-
	w 12 tyg.	łącznie	2,31 (1,31; 4,08)	3,88 (2,14; 7,04)	0,60 (0,26; 1,36)
	w 24 tyg.		3,35 (1,80; 6,24)	-	-

Tabela 25. Wyniki analizy skuteczności dla certolizumabu pegol - porównania pośrednie z aktywnymi komparatorami, wyniki dla ciągłych punktów końcowych

Punkt końcowy	Obserwacja	Dawka	Średnia (SD)/ WMD (95% CI)		WMD (95% CI)
			Technologia oceniana	Komparator	
CZP vs golimumab					
BASDAI	12 tyg.	200 mg	-1,50 (-2,37; -0,63)	-	-
	24 tyg.		-1,90 (-3,00; -0,80)	-	-
	12 tyg.	400 mg	-1,40 (-2,21; -0,59)	-	-
	24 tyg.		-1,90 (-3,00; -0,80)	-	-
BASMI	12 tyg.	200 mg	-0,40	-	-
	24 tyg.		-0,30 (-0,60; -0,003)	-	-
	12 tyg.	400 mg	-0,10	-	-
	24 tyg.		-0,30	-	-
BASFI	12 tyg.	200 mg	-1,10 (-2,19; -0,01)	-	-
	24 tyg.		-1,70 (-2,69; -0,71)	-	-
	12 tyg.	400 mg	-1,10 (-2,19; -0,01)	-	-
	24 tyg.		-1,60 (-2,53; -0,67)	-	-
CZP vs adalimumab					
ASDAS	12 tyg.	200 mg	-1,20 (-1,90; -0,50)	-1,40 (-1,63; -1,17)	0,20 (-0,54; 0,94)
	24 tyg.		-1,30 (-2,06; -0,54)	-	-
	12 tyg.	400 mg	-1,00 (-1,58; -0,42)	-1,40 (-1,63; -1,17)	0,40 (-0,22; 1,02)
	24 tyg.		-1,10 (-1,74; -0,46)	-	-
BASDAI	12 tyg.	200 mg	-1,50 (-2,37; -0,63)	-1,56 (-1,94; -1,18)	0,06 (-0,89; 1,01)

	24 tyg.		-1,90 (-3,00; -0,80)	-1,80 (-2,35; -1,25)	-0,10 (-1,33; 1,13)
	12 tyg.	400 mg	-1,40 (-2,21; -0,59)	-1,56 (-1,94; -1,18)	0,16 (-0,73; 1,05)
	24 tyg.		-1,90 (-3,00; -0,80)	-1,80 (-2,35; -1,25)	-0,10 (-1,33; 1,13)
BASMI	12 tyg.	200 mg	-0,40	-0,43 (-0,72; -0,14)	-
	24 tyg.		-0,30 (-0,60; -0,003)	-0,60 (-0,62; -0,58)	0,30 (0,0008; 0,60)
	12 tyg.	400 mg	-0,10	-0,43 (-0,72; -0,14)	-
	24 tyg.		-0,30	-0,60 (-0,62; -0,58)	-
BASFI	12 tyg.	200 mg	-1,10 (-2,19; -0,01)	-1,69 (-2,72; -0,67)	0,59 (-0,91; 2,09)
	24 tyg.		-1,70 (-2,69; -0,71)	-2,92 (-3,00; -2,84)	1,22 (0,23; 2,21)
	12 tyg.	400 mg	-1,10 (-2,19; -0,01)	-1,69 (-2,72; -0,67)	0,59 (-0,91; 2,09)
	24 tyg.		-1,60 (-2,53; -0,67)	-2,92 (-3,00; -2,84)	1,32 (0,39; 2,25)
CZP vs etanercept					
ASDAS	12 tyg.	200 mg	-1,20 (-1,90; -0,50)	-1,02 (-1,40; -0,64)	-0,18 (-0,98; 0,62)
	24 tyg.		-1,30 (-2,06; -0,54)	-	-
	12 tyg.	400 mg	-1,00 (-1,58; -0,42)	-1,02 (-1,40; -0,64)	0,02 (-0,67; 0,71)
	24 tyg.		-1,10 (-1,74; -0,46)	-	-
BASDAI	12 tyg.	200 mg	-1,50 (-2,37; -0,63)	-1,20 (-2,07; -0,33)	-0,30 (-1,53; 0,93)
	24 tyg.		-1,90 (-3,00; -0,80)	-	-
	12 tyg.	400 mg	-1,40 (-2,21; -0,59)	-1,20 (-2,07; -0,33)	-0,2 (-1,39; 0,99)
	24 tyg.		-1,90 (-3,00; -0,80)	-	-
BASMI	12 tyg.	200 mg	-0,40	-0,37 (-0,65; -0,09)	-
	24 tyg.		-0,30 (-0,60; -0,003)	-	-
	12 tyg.	400 mg	-0,10	-0,37 (-0,65; -0,09)	-
	24 tyg.		-0,30	-	-
BASFI	12 tyg.	200 mg	-1,10 (-2,19; -0,01)	-1,54 (-1,92; -1,17)	0,44 (-0,71; 1,59)
	24 tyg.		-1,70 (-2,69; -0,71)	-	-
	12 tyg.	400 mg	-1,10 (-2,19; -0,01)	-1,54 (-1,92; -1,17)	0,44 (-0,71; 1,59)
	24 tyg.		-1,60 (-2,53; -0,67)	-	-
CZP vs infliksymab					
BASDAI	12 tyg.	200 mg	-1,50 (-2,37; -0,63)	-2,22 (-3,15; -1,29)	0,72 (-0,55; 1,99)
	24 tyg.		-1,90 (-3,00; -0,80)	-	-
	12 tyg.	400 mg	-1,40 (-2,21; -0,59)	-2,22 (-3,15; -1,29)	0,82 (-0,41; 2,05)
	24 tyg.		-1,90 (-3,00; -0,80)	-	-
BASMI	12 tyg.	200 mg	-0,40	-0,90 (-1,45; -0,35)	-
	24 tyg.		-0,30 (-0,60; -0,003)	-	-
	12 tyg.	400 mg	-0,10	-0,90 (-1,45; -0,35)	-
	24 tyg.		-0,30	-	-
BASFI	12 tyg.	200 mg	-1,10 (-2,19; -0,01)	-2,10 (-3,10; -1,10)	1,00 (-0,48; 2,48)
	24 tyg.		-1,70 (-2,69; -0,71)	-	-
	12 tyg.	400 mg	-1,10 (-2,19; -0,01)	-2,10 (-3,10; -1,10)	1,00 (-0,48; 2,48)
	24 tyg.		-1,60 (-2,53; -0,67)	-	-

W porównaniach pośrednich w żadnym z analizowanych punktów końcowych nie wykazano istotnej statystycznie przewagi CZP nad innymi inhibitorami TNF- α .

Istotną statystycznie przewagę na korzyść komparatora zaobserwowano w następujących punktach końcowych:

- **na korzyść infliksymabu:** odpowiedź ASAS20 w 12 tyg. badania w przypadku dawki CZP 200 mg – RR= 0,59 (95% CI: 0,35; 0,98);
- **na korzyść adalimumabu:** ruchomość kręgosłupa i stawów krzyżowo-biodrowych w skali BASMI w 24 tyg. w przypadku dawki CZP 200 mg – WMD= 0,30 (95% CI: 0,0008; 0,60); sprawność fizyczna w skali BASFI w 24 tyg. dla dawki CZP 200 mg – WMD= 1,22 (95% CI: 0,23; 2,21) oraz dawki CZP 400 mg – WMD= 1,32 (95% CI: 0,39; 2,25).

W zakresie wszystkich pozostałych punktów końcowych nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie pomiędzy porównywanymi interwencjami, co wskazuje na porównywalną skuteczność zestawianych technologii we wskazaniu ZZSK.

CZP vs PLC we wskazaniu nr-axSpA

26. Wyniki analizy skuteczności CZP 200 mg vs PLC w populacji chorych z nr-axSpA – zmienne dyskretne

Punkt końcowy	Badanie	czas obserw.	CZP 200 mg		PLC		RR (95% CI)	p	NNT (95% CI)
			N	n (%)	N	n (%)			
ASAS20	RAPID-axSpA	12 tyg.	46	27 (58,7)	50	20 (40,0)	1,47 (0,97; 2,23)	0,0716	-
		24 tyg.		30 (65,2)		12 (24,0)	2,72 (1,59; 4,65)	0,0003	2,4 (1,7; 4,3)
ASAS40	RAPID-axSpA	12 tyg.		22 (47,8)		8 (16,0)	2,99 (1,48; 6,04)	0,0023	3,1 (2,0; 7,1)
		24 tyg.		26 (56,5)		7 (14,0)	4,04 (1,94; 8,40)	0,0002	2,4 (1,7; 4,0)

27. Wyniki analizy skuteczności CZP 200 mg vs PLC w populacji chorych z nr-axSpA – zmienne ciągłe

Punkt końcowy	Badanie	czas obserw.	CZP 200 mg			PLC			MD (95% CI)	p
			N	średnia	SD	N	średnia	SD		
ASDAS	RAPID-axSpA	12 tyg.	46	-1,6	bd	50	-0,4	bd	-1,20 (-1,89; -0,51)	< 0,001
		24 tyg.		-1,8			-0,4		-1,40 (-2,21; -0,59)	< 0,001
BASDAI	RAPID-axSpA	12 tyg.		-3,3			-1,5		-1,80 (-2,84; -0,76)	< 0,001
		24 tyg.		-3,3			-1,0		-2,30 (-3,63; -0,97)	< 0,001
BASMI	RAPID-axSpA	12 tyg.	-0,6	0,0	-0,60 (-0,95; -0,25)	< 0,001				
		24 tyg.	-0,5	0,1	-0,60 (-0,95; -0,25)	< 0,001				
BASFI	RAPID-axSpA	12 tyg.	-2,3	-0,4	-1,90 (-2,30; -0,80)	< 0,001				
		24 tyg.	-2,4	0,0	-2,40 (-3,78; -1,02)	< 0,001				

28. Wyniki analizy skuteczności CZP 400 mg vs PLC w populacji chorych z nr-axSpA – zmienne dyskretne

Punkt końcowy	Badanie	czas obserw.	CZP 400 mg		PLC		RR (95% CI)	p	NNT (95% CI)
			N	n (%)	N	n (%)			
ASAS20	RAPID-axSpA	12 tyg.	51	32 (62,7)	50	20 (40,0)	1,57 (1,05; 2,34)	0,0274	4,40 (2,4; 26,6)
		24 tyg.		36 (70,6)		12 (24,0)	2,94 (1,74; 4,97)	0,0001	2,15 (1,6; 3,4)
ASAS40	RAPID-axSpA	12 tyg.		24 (47,1)		8 (16,0)	2,94 (1,46; 5,91)	0,0025	3,22 (2,1; 7,1)

		24 tyg.		23 (45,1)		7 (14,0)	3,22 (1,52; 6,82)	0,0023	3,22 (2,1; 6,9)
--	--	---------	--	-----------	--	----------	--------------------------	---------------	------------------------

29. Wyniki analizy skuteczności CZP 400 mg vs PLC w populacji chorych z nr-axSpA – zmienne ciągle

Punkt końcowy	Badanie	czas obserw.	CZP 400 mg			PLC			MD (95% CI)	p
			N	średnia	SD	N	średnia	SD		
ASDAS	RAPID-axSpA	12 tyg.	51	-1,6	bd	50	-0,4	bd	-1,20 (-1,89; -0,51)	< 0,001
		24 tyg.		-1,7			-0,4		-1,30 (-2,05; -0,55)	< 0,001
BASDAI	RAPID-axSpA	12 tyg.		-3,4	bd		-1,5	bd	-1,90 (-2,10; -0,80)	< 0,001
		24 tyg.		-3,2			-1,0		-2,20 (-3,47; -0,93)	< 0,001
BASMI	RAPID-axSpA	12 tyg.		-0,5	bd		0,0	bd	-0,50 (-0,79; -0,21)	< 0,001
		24 tyg.		-0,4			0,1		-0,50 (-0,99; -0,01)	< 0,05
BASFI	RAPID-axSpA	12 tyg.		-2,3	bd		-0,4	bd	-1,90 (-2,10; -0,80)	<0,001
		24 tyg.		-2,1			0,0		-2,10 (-3,31; -0,89)	<0,001

30. Wyniki analizy skuteczności CZP 200 mg + CZP 400 mg vs PLC w populacji chorych z nr-axSpA – zmienne dyskretne

Punkt końcowy	Badanie	czas obserw.	CZP 200 mg + CZP 400 mg		PLC		RR (95% CI)	p	NNT (95% CI)
			N	n (%)	N	n (%)			
ASAS20	RAPID-axSpA	12 tyg.	97	59 (60,8)	50	20 (40,0)	1,52 (1,04; 2,21)	0,0286	4,80 (2,7; 24,2)
		24 tyg.		66 (68,0)		12 (24,0)	2,84 (1,70; 4,73)	0,0001	2,27 (1,7; 3,4)
ASAS40	RAPID-axSpA	12 tyg.		46 (47,4)		8 (16,0)	2,96 (1,52; 5,79)	0,0015	3,18 (2,2; 5,8)
		24 tyg.		49 (50,5)		7 (14,0)	3,61 (1,77; 7,37)	0,0004	2,74 (2,0; 4,4)

Analiza badania RAPID-axSpA wykazała, że w populacji pacjentów z spondyloartropatią osiową bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK certolizumab pegol jest istotnie statystycznie skuteczniejszy od placebo, w zakresie następujących punktów końcowych:

- **odpowiedź ASAS20**, dla dawki CZP 200 mg tylko w 24 tyg. badania – RR= 2,72 (95% CI: 1,59; 4,65), ale już nie w 12 tyg. badania; dla dawki CZP 400 mg w 12 tyg. – RR= 1,57 (95% CI: 1,05; 2,34) oraz 24 tyg. badania – RR= 2,94 (95% CI 1,74; 4,97); dla dawki CZP 200 mg + CZP 400 mg w 12 tyg. – RR= 1,52 (95% CI: 1,04; 2,21) oraz 24 tyg. badania – RR= 2,84 (95% CI: 1,70; 4,73);

- **odpowiedź ASAS40**, dla dawki CZP 200 mg w 12 tyg. – RR= 2,99 (95% CI: 1,48; 6,04) oraz 24 tyg. badania – RR= 4,04 (95% CI: 1,94; 8,40); dla dawki 400 mg w 12 tyg. – RR= 2,94 (95% CI: 1,46; 5,91) oraz 24 tyg. badania – RR= 3,22 (95% CI: 1,52; 6,82); dla dawki CZP 200 mg + CZP 400 mg w 12 tyg. – RR = 2,96 (95% CI: 1,52; 5,79) oraz 24 tyg. badania – RR= 3,61 (95% CI: 1,77; 7,37);

- **aktywność choroby w skali ASDAS**, dla dawki CZP 200 mg w 12 tyg. – MD= -1,20 (95% CI: -1,89; -0,51) oraz 24 tyg. badania – MD= -1,40 (95% CI: -2,21; -0,59), dla dawki CZP 400 mg w 12 tyg. – MD= -1,20 (95% CI: -1,89; -0,51) oraz 24 tyg. – MD= -1,30 (95% CI: -2,05; -0,55);

- **aktywność choroby w skali BASDAI**, dla dawki CZP 200 mg w 12 tyg. – MD= -1,80 (95% CI: -2,84; -0,76) oraz 24 tyg. – MD= -2,30 (95% CI: -3,63; -0,97); dla dawki CZP 400 mg w 12 tyg. – MD= -1,90 (95% CI: -2,10; -0,80) oraz 24 tyg. badania – MD= -2,20 (95% CI: -3,47; -0,93);

- **ruchomość kręgosłupa i stawów krzyżowo-biodrowych w skali BASMI**, dla dawki CZP 200 mg w 12 tyg. – MD= -0,60 (95% CI: -0,95; -0,25) oraz 24 tyg. badania – MD= -0,60 (95% CI: -0,95; -0,25); dla dawki

400 mg w 12 tyg. – MD= -0,50 (95% CI: -0,79; - 0,21) oraz 24 tyg. badania – MD= -0,50 (95% CI: -0,99; -0,01);

- **sprawność fizyczna w skali BASFI**, dla dawki CZP 200 mg w 12 tyg. – MD= -1,90 (95% CI: -2,30; -0,80) oraz 24 tyg. badania – MD= -2,40 (95% CI: -3,78; -1,02); dla dawki CZP 400 mg w 12 tyg. – MD= -1,90 (95% CI: -2,10; -0,80) oraz 24 tyg. badania – MD= -2,10 (95% CI: -3,31; -0,89).

Dla zmiennych ciągłych brak było możliwości podania wyników dla obu dawek certolizumabu łącznie (CZP 200 mg + CZP 400 mg) ze względu na brak raportowania parametrów zmienności w postaci odchylenia standardowego.

CZP vs adalimumab we wskazaniu nr-axSpA – porównanie pośrednie

Tabela 31. Wyniki analizy skuteczności dla certolizumabu pegol - porównanie pośrednie z adalimumabem, wyniki dla dychotomicznych punktów końcowych

Punkt końcowy	Obserwacja	Dawka	RR (95% CI)		RR (95% CI)
			Technologia oceniana	Komparator	
CZP vs adalimumab					
ASAS20	w 10-14 tyg.	200 mg	1,47 (0,97; 2,23)	1,91 (1,25; 2,91)	0,77 (0,43; 1,39)
	w 24 tyg.		2,72 (1,59; 4,65)	-	-
	w 10-14 tyg.	400 mg	1,57 (1,05; 2,34)	1,91 (1,25; 2,91)	0,82 (0,46; 1,47)
	w 24 tyg.		2,94 (1,74; 4,97)	-	-
	w 10-14 tyg.	łącznie	1,52 (1,04; 2,21)	1,91 (1,25; 2,91)	0,80 (0,45; 1,40)
	w 24 tyg.		2,84 (1,70; 4,73)	-	-
ASAS40	w 10-14 tyg.	200 mg	2,99 (1,48; 6,04)	2,73 (1,66; 4,49)	1,10 (0,46; 2,59)
	w 24 tyg.		4,04 (1,94; 8,40)	-	-
	w 10-14 tyg.	400 mg	2,94 (1,46; 5,91)	2,73 (1,66; 4,49)	1,08 (0,46; 2,54)
	w 24 tyg.		3,22 (1,52; 6,82)	-	-
	w 10-14 tyg.	łącznie	2,96 (1,52; 5,79)	2,73 (1,66; 4,49)	1,08 (0,47; 2,50)
	w 24 tyg.		3,61 (1,77; 7,37)	-	-

Tabela 32. Wyniki analizy skuteczności dla certolizumabu pegol - porównanie pośrednie z adalimumabem, wyniki dla ciągłych punktów końcowych

Punkt końcowy	Obserwacja	Dawka	Średnia (SD)/ WMD (95% CI)		WMD (95% CI)
			Technologia oceniana	Komparator	
CZP vs adalimumab					
ASDAS	12 tyg.	200 mg	-1,20 (-1,89; -0,51)	-0,70 (-1,11; -0,29)	-0,50 (-1,30; 0,30)
	24 tyg.		-1,40 (-2,21; -0,59)	-	-
	12 tyg.	400 mg	-1,20 (-1,89; -0,51)	-0,70 (-1,11; -0,29)	-0,50 (-1,30; 0,30)
	24 tyg.		-1,30 (-2,05; -0,55)	-	-
BASDAI	12 tyg.	200 mg	-1,80 (-2,84; -0,76)	-1,00 (-1,55; -0,45)	-0,80 (-1,98; 0,38)
	24 tyg.		-2,30 (-3,63; -0,97)	-	-
	12 tyg.	400 mg	-1,90 (-3,00; -0,80)	-1,00 (-1,55; -0,45)	-0,90 (-2,13; 0,33)
	24 tyg.		-2,20 (-3,47; -0,93)	-	-
BASFI	12 tyg.	200 mg	-1,90 (-2,30; -0,80)	-0,91 (-1,95; 0,13)	-0,99 (-2,27; 0,29)
	24 tyg.		-2,40 (-3,78; -1,02)	-	-

	12 tyg.	400 mg	-1,90 (-3,00; -0,80)	-0,91 (-1,95; 0,13)	-0,99 (-2,50; 0,52)
	24 tyg.		-2,10 (-3,31; -0,89)	-	-

W populacji chorych z spondyloartropatią osiową (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie pomiędzy ocenianą technologią a aktywnym komparatorem, tj. adalimumabem w żadnym z analizowanych punktów końcowych, co pozwala wnioskować o porównywalnej skuteczności analizowanych interwencji w rozważanym wskazaniu.

3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Informacje z Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) Cimzia

Działania niepożądane w badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu

W tabeli poniżej przedstawiono działania niepożądane, które były zgłaszane w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu do obrotu w reumatoidalnym zapaleniu stawów i których związek przyczynowy z zastosowaniem produktu Cimzia został uznany za co najmniej możliwy. Reakcje niepożądane zostały przedstawione zgodnie z klasyfikacją częstości występowania oraz układów i narządów. Częstość zdefiniowano w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznaną (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 33. Działania niepożądane w badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	zakażenia bakteryjne (w tym ropień przewodu pokarmowego), zakażenia wirusowe (w tym zakażenia wirusem półpaśca, wirusem brodawczaka, wirusem grypy)
	Niezbyt często	posocznica (w tym niewydolność wielonarządowa, wstrząs septyczny), gruźlica (w tym gruźlica prosówkowa, rozsiana i pozapłucna), zakażenia grzybicze (włączając zakażenia oportunistyczne),
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Niezbyt często	Nowotwory krwi i układu chłonnego (włączając chłoniaki i białaczki), guzy narządów mięsistych, raki skóry nie będące czerniakami, zmiany przedrakowe (w tym leukoplakia jamy ustnej, znamiona barwnikowe) guzy łagodne i torbiele (w tym brodawczaki skórne)
	Rzadko	nowotwory żołądka i jelit, czerniak złośliwy
	Nieznana	rak z komórek Merckela*
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Często	zaburzenia przebiegające z eozynofilią, leukopenia (w tym neutropenia, limfopenia)
	Niezbyt często	niedokrwistość, limfadenopatia, małopłytkowość, trombocytoza
	Rzadko	pancytopenia, splenomegalia, erytrocytoza, nieprawidłowa morfologia krwinek białych
Zaburzenia endokrynologiczne	Rzadko	zaburzenia tarczycy
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Niezbyt często	zachwianie równowagi elektrolitowej, dyslipidemia, zaburzenia łaknienia, zmiany masy ciała
	Rzadko	hemosyderoza
Zaburzenia psychiczne	Niezbyt często	lęk i zaburzenia nastroju (w tym objawy towarzyszące)
	Rzadko	próba samobójcza, majaczenie, osłabienie sprawności intelektualnej
Zaburzenia układu nerwowego	Często	bóle głowy (w tym migrena), zaburzenia czucia
	Niezbyt często	neuropatie obwodowe, zawroty głowy, drżenie mięśniowe
	Rzadko	drgawki, zapalenie nerwu czaszkowego, zaburzenia koordynacji ruchów lub równowagi

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działania niepożądane
	Nieznana	stwardnienie rozsiane*, zespół Guillain-Barré*
Zaburzenia oka	Niezbyt często	zaburzenia widzenia (w tym zmniejszenie widzenia), zapalenia oka i powieki, zaburzenia łzawienia
Zaburzenia ucha i błędnika	Niezbyt często	szum w uszach, zawroty głowy pochodzenia obwodowego
Zaburzenia serca	Niezbyt często	kardiomiopatie (w tym niewydolność serca), niedokrwienie związane z chorobami tętnic wieńcowych, zaburzenia rytmu serca (w tym migotanie przedsionków), kołatanie serca
	Rzadko	zapalenie osierdzia, blok przedsionkowokomorowy
Zaburzenia naczyniowe	Często	nadciśnienie tętnicze
	Niezbyt często	krwotok lub krwawienie (o dowolnej lokalizacji), nadkrzepliwość (w tym zakrzepowe zapalenie żył, zator tętnicy płucnej), omdlenia, obrzęki (w tym obwodowe, twarzy), siniaki (w tym krwiaki, wybroczyny)
	Rzadko	udar mózgu, stwardnienie tętnic, zjawisko Raynauda, sinica marmurkowata, teleangiektazje
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Niezbyt często	astma i objawy pokrewne, wysięk opłucnowy i objawy towarzyszące, przekrwienie i zapalenie dróg oddechowych, kaszel
	Rzadko	śródmiaższowe zapalenie płuc, zapalenie płuc
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	nudności
	Niezbyt często	wodobrzusze, owrzodzenie i perforacja przewodu pokarmowego, zapalenie żołądka i jelit (o dowolnej lokalizacji), zapalenie jamy ustnej, niestrawność, rozdęcie brzucha, suchość w jamie ustnej i gardłowej
	Rzadko	odynofagia, wzmożona motoryka
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często	zapalenie wątroby (w tym zwiększenie stężenia enzymów wątrobowych)
	Niezbyt często	hepatopatia (w tym marskość wątroby), cholestaza, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi
	Rzadko	kamica żółciowa
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	wysypka
	Niezbyt często	łysienie, wystąpienie łuszczycy lub nasilenie objawów łuszczycy (w tym łuszczycza krostkowa dłoni) i zaburzenia pokrewne, zapalenie skóry i egzema, zaburzenie gruczołów potowych, owrzodzenia skórne, nadwrażliwość na światło, trądzik, przebarwienia skóry, suchość skóry, zaburzenia paznokci i łożyska paznokcia
	Rzadko	złuszczenie skóry, choroby pęcherzowe, zaburzenia struktury włosów
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Niezbyt często	zaburzenia mięśniowe, zwiększone stężenie fosfokinazy kreatynowej we krwi
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niezbyt często	zaburzenia czynności nerek, obecność krwi w moczu, zaburzenia pęcherza moczowego i cewki moczowej
	Rzadko	nefropatia (w tym zapalenie nerek)
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Niezbyt często	zaburzenia miesiączkowania i nieprawidłowe krwawienia maciczne (w tym brak miesiączki), zaburzenia piersi
	Rzadko	dysfunkcje płciowe
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	gorączka, ból (o dowolnej lokalizacji), osłabienie, świąd (o dowolnej lokalizacji), reakcje w miejscu wstrzyknięcia
	Niezbyt często	dreszcze, stany grypopodobne, zmienione odczuwanie temperatury otoczenia, poty nocne, nagłe zaczerwienienie twarzy z uczuciem gorąca
	Rzadko	przetoki (o dowolnej lokalizacji)

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działania niepożądane
Badania diagnostyczne	Niezbyt często	zwiększenie stężenia fosfatazy zasadowej we krwi, wydłużenie czasu krzepnięcia
	Rzadko	zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Niezbyt często	uszkodzenia skóry, zaburzenia gojenia

* Zdarzenia te są powiązane z grupą inhibitorów TNF, ale częstość zachorowań u osób stosujących certolizumab pegol nie jest znana.

Wyniki analizy bezpieczeństwa na podstawie badań RCT

Do podstawowej analizy bezpieczeństwa włączono badanie RAPID-axSpA. W badaniu wzięło udział 325 pacjentów z czynną osiową spondyloartropatią, którzy byli randomizowani do jednej z 3 grup: placebo (PLC = 107), CZP w dawce 200 mg podawany co 2 tygodnie (CZP_{Q2W} = 111) lub CZP podawany w dawce 400 mg co 4 tygodnie (CZP_{Q4W} = 107). Zgodnie z ChPL Cimzia profil bezpieczeństwa u pacjentów z osiową spondyloartropatią (stosujących produkt Cimzia) był zgodny z profilem bezpieczeństwa u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów i wcześniejszymi danymi uzyskanymi dla produktu Cimzia.

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki badania RAPID-axSpA dla placebo, poszczególnych dawek certolizumabu pegol oraz wspólny wynik dla obydwu dawek CZP.

Ze względu na brak opublikowanych danych specyficznych dla subpopulacji pacjentów z ZZSK i nr-axSpA analizę bezpieczeństwa dla terapii certolizumabem pegol przeprowadzono łącznie w obu tych populacjach. Jednocześnie, ze względu na brak badań dla komparatorów przyjętych w niniejszej analizie, w których populację docelową stanowili pacjenci z ZZSK i nr-axSpA odstąpiono od analizy porównawczej w zakresie bezpieczeństwa leczenia.

Tabela 34. Badanie RAPID-axSpA - wyniki bezpieczeństwa – podsumowanie TEAE

	Tydz.	PLC	CZP _{Q2W}	CZP _{Q4W}	CZP ⁷
Liczba pacjentów	16 ⁸	<u>107</u>	<u>111</u>	<u>107</u>	<u>218</u>
	24 ⁹	<u>107</u>	<u>111</u>	<u>107</u>	<u>274</u>
	96	-	<u>111</u>	<u>107</u>	<u>315</u>
Ogólny czas ekspozycji na lek w pacjentolatach (PY)	16	■	■	■	■
	24	■	■	■	■
	96	-	■	■	485.7

⁷ Grupa otrzymująca CZP składa się z pacjentów stosujących CZP 200 mg Q2W lub CZP 400 mg Q4W od tygodnia 0 i pacjentów, którzy przenieśli się z grupy PLC w 16 tygodniu (z powodu braku skuteczności) lub zostali ponownie losowo przydzieleni do grupy otrzymującej CZP w tygodniu 24 (po zakończeniu fazy badania z zastosowaniem placebo w grupie kontrolnej). Następnie w fazie otwartej badania (48 do 96 tygodni) pacjenci z grupy placebo zostali włączeni do grup otrzymujących CZP.

⁸ Podsumowanie TEAE do tygodnia 16 w fazie badania z podwójnie ślełą próbą i placebo w grupie kontrolnej (do 24. tygodnia, przed opcją "early escape").

⁹ Ze względów etycznych wymaganych przez EMA i przez protokół RAPID-axSpA, pacjenci z ramienia PLC, którzy nie osiągnęli odpowiedzi klinicznej (ASAS20) w tygodniu 14 i 16, zostali przeniesieni do grupy otrzymującej CZP. W 16 tygodniu 56 pacjentów z grupy otrzymującej PLC zostało przydzielonych losowo do grupy otrzymującej CZP 200 mg Q2W (27 chorych) lub CZP 400 mg Q4W (29 pacjentów), aż do końca fazy badania z zastosowaniem podwójnie ślepej próby (tydzień 24). Dlatego grupa pacjentów otrzymujących PLC została zmniejszona do **56 pacjentów**, począwszy od 18 tygodnia a grupa przyjmująca CZP została zwiększona o liczbę tych pacjentów.

	Tydz.	PLC	CZP _{Q2W}	CZP _{Q4W}	CZP ⁷
TEAE, N (%) IR / 100 PY różnica PLC, %† wskaźnik CZP vs PLC (95% CI)†	16				
	24	<u>67 (62.6)</u>	<u>85 (76.6)</u>	<u>80 (74.8)</u>	<u>193 (70.4)</u>
	96	-	<u>104 (93.7)</u> 376.5	<u>92 (86.0)</u> 352.5	<u>279 (88.6)</u> 360.3
Łagodne, N (%) IR / 100 PY ER / 100 PY	16				
	24	<u>52 (48.6)</u>	<u>65 (58.6)</u>	<u>64 (59.8)</u>	<u>154 (56.2)</u>
	96	-	<u>89 (80.2)</u>	<u>78 (72.9)</u>	<u>236 (74.9)</u>
Umiarkowane, N (%) IR / 100 PY ER / 100 PY	16				
	24	<u>36 (33.6)</u>	<u>46 (41.4)</u>	<u>43 (40.2)</u>	<u>99 (36.1)</u>
	96	-	<u>69 (62.2)</u>	<u>62 (57.9)</u>	<u>187 (59.4)</u>
Ciężkie, N (%) IR / 100 PY ER / 100 PY	16				
	24	<u>7 (6.5)</u>	<u>4 (3.6)</u>	<u>3 (2.8)</u>	<u>10 (3.6)</u>
	96	-	<u>8 (7.2)</u>	<u>9 (8.4)</u>	<u>31 (9.8)</u>
TEAE związane z lekiem, N (%) IR / 100 PY ER / 100 PY	16				
	24	<u>22 (20.6)</u>	<u>41 (36.9)</u>	<u>36 (33.6)</u>	<u>91 (33.2)</u>
	96	-	<u>56 (50.5)</u>	<u>52 (48.6)</u>	<u>148 (47.0)</u>
Poważne TEAE, N (%) IR / 100 PY ER / 100 PY	16				
	24				
	96	-	<u>13 (11.7)</u> 8.2	<u>14 (13.1)</u> 9.1	<u>41 (13.0)</u> 10.9
Przerwanie leczenia związane z TEAE (%) IR / 100 PY ER / 100 PY	16				
	24	<u>2 (1.9)</u>	<u>2 (1.8)</u>	<u>4 (3.7)</u>	<u>6 (2.2)</u>
	96				<u>35 (11.1)</u>
Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu, N (%) IR / 100 PY ER / 100 PY	16	0	0	0	0
	24	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>
	96	-	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>

CI – przedział ufności; CZP – certolizumab pegol; IR – współczynnik zapadalności; ER – częstość występowania zdarzeń; PLC – placebo; PY – pacjentolata, TEAE – zdarzenia niepożądane obserwowane podczas leczenia.

† – wyliczone na podstawie proporcji zapadalności (oryginalnie: Calculated based on the incidence proportion)

[Źródło: AKL wnioskodawcy, Sieper 2014 (dane podkreślone), Landewe 2013 (podwójne podkreślenie)]

Częstość występowania ogólnych zdarzeń niepożądanych wynikających z leczenia (ang. TEAE) do 16. tygodnia była podobna pomiędzy grupą leczoną CZP a grupą otrzymującą PLC.

Podczas wszystkich faz badania – fazy badania z podwójnie ślepą próbą i placebo w grupie kontrolnej (0-24 tydzień), z zaślepieniem dawki (24-48 tydzień) oraz fazy otwartego badania (48-96 tydzień) – częstotliwość występowania ogólnych TEAE wynosiła 88.6% u pacjentów przyjmujących CZP. Poważne działania niepożądane wystąpiły u 41 chorych (13.0%) i TEAE prowadzące do trwałego zakończenia leczenia wystąpiły u 35 chorych (11.1%). Nie zaraportowano zgonów.

W dłuższej perspektywie, w przypadku gdy jest bardziej prawdopodobne że zdarzenia niepożądane wystąpią u poszczególnych pacjentów więcej niż raz, stosowanie wskaźnika **ER** (ang. *Event Rate*) jest bardziej odpowiednie (niż stosowanie wskaźnika **IR**, ang. *Incidence Rate*), ponieważ uwzględnia on całkowity czas ekspozycji na lek. ER jest zatem opisany w sekcji długoterminowego bezpieczeństwa.

Do tygodnia 96, skumulowana częstotliwość występowania TEAE we wszystkich grupach CZP, które prowadzą do trwałego przerwania podawania leku wynosiła 11.1%. Najczęstszymi TEAE dla wszystkich grup CZP prowadzącymi do trwałego przerwania podawania leku do 96 tygodnia były infekcje i zarażenia pasożytnicze.

Tabela 35. Badanie RAPID-axSpA – posumowanie TEAE zgodnie z SOC i zalecanymi terminami (ang. *Preferred Term, PT*) z częstością występowania co najmniej 3% we wszystkich grupach CZP.

Klasyfikacja układów i narządów (<i>System Organ Class</i>)	Tydz	PLC	CZP ¹⁰
Liczba pacjentów	16	107	218
	24	107	274
	96	-	315
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

¹⁰ Grupa otrzymująca CZP składa się z pacjentów stosujących CZP 200 mg Q2W lub CZP 400 mg Q4W od tygodnia 0 [N=218] i pacjentów, którzy przenieśli się z grupy PLC w 16 tygodniu (z powodu braku skuteczności) [N=274] lub zostali ponownie losowo przydzieleni do grupy otrzymującej CZP w tygodniu 24 (po zakończeniu fazy badania z zastosowaniem placebo w grupie kontrolnej) [N=315].

Klasyfikacja układów i narządów (System Organ Class)	Tydz	PLC	CZP ¹⁰
[REDACTED]	■		T
[REDACTED]	■	T	T
[REDACTED]	■	T	T
[REDACTED]	■		T
[REDACTED]	■		T
[REDACTED]	■		T
[REDACTED]	■	T	T
[REDACTED]	■	T	T
[REDACTED]	■		T
[REDACTED]	■		T
[REDACTED]	■		T
[REDACTED]	■	T	T
[REDACTED]	■	T	T
[REDACTED]	■		T
[REDACTED]	■		T
[REDACTED]	■		T
[REDACTED]	■		T
[REDACTED]	■		T
[REDACTED]	■		T
[REDACTED]	■		T
[REDACTED]	■		T
[REDACTED]	■		T
[REDACTED]	■		T
[REDACTED]	■		T
[REDACTED]	■	T	T
[REDACTED]	■	T	T
[REDACTED]	■		T
[REDACTED]	■		T
[REDACTED]	■	T	T
[REDACTED]	■	T	T
[REDACTED]	■		T
[REDACTED]	■		T

Klasyfikacja układów i narządów (System Organ Class)		Tydz	PLC	CZP ¹⁰
		■		■
		■	T	T
		■	T	T
		■		T
		■	T	T
		■	T	T
		■		T
		■	T	T
		■	T	T
		■		T
		■		T
		■		T
		■		T
		■	T	T
		■	T	T
		■		T
		■	T	T
		■	T	T
		■		T
		■		T
		■		T
		■	T	T
		■	T	T
		■		T
		■		T
		■	T	T
		■	T	T
		■		T
		■		T

Klasyfikacja układów i narządów (System Organ Class)	Tydz	PLC	CZP ¹⁰
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

CZP – certolizumab pegol; **IR** – współczynnik zapadalności; **ER** – częstość występowania zdarzeń; **PLC** – placebo; **PY** – pacjentolata; **PT** – zalecane terminy; **TEAE** – zdarzenia niepożądane obserwowane podczas leczenia; **SOC** – klasyfikacja układów i narządów.

[na podstawie AKL wnioskodawcy]

Najczęściej zgłaszanymi TEAE do 24. tygodnia leczenia zgodnie z klasyfikacją układów i narządów (ang. System Organ Class, SOC) były **infekcje i zakażenia** [redacted]

Tabela 36. Podsumowanie wyników analizy bezpieczeństwa dla leczenia certolizumabem pegol w porównaniu z placebo – w 24-tyg. obserwacji.

Dawka	Certolizumab		Placebo		RR (95% CI)	NNT ^H (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)		
Zdarzenia niepożądane ogółem						
200 mg	111	85 (76,6)	107	67 (62,6)	1,22 (1,02; 1,46)	7,16 (3,8; 53,4)
400 mg	107	80 (74,8)	107	67 (62,6)	1,19 (0,99; 1,43)	-
200+400 mg	218	165 (75,7)	107	67 (62,6)	1,21 (1,03; 1,43)	7,65 (4,2; 43,9)
Poważne zdarzenia niepożądane						
200 mg	111	4 (3,6)	107	5 (4,7)	0,77 (0,21; 2,80)	-
400 mg	107	7 (6,5)	107	5 (4,7)	1,40 (0,46; 4,27)	-
200+400 mg	218	11 (5,0)	107	5 (4,7)	1,08 (0,38; 3,03)	-
Ciężkie zdarzenia niepożądane (w ocenie badaczy)						
200 mg	111	4 (3,6)	107	7 (6,5)	0,55 (0,17; 1,83)	-
400 mg	107	3 (2,8)	107	7 (6,5)	0,43 (0,11; 1,61)	-
200+400 mg	218	7 (3,2)	107	7 (6,5)	0,49 (0,18; 1,36)	-
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania badania						
200 mg	111	2 (1,8)	107	2 (1,9)	0,96 (0,14; 6,72)	-
400 mg	107	4 (3,7)	107	2 (1,9)	2,00 (0,37; 10,69)	-
200+400 mg	218	6 (2,8)	107	2 (1,9)	1,47 (0,30; 7,17)	-

Dawka	Certolizumab		Placebo		RR (95% CI)	NNTH (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)		
Zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem						
200 mg	111	41 (36,9)	107	22 (20,6)	1,80 (1,15; 2,80)	6,11 (3,5; 21,9)
400 mg	107	36 (33,6)	107	22 (20,6)	1,64 (1,04; 2,59)	7,64 (4,0; 76,7)
200+400 mg	218	77 (35,3)	107	22 (20,6)	1,72 (1,14; 2,60)	6,77 (4,0; 20,8)
Infekcje						
200 mg	111	43 (38,7)	107	25 (23,4)	1,66 (1,09; 2,51)	6,50 (3,6; 30,5)
400 mg	107	41 (38,3)	107	25 (23,4)	1,64 (1,08; 2,49)	6,69 (3,7; 36,5)
200+400 mg	218	84 (38,5)	107	25 (23,4)	1,65 (1,13; 2,42)	6,59 (3,9; 20,5)
Poważne infekcje						
200 mg	111	2 (1,8)	107	0 (0,0)	4,82 (0,23; 99,28)	-
400 mg	107	0 (0,0)	107	0 (0,0)	-	-
200+400 mg	218	2 (0,9)	107	0 (0,0)	2,47 (0,12; 50,92)	-
Infekcje górnych dróg oddechowych						
200 mg	111	6 (5,4)	107	3 (2,8)	1,93 (0,49; 7,51)	-
400 mg	107	4 (3,7)	107	3 (2,8)	1,33 (0,31; 5,82)	-
200+400 mg	218	10 (4,6)	107	3 (2,8)	1,64 (0,46; 5,82)	-

[Źródło: AKL wnioskodawcy]

Podsumowanie

zaraportowano wskaźnik IR dla zdarzeń niepożądanych do 24. tygodnia. Częstość występowania ogólnych TEAE w badaniu RAPID-axSpA w 24 tygodniu stanowiła 70.4% dla wszystkich grup CZP i 62.6% w grupie PLC, a całkowita częstość występowania wszystkich poważnych zdarzeń niepożądanych stanowiła odpowiednio 4.7% i 4.7%. TEAE były w większości łagodne (56.2% dla wszystkich grup CZP vs 48.6% dla PLC) lub umiarkowane (36.1% dla wszystkich grup CZP vs 33.6% dla PLC) i ogólnie uznane przez badacza jako niezwiązane z badanym lekiem.

Częstość przerwania leczenia z powodu TEAE była niska w 24 tygodniu, a częstość występowania TEAE w grupie przyjmującej CZP była zgodna ze znanym profilem bezpieczeństwa u pacjentów z zapalnymi chorobami stawów otrzymującymi leczenie inhibitorami. Nie wystąpiły przypadki zakażeń oportunistycznych (w tym gruźlicy) w 24 tygodniu.

Przy dłuższym horyzoncie czasowym leczenia, gdy jest bardziej prawdopodobne że zdarzenia niepożądane wystąpią u pacjenta więcej niż jeden raz, zgłoszono wskaźnik ER który uwzględnia pełen czas ekspozycji i wszystkie działania niepożądane. Do tygodnia 96, częstość występowania ogólnych TEAE wynosiła 88.6% (ER: 360.3/100 PY) i poważne działania niepożądane wystąpiły u 41 chorych (13.0%; ER: 10.9/100 PY), włączając jeden przypadek zakażenia gruźlicy (0.3%; ER: 0.2/100 PY). zaraportowany podczas obserwacji do 96 tygodnia. Nie zgłoszono przypadków zgonów czy nowotworów złośliwych podczas 96 tygodni leczenia CZP. Profil bezpieczeństwa CZP u pacjentów z ZZSK, przez okres 96 tygodni, był porównywalny z profilem bezpieczeństwa zaobserwowanym przy krótszym horyzoncie leczenia i w innych wskazaniach. Nie zaobserwowano również nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa w porównaniu ze stosowaniem CZP w innych wskazaniach przez okres 96 tygodni.

Bezpieczeństwo leczenia certolizumabem pegol w porównaniu do placebo analizowano pod względem częstości występowania wymienionych niżej zdarzeń niepożądanych w horyzoncie 24-tygodniowej obserwacji:

- zdarzeń niepożądanych ogółem,
- poważnych zdarzeń niepożądanych,
- ciężkich zdarzeń niepożądanych,
- przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych,
- zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem,
- infekcji,
- poważnych infekcji,
- infekcji górnych dróg oddechowych.

Przy stosowaniu certolizumabu pegol obserwuje się istotną statystycznie wyższą częstość występowania:

- **zdarzeń niepożądanych ogółem**
 - CZP 200 mg: RR= 1,22 (95% CI: 1,02; 1,46); NNTH= 7,16 (95% CI: 3,8; 53,4);
 - CZP 200 mg+400 mg: RR= 1,21 (95% CI: 1,03; 1,43); NNTH= 7,65 (95% CI: 4,2; 43,9);
- **zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem**
 - CZP 200 mg: RR= 1,80 (95% CI: 1,15; 2,80); NNTH= 6,11 (95% CI: 3,5; 21,9);
 - CZP 400 mg: RR= 1,64 (95% CI: 1,04; 2,59); NNTH= 7,64 (95% CI: 4,0; 76,7);
 - CZP 200 mg+400 mg: RR= 1,72 (95% CI: 1,14; 2,60); NNTH= 6,77 (95% CI: 4,0; 20,8);
- **infekcji**
 - CZP 200 mg: RR= 1,66 (95% CI: 1,09; 2,51); NNTH= 6,50 (95% CI: 3,6; 30,5);
 - CZP 400 mg: RR= 1,64 (95% CI: 1,08; 2,49); NNTH= 6,69 (95% CI: 3,7; 36,5);
 - CZP 200 mg+400 mg: RR= 1,65 (95% CI: 1,13; 2,42); NNTH= 6,59 (95% CI: 3,9; 20,5);

przy jednoczesnym braku większego ryzyka poważnych zdarzeń niepożądanych i poważnych infekcji oraz braku statystycznie istotnych różnic w porównaniu z placebo w zakresie wszystkich innych analizowanych punktów końcowych oceny bezpieczeństwa.

3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Dane wnioskodawcy

Poszerzona analiza profilu bezpieczeństwa została przygotowana w oparciu o dodatkowe źródła informacji. Dostępne są badania kliniczne o szerszym zasięgu niż badania przedstawione we wcześniejszej części analizy. Dostępne są dane dotyczące bezpieczeństwa w których zestawiono szerszą pulę pacjentów narażonych na działanie leku, włączając pacjentów z RZS.

Wyniki dotyczące podstawowej oceny bezpieczeństwa uzyskane są z 3 faz badania RAPID-axSpA [do 16 tygodnia, do 24 tygodnia i z fazy badania otwartego z zaślepieniem dawki (do 96 tygodnia)]. Szersza ocena opiera się również na ostatnim raporcie PSUR dla leku Cimzia (06.05.2013 r.).

Wspomagające dane dotyczące bezpieczeństwa CZP dostarczono ze zbiorczych 14 badań dla RZS (12 ukończonych badań i 2 trwających badań z datą odcięcia 30.11.2011 r.), obejmujących 4049 pacjentów i 9277 pacjentolat (PY). Wyniki zostały opublikowane w Bykerk 2013.

W porównaniu z populacją pacjentów z axSpA, pacjenci z RZS są starsi (53 lata vs [redacted]) i głównie są to kobiety (80% vs [redacted]). Do badania RAPID-axSpA byli kwalifikowani pacjenci, którzy stosowali wcześniej LMPCh. Natomiast takiego wymagania nie było dla badań dla RZS.

W badaniach dla CZP we wskazaniu RZS, profil bezpieczeństwa CZP był zgodny z oczekiwaniami dla terapii inhibitorami TNF. W grupach leczonych CZP było raportowane więcej TEAE niż w grupie otrzymującej placebo. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych we wszystkich grupach stosujących lek Cimzia w porównaniu do placebo była podobna. W badaniu dla wskazania RZS najczęstszym ciężkim zdarzeniem niepożądany były infekcje. Podsumowując: częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych była zgodna z oczekiwaniami dla populacji pacjentów leczonych inhibitorami TNF.

Porównanie TEAE z badania dla RZS (wszystkie grupy CZP w badaniu z placebo w grupie kontrolnej) zostało przedstawione poniżej.

Tabela 37. Porównanie TEAE z badania RAPID-axSpA i programu badania klinicznego dla RZS [Bykerk 2013]

		RZS, n (%)		axSpA, n (%)	
		PLC N=1137	CZP N=2965	PLC N=107	CZP N=274
Czas ekspozycji (PY, pacjentolata)		373	1302		
Średni czas ekspozycji		110 dni	152 dni		
TEAE	TEAE	713 (62.7)	2048 (69.1)	67 (62.6)	
	Łagodne	530 (46.6)	1620 (54.6)	52 (48.6)	
	Umiarkowane	384 (33.8)	1120 (37.8)	36 (33.6)	
	Ciężkie	93 (8.2)	256 (8.6)	7 (6.5)	
Poważne AEs		61(5.4)	260 (8.8)	5 (4.7)	
TEAE związane z lekiem		283 (24.9)	1009 (34.0)	22 (20.6)	
TEAE prowadzące do wycofania z leczenia				2 (1.9)	
TEAE prowadzące do zgonu				0	

TEAE – zdarzenia niepożądane obserwowane podczas leczenia, **CZP** – certolizumab pegol, **RZS** – reumatoidalne zapalenie stawów, **axSpA** – osiowa spondyloartropatia.

[źródło: AKL wnioskodawcy, Bykerk 2013]

Profil bezpieczeństwa w badaniu RAPID-axSpA i w badaniu dla RZS był porównywalny.

Informacje z ChPL produktu leczniczego Cimzia

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zakażenia

Pacjentów należy starannie obserwować w celu wykrycia przedmiotowych i podmiotowych objawów zakażeń, w tym również gruźlicy, przed, podczas i po leczeniu produktem Cimzia. Ponieważ wydalanie certolizumabu pegol z organizmu może trwać do 5 miesięcy, kontrolę stanu pacjenta należy prowadzić przez cały ten okres.

Nie wolno rozpoczynać leczenia produktem Cimzia u pacjentów z istotnym klinicznie, czynnym zakażeniem, w tym z zakażeniami przewlekłymi lub miejscowymi, do czasu opanowania zakażenia.

U pacjentów otrzymujących produkt Cimzia, opisywano występowanie ciężkich zakażeń, w tym posocznicy i gruźlicy (w tym postaci prosówkowej, rozsianej i pozapłucnej) oraz zakażeń oportunistycznych (np. histoplazmozy, nokardiozy, kandydoz). Niektóre z tych zdarzeń kończyły się zgonem.

Gruźlica

Przed rozpoczęciem leczenia produktem Cimzia, u wszystkich pacjentów należy przeprowadzić badania w celu wykrycia zarówno czynnego, jak i utajonego zakażenia prątkiem gruźlicy. Badania powinny uwzględniać szczegółowy wywiad lekarski u pacjentów, którzy w przeszłości chorowali na gruźlicę lub mogli być narażeni na kontakt z osobami chorymi na czynną gruźlicę oraz pacjentów leczonych lekami immunosupresyjnymi w przeszłości i (lub) obecnie. U wszystkich pacjentów należy wykonać odpowiednie badania przesiewowe, np. skórny odczyn tuberkulinowy i badanie radiologiczne klatki piersiowej. Wskazane jest odnotowanie tych badań w Karcie Ostrzegawczej dla Pacjenta. Lekarze powinni pamiętać o ryzyku fałszywie ujemnych skórnych odczynów tuberkulinowych, szczególnie u ciężko chorych pacjentów lub pacjentów z obniżoną odpornością.

W przypadku rozpoznania czynnej gruźlicy, przed rozpoczęciem leczenia lub w jego trakcie, nie wolno rozpoczynać leczenia produktem Cimzia lub należy przerwać leczenie. W przypadku podejrzenia gruźlicy utajonej („latentnej”), należy zalecić konsultację u lekarza specjalizującego się w leczeniu gruźlicy. We wszystkich opisanych przypadkach, należy starannie rozważyć korzyści i zagrożenia wynikające z leczenia produktem Cimzia.

Reaktywacja zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV)

Reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B występowała u pacjentów, którzy są przewlekłymi nosicielami wirusa HBV (np. obecność antygenu HBS) i którzy otrzymywali lek z grupy antagonistów TNF, w tym certolizumab pegol. Niektóre przypadki zakończyły się zgonem.

Przed rozpoczęciem leczenia produktem Cimzia, pacjentów należy zbadać czy występuje u nich zakażenie wirusem HBV. W przypadku pacjentów, u których wynik testu jest pozytywny, zalecana jest konsultacja z lekarzem doświadczonym w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu B.

Nosiciele HBV, którzy wymagają leczenia produktem Cimzia, powinni być starannie monitorowani pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów czynnego zakażenia HBV przez cały okres leczenia i przez kilka miesięcy po jego zakończeniu. Odpowiednie dane dotyczące leczenia pacjentów, którzy są nosicielami wirusa HBV, lekami przeciwwirusowymi w skojarzeniu z leczeniem antagonistami TNF w celu zahamowania reaktywacji HBV, nie są dostępne. U pacjentów, u których doszło do reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B, należy przerwać leczenie produktem Cimzia i rozpocząć stosowanie skutecznego leczenia przeciwwirusowego oraz właściwego leczenia wspomagającego.

Nowotwory złośliwe i zaburzenia limfoproliferacyjne

Potencjalny wpływ leczenia antagonistami TNF na rozwój złośliwych procesów nowotworowych nie jest znany. Należy zachować ostrożność decydując o leczeniu antagonistami TNF pacjentów z nowotworem złośliwym w wywiadzie lub kontynuowaniu leczenia pacjentów, u których rozwinął się proces nowotworowy.

Przy obecnym stanie wiedzy nie można wykluczyć możliwego ryzyka wystąpienia chłoniaków, białaczki lub innych nowotworów złośliwych u pacjentów leczonych produktem z grupy antagonistów TNF.

W badaniach klinicznych z zastosowaniem produktu Cimzia i innych antagonistów TNF, więcej przypadków chłoniaka i innych nowotworów złośliwych rozpoznawano u pacjentów otrzymujących lek z grupy antagonistów TNF w porównaniu z pacjentami z grupy kontrolnej otrzymującymi placebo. W okresie postmarketingowym opisywano przypadki białaczki u pacjentów leczonych antagonistą TNF. Wyjściowe ryzyko wystąpienia chłoniaka i białaczki jest większe u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów z długotrwałym, wysoce aktywnym procesem zapalnym, co utrudnia ocenę ryzyka.

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP)

W rozpoznawczym badaniu klinicznym oceniającym stosowanie innego produktu z grupy antagonistów TNF, infliksymabu, u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) o umiarkowanym i ciężkim nasileniu, odnotowano większą liczbę nowotworów złośliwych, głównie płuc lub głowy i szyi, u pacjentów leczonych infliksymabem w porównaniu do pacjentów z grupy kontrolnej. Wszyscy pacjenci byli nałogowymi palaczami. Należy zatem zachować ostrożność podczas stosowania jakiegokolwiek antagonisty TNF u pacjentów z POChP oraz u pacjentów, u których ryzyko wystąpienia nowotworu złośliwego jest zwiększone z powodu nałogowego palenia tytoniu.

Reakcje hematologiczne

Rzadko donoszono o występowaniu pancytopenii, w tym niedokrwistości aplastycznej, w związku z zastosowaniem antagonistów TNF. Podczas stosowania produktu Cimzia opisywano działania niepożądane ze strony układu krwiotwórczego, w tym istotny z medycznego punktu widzenia niedobór krwinek (np. leukopenia, pancytopenia, małopłytkowość). Wszystkim pacjentom stosującym produkt Cimzia należy zalecić natychmiastową konsultację lekarską w przypadku wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych wskazujących na skazy krwotoczne lub zakażenie (np. utrzymująca się gorączka, wylewy podskórne, krwawienie, bledność). U pacjentów z potwierdzonymi, istotnymi nieprawidłowościami hematologicznymi należy rozważyć przerwanie stosowania produktu Cimzia.

Zaburzenia neurologiczne

Stosowanie antagonistów TNF wiązało się w rzadkich przypadkach z wystąpieniem lub zaostrzeniem objawów klinicznych i (lub) zmian radiologicznych w przebiegu chorób demielinizacyjnych, w tym stwardnienia rozsianego. Przed rozpoczęciem podawania produktu Cimzia u pacjentów z zaburzeniami neurologicznymi o charakterze demielinizacyjnym, które występowały wcześniej lub niedawno się ujawniły, należy dokładnie rozważyć oczekiwane korzyści i możliwe zagrożenia związane z leczeniem antagonistą TNF. U pacjentów leczonych produktem Cimzia donoszono o rzadkich przypadkach zaburzeń neurologicznych, w tym o napadach padaczkowych, zapaleniu nerwów lub neuropatii obwodowej.

Reakcje nadwrażliwości

Po zastosowaniu produktu Cimzia rzadko opisywano ciężkie reakcje nadwrażliwości. Niektóre z tych reakcji występowały po pierwszym podaniu produktu Cimzia. W przypadku wystąpienia ciężkich reakcji nadwrażliwości należy natychmiast zaprzestać podawania produktu Cimzia i wdrożyć odpowiednie leczenie.

Dane dotyczące stosowania produktu Cimzia u pacjentów, u których wystąpiły ciężkie reakcje nadwrażliwości na inny lek z grupy antagonistów TNF są niewystarczające, dlatego u tych pacjentów należy zachować ostrożność.

Immunosupresja

Ponieważ czynnik martwicy nowotworów (TNF) jest mediatorem zapalenia i modulatorem odpowiedzi immunologicznej typu komórkowego, antagoniści TNF, w tym również produkt Cimzia, mogą działać immunosupresyjnie i wpływać na zdolność obrony organizmu przed zakażeniami i złośliwymi procesami nowotworowymi.

Autoimmunizacja

Leczenie produktem Cimzia może powodować wytwarzanie przeciwciał przeciwjądrowych (ang. *Antinuclear Antibodies*, ANA) i w rzadkich przypadkach rozwój zespołu toczniopodobnego. Wpływ długotrwałego stosowania produktu Cimzia na rozwój chorób autoimmunologicznych nie jest znany. Jeśli w wyniku stosowania produktu Cimzia u pacjenta wystąpią objawy wskazujące na zespół toczniopodobny, leczenie musi zostać przerwane. Nie przeprowadzono badań produktu Cimzia w populacji chorych na toczeń.

Szczepienia

Pacjenci stosujący produkt Cimzia mogą stosować szczepionki, za wyjątkiem szczepionek żywych. Brak danych dotyczących odpowiedzi na żywe szczepionki lub wtórnego przenoszenia zakażenia przez żywe szczepionki u pacjentów otrzymujących produkt Cimzia. Podczas leczenia produktem Cimzia nie należy stosować szczepionek żywych.

Jednoczesne stosowanie innych leków biologicznych

W badaniach klinicznych, w których stosowano jednocześnie anakinrę (antagonista interleukiny-1) lub abatacept (modulator CD28) w skojarzeniu z innym antagonistą TNF - etanerceptem, donoszono o występowaniu ciężkich zakażeń oraz neutropenii, bez dodatkowych korzyści terapeutycznych w porównaniu z zastosowaniem antagonisty TNF w monoterapii. Biorąc pod uwagę charakter zdarzeń niepożądanych obserwowanych podczas leczenia skojarzonego innym antagonistą TNF z abataceptem lub anakinrą, podobne działania toksyczne mogą występować w przypadku połączenia anakinry lub abataceptu z innymi antagonistami TNF. Z tego względu nie zaleca się stosowania certolizumabu pegol w skojarzeniu z anakinrą lub abataceptem.

Operacje chirurgiczne

Doświadczenie dotyczące bezpieczeństwa zabiegów chirurgicznych u pacjentów leczonych produktem Cimzia jest ograniczone. W przypadku planowania zabiegu chirurgicznego należy uwzględnić 14-dniowy okres półtrwania certolizumabu pegol. Pacjenta, który wymaga zabiegu chirurgicznego w okresie leczenia produktem Cimzia należy poddać dokładnej obserwacji w celu wykluczenia obecności zakażenia oraz podjąć odpowiednie postępowanie.

Czas kaolinowo-kefalinowy (ang. *Activated Partial Thromboplastin Time – APTT*)

Stwierdzono, że leczenie produktem Cimzia wpływa na wyniki niektórych testów układu krzepnięcia. Cimzia może powodować fałszywie zawyżone wartości w teście czasu kaolinowo-kefalinowego (APTT) u pacjentów bez zaburzeń krzepnięcia. Zjawisko to obserwowano w przypadku zastosowania zautomatyzowanych testów PTT-Lupus Anticoagulant (LA) i Standard Target Activated Partial Thromboplastin time (STA-PTT) firmy Diagnostica Stago oraz testów HemosIL APTT-SP (ciekły) i HemosIL z krzemionką liofilizowaną firmy Instrumentation Laboratories. Możliwy jest wpływ na wyniki innych metod oznaczania APTT. Brak dowodów potwierdzających wpływ produktu Cimzia na proces krzepnięcia *in vivo*. Należy to uwzględnić podczas interpretacji nieprawidłowych wyników badań układu krzepnięcia u pacjentów otrzymujących produkt Cimzia. Nie obserwowano wpływu na oznaczenia w testach czasu trombinowego (TT) i protrombinowego (PT).

Pacjenci w podeszłym wieku

Badania kliniczne wykazały, że u pacjentów w wieku ≥ 65 lat, w porównaniu z pacjentami młodszymi, ryzyko zakażeń było znacznie zwiększone, chociaż doświadczenia w tym zakresie są ograniczone. Należy zachować ostrożność stosując produkt Cimzia u pacjentów w podeszłym wieku i zwrócić szczególną uwagę na możliwość występowania zakażeń.

Informacje ze strony EMA

Na stronie Europejskiej Agencji ds. Leków (*European Medicines Agency, EMA*)¹¹ 22 stycznia 2014 r. opublikowano dokument będący streszczeniem Europejskiego Publicznego Sprawozdania Oceniającego (*European Public Assessment Report, EPAR*) dotyczącego leku Cimzia. W dokumencie tym zawarto informacje, że najczęstsze działania niepożądane związane ze stosowaniem leku Cimzia (obserwowane u 1 do 10 na 100 pacjentów) to: zakażenia bakteryjne, w tym ropnie (jamy wypełnione ropą), zakażenia wirusowe (w tym: opryszczka, zakażenie wirusem brodawczaka i grypa), zaburzenia przebiegające z eozynofilią (zaburzenia eozynofilów - rodzaju krwinek białych), leukopenia (niskie stężenie krwinek białych, w tym neutrofilów i limfocytów), bóle głowy (w tym migrena), zaburzenia czucia (takie jak: drętwienie, mrowienie, uczucie pieczenia), nadciśnienie (podwyższone ciśnienie krwi), zapalenie wątroby, w tym zwiększone stężenie enzymów wątrobowych, wysypka, gorączka, ból, osłabienie, świąd (swędzenie) i reakcje w miejscu wstrzyknięcia.

Leku Cimzia nie wolno stosować u pacjentów z czynną gruźlicą, innymi poważnymi zakażeniami lub umiarkowaną i ciężką niewydolnością serca (niezdolność serca do przepompowania wystarczającej ilości krwi w organizmie). Pełny wykaz ograniczeń znajduje się w ulotce dla pacjenta.

Informacje ze strony URPL

Na stronie internetowej Urzędu do spraw Rejestracji Produktów Leczniczych i Biobójczych nie odnaleziono żadnych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa zastosowania preparatu certolizumabu pegol.

Informacje ze strony FDA

Wszystkie informacje na temat bezpieczeństwa produktu leczniczego Cimzia dostępne na stronach FDA zostały zawarte w kolejnych aktualizacjach ChPL.

Informacje z bazy *European Database Of Suspected Adverse Drug Reaction Reports*

Baza ADR Reports dostarcza danych dotyczących 4,995 pacjentów, u których raportowano działania niepożądane związane ze stosowaniem leku Cimzia (do grudnia 2014 r.). Do najczęściej zgłaszanych według częstości ich występowania należą: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, zaburzenia układu nerwowego, zaburzenia żołądka i jelit, zdarzenie niepożądane wymagające badań diagnostycznych.

[Źródło: <http://www.adrreports.eu/pl/>, data dostępu: 22.01.2015 r.]

3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego do analizy włączono 17 kontrolowanych badań klinicznych z randomizacją, a mianowicie:

III. w odniesieniu do populacji z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa:

- 1 RCT (1 publikacja) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo certolizumabu pegol (badanie RAPID-axSpA),
- 1 RCT (1 publikacja) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo golimumabu (badanie GO-RAISE),
- 4 RCT (16 publikacji) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo adalimumabu (badania ATLAS, M03-606, Huang 2013, Hu 2012),
- 6 RCT (15 publikacji) oceniających skuteczność i bezpieczeństwo etanerceptu (badania van der Heijde 2006, Calin 2004, Davis 2003, Gorman 2002, Barkham 2010, SPINE),
- 3 RCT (11 publikacji) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo infliksymabu (badania ASSERT, Braun 2002, Marzo-Ortega 2005),

IV. w odniesieniu do populacji chorych ze spondyloartropatią osiową bez zmian radiologicznych charakterystycznych dla ZZSK:

¹¹ http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/001037/WC500069733.pdf

- 1 RCT (1 publikacja) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo certolizumabu pegol,
 - 2 RCT (2 publikacje) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo adalimumabu (badania Haibel 2008, ABILITY-1)
- wszystkie w odniesieniu do placebo.

Skuteczność certolizumabu pegol w dawce 200 mg co 2 tygodnie lub 400 mg co 4 tygodnie, podawanego podskórnym, względem placebo oceniono na podstawie randomizowanego, międzynarodowego badania klinicznego RAPID-axSpA, przeprowadzonego w populacji pacjentów z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa (ZZSK) (CZP 200 mg: n=65, CZP 400 mg: n=56, PLC: n=57) oraz spondyloartropatią osiową (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (CZP 200 mg: n=46, CZP 400 mg: n=51, PLC: n=50).

Dla oceny skuteczności certolizumabu pegol w analizowanych populacjach w porównaniu z aktywnymi komparatorami (tj. innymi inhibitorami TNF-alfa) brak jest badań bezpośrednio porównujących technologię wnioskowaną z alternatywnymi – konieczne było w tym zakresie przeprowadzenie porównania pośredniego przez placebo z zastosowaniem metody Büchera. Do wyników porównania pośredniego należy podchodzić z ostrożnością.

Skuteczność kliniczna - wyniki

Analiza badania RAPID-axSpA wykazała, że w populacji pacjentów z ZZSK certolizumab pegol jest istotnie statystycznie skuteczniejszy od placebo, w zakresie następujących punktów końcowych:

- **odpowiedź ASAS20**, dla dawki CZP 200 mg w 12 tyg. – RR= 1,55 (95% CI: 1,04; 2,31) oraz 24 tyg. badania – RR= 2,03 (95% CI: 1,36; 3,04); dla dawki CZP 400 mg w 12 tyg. – RR= 1,74 (95% CI: 1,18; 2,58) oraz 24 tyg. badania – RR= 2,09 (95% CI: 1,39; 3,14); dla dawki CZP 200 mg + CZP 400 mg w 12 tyg. – RR= 1,64 (95% CI: 1,13; 2,37) oraz 24 tyg. badania – RR= 2,06 (95% CI: 1,40; 3,03);

- **odpowiedź ASAS40**, dla dawki CZP 200 mg w 12 tyg. – RR= 2,07 (95% CI: 1,13; 3,81) oraz 24 tyg. badania – RR= 3,02 (95% CI: 1,57; 5,79); dla dawki CZP 400 mg w 12 tyg. – RR= 2,59 (95% CI: 1,43; 4,68) oraz 24 tyg. badania – RR= 3,73 (95% CI: 1,97; 7,06); dla dawki CZP 200 mg + CZP 400 mg w 12 tyg. – RR= 2,31 (95% CI: 1,31; 4,08) oraz 24 tyg. badania – RR= 3,35 (95% CI: 1,80; 6,24);

- **aktywność choroby w skali ASDAS**, dla dawki CZP 200 mg w 12 tyg. – MD= -1,20 (95% CI: -1,90; -0,50) oraz 24 tyg. badania – MD= -1,30 (95% CI: -2,06; -0,54) oraz dla dawki CZP 400 mg w 12 tyg. – MD= -1,00 (95% CI: -1,58; -0,42) oraz 24 tyg. badania – MD= -1,10 (95% CI: -1,74; -0,46);

- **aktywność choroby w skali BASDAI**, dla dawki CZP 200 mg w 12 tyg. – MD= -1,50 (95% CI: -2,37; -0,63) oraz 24 tyg. badania – MD= -1,90 (-3,00; -0,80) oraz dla dawki CZP 400 mg w 12 tyg. – MD= -1,40 (95% CI: -2,21; -0,59) oraz 24 tyg. badania – MD= -1,90 (95% CI: -3,00; -0,80);

- **ruchomość kręgosłupa i stawów krzyżowo-biodrowych w skali BASMI**, dla dawki CZP 200 mg w 24 tyg. – MD= -0,30 (95% CI: -0,60; -0,003);

- **sprawność fizyczna w skali BASFI**, dla dawki CZP 200 mg w 12 tyg. – MD= -1,10 (95% CI: -2,19; -0,01) oraz 24 tyg. badania – MD= -1,70 (-2,69; -0,71) oraz dla dawki CZP 400 mg w 12 tyg. – MD= -1,10 (-2,19; -0,01) oraz 24 tyg. badania – MD= -1,60 (-2,53; -0,67).

W porównaniach pośrednich w żadnym z analizowanych punktów końcowych nie wykazano istotnej statystycznie przewagi CZP nad innymi inhibitorami TNF- α .

Istotną statystycznie przewagę na korzyść komparatora zaobserwowano w następujących punktach końcowych:

• **na korzyść infliksymabu**: odpowiedź ASAS20 w 12 tyg. badania w przypadku dawki CZP 200 mg – RR= 0,59 (95% CI: 0,35; 0,98);

• **na korzyść adalimumabu**: ruchomość kręgosłupa i stawów krzyżowo-biodrowych w skali BASMI w 24 tyg. w przypadku dawki CZP 200 mg – WMD= 0,30 (95% CI: 0,0008; 0,60); sprawność fizyczna w skali BASFI w 24 tyg. dla dawki CZP 200 mg – WMD= 1,22 (95% CI: 0,23; 2,21) oraz dawki CZP 400 mg – WMD= 1,32 (95% CI: 0,39; 2,25).

W zakresie wszystkich pozostałych punktów końcowych nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie pomiędzy porównywanymi interwencjami, co wskazuje na porównywalną skuteczność zestawianych technologii we wskazaniu ZZSK.

Analiza badania RAPID-axSpA wykazała, że w populacji pacjentów z spondyloartropatią osiową bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK certolizumab pegol jest istotnie statystycznie skuteczniejszy od placebo, w zakresie następujących punktów końcowych:

- **odpowiedź ASAS20**, dla dawki CZP 200 mg tylko w 24 tyg. badania – RR= 2,72 (95% CI: 1,59; 4,65), ale już nie w 12 tyg. badania; dla dawki CZP 400 mg w 12 tyg. – RR= 1,57 (95% CI: 1,05; 2,34) oraz 24 tyg. badania – RR= 2,94 (95% CI 1,74; 4,97); dla dawki CZP 200 mg + CZP 400 mg w 12 tyg. – RR= 1,52 (95% CI: 1,04; 2,21) oraz 24 tyg. badania – RR= 2,84 (95% CI: 1,70; 4,73);

- **odpowiedź ASAS40**, dla dawki CZP 200 mg w 12 tyg. – RR= 2,99 (95% CI: 1,48; 6,04) oraz 24 tyg. badania – RR= 4,04 (95% CI: 1,94; 8,40); dla dawki 400 mg w 12 tyg. – RR= 2,94 (95% CI: 1,46; 5,91) oraz 24 tyg. badania – RR= 3,22 (95% CI: 1,52; 6,82); dla dawki CZP 200 mg + CZP 400 mg w 12 tyg. – RR = 2,96 (95% CI: 1,52; 5,79) oraz 24 tyg. badania – RR= 3,61 (95% CI: 1,77; 7,37);

- **aktywność choroby w skali ASDAS**, dla dawki CZP 200 mg w 12 tyg. – MD= -1,20 (95% CI: -1,89; -0,51) oraz 24 tyg. badania – MD= -1,40 (95% CI: -2,21; -0,59), dla dawki CZP 400 mg w 12 tyg. – MD= -1,20 (95% CI: -1,89; -0,51) oraz 24 tyg. – MD= -1,30 (95% CI: -2,05; -0,55);

- **aktywność choroby w skali BASDAI**, dla dawki CZP 200 mg w 12 tyg. – MD= -1,80 (95% CI: -2,84; -0,76) oraz 24 tyg. – MD= -2,30 (95% CI: -3,63; -0,97); dla dawki CZP 400 mg w 12 tyg. – MD= -1,90 (95% CI: -2,10; -0,80) oraz 24 tyg. badania – MD= -2,20 (95% CI: -3,47; -0,93);

- **ruchomość kręgosłupa i stawów krzyżowo-biodrowych w skali BASMI**, dla dawki CZP 200 mg w 12 tyg. – MD= -0,60 (95% CI: -0,95; -0,25) oraz 24 tyg. badania – MD= -0,60 (95% CI: -0,95; -0,25); dla dawki 400 mg w 12 tyg. – MD= -0,50 (95% CI: -0,79; -0,21) oraz 24 tyg. badania – MD= -0,50 (95% CI: -0,99; -0,01);

- **sprawność fizyczna w skali BASFI**, dla dawki CZP 200 mg w 12 tyg. – MD= -1,90 (95% CI: -2,30; -0,80) oraz 24 tyg. badania – MD= -2,40 (95% CI: -3,78; -1,02); dla dawki CZP 400 mg w 12 tyg. – MD= -1,90 (95% CI: -2,10; -0,80) oraz 24 tyg. badania – MD= -2,10 (95% CI: -3,31; -0,89).

W populacji chorych z spondyloartropatią osiową (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie pomiędzy ocenianą technologią a aktywnym komparatorem, tj. adalimumabem w żadnym z analizowanych punktów końcowych, co pozwala wnioskować o porównywalnej skuteczności analizowanych interwencji w rozważanym wskazaniu.

Bezpieczeństwo

Częstotliwość występowania ogólnych TEAE w badaniu RAPID-axSpA w 24 tygodniu stanowiła 70.4% [redacted] dla wszystkich grup CZP i 62.6% [redacted] w grupie PLC, a całkowita częstotliwość występowania wszystkich poważnych zdarzeń niepożądanych stanowiła odpowiednio 4.7% [redacted] i 4.7% [redacted]. TEAE były w większości łagodne (56.2% [redacted] dla wszystkich grup CZP vs 48.6% [redacted] dla PLC) lub umiarkowane (36.1% [redacted] dla wszystkich grup CZP vs 33.6% [redacted] dla PLC) i ogólnie uznane przez badacza jako niezwiązane z badanym lekiem.

Przy dłuższym horyzoncie czasowym leczenia, gdy jest bardziej prawdopodobne że zdarzenia niepożądane wystąpią u pacjenta więcej niż jeden raz, zgłoszono wskaźnik ER który uwzględnia pełen czas ekspozycji i wszystkie działania niepożądane. Do tygodnia 96, częstotliwość występowania ogólnych TEAE wynosiła 88.6% (ER: 360.3/100 PY) i poważne działania niepożądane wystąpiły u 41 chorych (13.0%; ER: 10.9/100 PY), włączając jeden przypadek zakażenia gruźlicy (0.3%; ER: 0.2/100 PY). zaraportowany podczas obserwacji do 96 tygodnia. Nie zgłoszono przypadków zgonów czy nowotworów złośliwych podczas 96 tygodni leczenia CZP. Profil bezpieczeństwa CZP u pacjentów z ZZSK, przez okres 96 tygodni, był porównywalny z profilem bezpieczeństwa zaobserwowanym przy krótszym horyzoncie leczenia i w innych wskazaniach. Nie zaobserwowano również nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa w porównaniu ze stosowaniem CZP w innych wskazaniach przez okres 96 tygodni.

Przy stosowaniu certolizumabu pegol obserwuje się istotną statystycznie wyższą częstość występowania:

- **zdarzeń niepożądanych ogółem**
 - CZP 200 mg: RR= 1,22 (95% CI: 1,02; 1,46); NNTH= 7,16 (95% CI: 3,8; 53,4);
 - CZP 200 mg+400 mg: RR= 1,21 (95% CI: 1,03; 1,43); NNTH= 7,65 (95% CI: 4,2; 43,9);
- **zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem**
 - CZP 200 mg: RR= 1,80 (95% CI: 1,15; 2,80); NNTH= 6,11 (95% CI: 3,5; 21,9);
 - CZP 400 mg: RR= 1,64 (95% CI: 1,04; 2,59); NNTH= 7,64 (95% CI: 4,0; 76,7);
 - CZP 200 mg+400 mg: RR= 1,72 (95% CI: 1,14; 2,60); NNTH= 6,77 (95% CI: 4,0; 20,8);

- **infekcji**

- CZP 200 mg: RR= 1,66 (95% CI: 1,09; 2,51); NNTH= 6,50 (95% CI: 3,6; 30,5);
- CZP 400 mg: RR= 1,64 (95% CI: 1,08; 2,49); NNTH= 6,69 (95% CI: 3,7; 36,5);
- CZP 200 mg+400 mg: RR= 1,65 (95% CI: 1,13; 2,42); NNTH= 6,59 (95% CI: 3,9; 20,5);

przy jednoczesnym brak większego ryzyka poważnych zdarzeń niepożądanych i poważnych infekcji oraz braku statystycznie istotnych różnic w porównaniu z placebo w zakresie wszystkich innych analizowanych punktów końcowych oceny bezpieczeństwa.

4. Ocena analizy ekonomicznej

4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

Nie odnaleziono analiz ekonomicznych dotyczących ocenianej interwencji zarówno w spondyloartropatii osiowej jak i w zeszywniejącym zapaleniu stawów kręgosłupa.

4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy jest ocena ekonomiczna produktu leczniczego Cimzia (certolizumab pegol) stosowanego w terapii chorych ze spondyloartropatią osiową bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (nr-axSpA) oraz niezależnie dla chorych z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa (ZZSK).

Technika analityczna

Spondyloartropatia osiowa – technika kosztów-użyteczności.

Zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa – technika minimalizacji kosztów.

Populacja

Nr-axSpA:

Chorzy z aktywną postacią nr-axSpA, którzy nie odpowiedzieli na leczenie co najmniej jednym NLPZ bądź nie tolerują leków z grupy NLPZ. Przyjęto, że średni wiek pacjentów to 37,4 lata, mężczyźni stanowią 48,3 % populacji. Początkową wartość BASDAI przyjęto na poziomie 6,5, natomiast wartość początkową BASFI przyjęto na poziomie 4,9 (na podstawie badania RAPID-axSpA).

ZZSK:

Analiza dotyczyła jednego reprezentatywnego pacjenta z ZZSK. Przyjęto założenie, że pacjent jest w wieku 39 lat (co odpowiada w przybliżeniu wiekowi populacji badań klinicznych zidentyfikowanych w przeglądzie systematycznym) oraz założenie, że 75% pacjentów stanowią mężczyźni (założenie to testowano w ramach analizy wrażliwości). Średnią masę ciała pacjenta przyjęto na 68,4 kg (jest to średnia ważona masa ciała pacjentów z badań, w których raportowano informację o masie ciała [Huang 20013, van der Heijde 2006]).

Interwencja

Produkt leczniczy Cimzia (certolizumab pegol). Dawkowanie przyjęto zgodnie z ChPL: zalecana dawka początkowa produktu Cimzia u dorosłych pacjentów wynosi 400 mg (podana jako 2 podskórne wstrzyknięcia po 200 mg każde) w tygodniach 0., 2. i 4. Następnie pacjenci przyjmują dawki podtrzymujące – 200 mg co dwa tygodnie lub 400 mg co 4 tygodnie.

W przypadku nr-axSpA założono, że wszyscy pacjenci stosują dawkę 200 mg co 2 tygodnie, a certolizumab jest terapią dodaną do opieki standardowej.

W przypadku ZZSK przyjęto założenie, że 50% pacjentów stosuje dawkę 200 mg, a pozostali 400 mg, certolizumab stosowany jest w monoterapii.

Komparator

Nr-axSpA:

- terapia standardowa – autorzy AE wnioskodawcy nie przedstawili co składa się na terapię standardową, brak tu jakichkolwiek założeń dotyczących co taka terapia obejmuje. Koszty tej terapii oszacowano na podstawie kosztów zidentyfikowanych w terapii dla ZZSK w Wielkiej Brytanii (patrz niżej – „Koszty”), natomiast efekty zdrowotne przypisano na podstawie wyników badania RAPID-axSpA dla ramienia placebo.

ZZSK:

- adalimumab – dawkowanie: 40 mg co 2 tygodnie;
- etanercept – dawkowanie: 50 mg co tydzień;
- infliksymab – 5 mg/kg m. c. w dniach 0, 14, 42 a następnie co 8 tygodni;
- golimumab – dawkowanie: 50 mg co miesiąc.

Perspektywa

Analizy przeprowadzone zostały z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

Ze względu na brak kosztów zidentyfikowanych po stronie pacjenta, w przypadku terapii ZZSK, perspektywę płatnika publicznego uznano za tożsamą perspektywę poszerzonej (NFZ + pacjent).

Autorzy AE wnioskodawcy w analizie dla nr-axSpA stwierdzają: „Ze względu na brak współpłacenia pacjenta, analizę przeprowadzono jedynie dla perspektywy NFZ”. Według analityków AOTMiT w przypadku terapii standardowej występują koszty po stronie pacjentów, a co za tym idzie wymagane jest przeprowadzenie analizy również z perspektywy poszerzonej (NFZ + pacjent) – patrz niżej, część „Koszty”.

Horyzont czasowy

Nr-ax SpA – dożywotni horyzont czasowy.

ZZSK – dwuletni horyzont czasowy.

Dyskontowanie

Przyjęto stopę dyskontową dla kosztów równą 5% natomiast dla efektów zdrowotnych 3,5%.

Koszty

Nr-axSpA:

Analizowano bezpośrednio koszty medyczne związane z:

- kosztem leków (certolizumab pegol),
- podaniem leków (certolizumab pegol w ramach programu lekowego),
- kosztem standardowej opieki.

Koszt opieki standardowej obejmuje również koszty leczenia działań niepożądanych.

W modelu nie wyróżniono kosztów kwalifikacji do programu lekowego oraz monitorowania efektów terapii w ramach programu lekowego. Wynika to ze struktury wykorzystanego modelu, która zakłada, że wszystkie koszty poza kosztami leków biologicznych wliczone są do kosztów standardowej opieki.

Komentarz analityka AOTMiT:

Pominięcie kosztów kwalifikacji do programu oraz kosztów monitorowania leczenia ma wpływ na zaniżenie kosztów ramienia leczonego certolizumabem. Nie jest poprawnym podejściem zakładające, że koszty kwalifikacji do programu lekowego oraz koszty monitorowania pacjenta w ramach tego programu nie są kosztami różniącymi. Przyjęcie takich założeń zaniża koszt ocenianej interwencji, a co za tym idzie wartość współczynnika ICUR. Koszt kwalifikacji do programu oszacowano na 325 PLN (patrz niżej), natomiast roczne koszty monitorowania pacjenta w ramach programu lekowego oszacowano na 748,80 PLN. Koszt kwalifikacji naliczany jest jednorazowo i jego wartość w stosunku do kosztów całkowitych jest praktycznie pomijalna, lecz koszty monitorowania w horyzoncie czasowym analizy mogą mieć zauważalny wpływ na wyniki analizy. Analitycy AOTMiT oszacowali, że koszty diagnostyki i monitorowania w horyzoncie czasowym analizy oraz koszty włączenia do programu są niewielkie w stosunku do całkowitych kosztów (analitycy oszacowali te koszty na około 5 380 PLN w dożywotnim horyzoncie analizy, uwzględnienie tych kosztów skutkuje wzrostem wartości ICUR o około 3%).

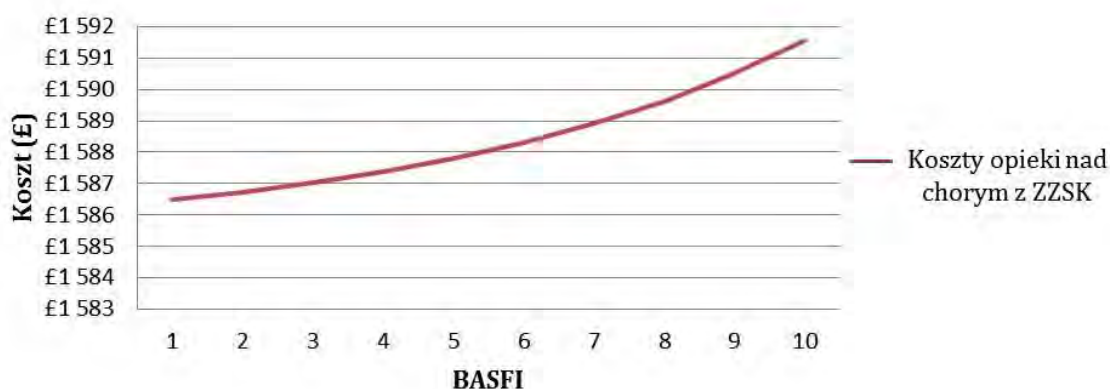
Koszty leku oraz jego podania przyjęto na takim samym poziomie jak w analizie minimalizacji kosztów dla wskazania ZZSK (patrz niżej).

Koszty opieki standardowej

Wytyczne wskazują, że chorzy z podejrzeniem ZZSK powinni być skierowani do reumatologa, mieć dostęp do terapii z zastosowaniem leku z grupy anty-TNF- α oraz fizjoterapii, a także możliwość regularnych wizyt kontrolnych. Te zalecenia pokazują, jaki rodzaj zasobów medycznych będzie wykorzystywany w przypadku chorych z nr-axSpA i podają jasny algorytm postępowania, który został wykorzystany przez autorów podczas szacowania kosztów opieki standardowej.

W Wielkiej Brytanii producenci leków biologicznych wykorzystywali wyniki obserwacyjnych badań kohortowych, w postaci wskaźników BASFI i BASDAI, w szacowaniu kosztów opieki nad chorymi. Wg NICE najbardziej wiarygodne wyniki pochodzą z prospektywnego, 2-letniego badania OASIS (ang. *Outcomes in Ankylosing Spondylitis International Study*), w którym wzięło udział 208 chorych z ZZSK z Francji, Holandii, Belgii, poddawanych ocenie co 2 albo 6 miesięcy. Jednocześnie wg NICE tylko ocena wg BASFI może być stosowana jako główny predyktor kosztów, ponieważ odzwierciedla progresję choroby w długim horyzoncie czasowym, podczas gdy BASDAI wykazuje fluktuacje bez wzrostu w czasie. Na podstawie zagregowanych danych z badania OASIS, odpowiedni zespół w NICE zbudował wykładniczy model kosztowy, który otrzymano z zastosowaniem formuły: średni roczny koszt ZZSK z perspektywy NHS= £1585,30 x exp(0,1832 x BASFI) (McLoed 2007, NICE 2008). Wykres zależności kosztów od oceny wg BASFI przedstawiono poniżej.

Rycina 1. Relacja pomiędzy kosztem opieki nad chorym z ZZSK i oceną BASFI.



Autorzy AE wnioskodawcy koszt £1585,30 przeliczyli na koszt w PLN. W tym celu koszt wyrażony w GBP przemnożono przez: średni kurs wymiany NPB w 2007 roku (1 GBP = 5,532875 PLN), korektę inflacji 2007-2013 (dane GUS) oraz współczynnik odzwierciedlający stosunek nakładów na opiekę zdrowotną w przeliczeniu na osobę w Polsce i Wlk. Brytanii (dane OECD) równy 42,6% (http://www.stat.gov.pl/gus/5840_1634_PLK_HTML.htm; <http://www.nbp.pl/home.aspx?c=/ascx/archa.ascx>; http://www.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/total-expenditure-on-health-per-capita_20758480-table2). Ostatecznie koszt uwzględniony w modelu analizy ekonomicznej wyniósł 4 630,22 PLN x exp(0,1832 x BASFI) rocznie. Koszt ten odzwierciedla koszty leków (z wyłączeniem leków z grupy anty-TNF- α), koszty związane z podaniem leków, monitorowaniem leczenia, hospitalizacji, wizyt ambulatoryjnych, stosowanych aparatów i urządzeń oraz leczenia działań niepożądanych.

Komentarz analityka AOTMiT:

Sposób oszacowania kosztów opieki standardowej budzi wiele zastrzeżeń. Proste przełożenie kosztów ponoszonych na opiekę pacjentów w Wielkiej Brytanii na warunki polskie jest bardzo niepewne i nieprecyzyjne. Autorzy AE wnioskodawcy nie uwzględnili różnic w systemach opieki zdrowotnej jakie występują między porównywanymi krajami. Nie uwzględniono również możliwych dopłat pacjentów do leków w Polsce. Przyjęto założenie, że pacjent nie ponosi żadnych kosztów związanych z terapią standardową, co nie jest zgodne z Polskimi realiami (m. in. preparaty zawierające metotreksat są dostępne za opłatą ryczałtową, a preparaty zawierające sulfasalazynę dostępne są z 30% odpłatnością pacjenta). Wynika stąd, że założenie o braku współpłacenia pacjentów mija się z prawdą, co niesie za sobą konieczność przeprowadzenia analizy również z perspektywy poszerzonej (NFZ + pacjent).

Należy jednak zauważyć, że koszty terapii standardowej zostały poddane analizie wrażliwości w szerokim zakresie (+/- 25%) i przyjęcie odmiennych ich wartości ma znikomy wpływ na wyniki analizy (wynika to z faktu, że terapia certolizumabem jest terapią dodaną do terapii standardowej i koszty tej opieki występują w obu porównywanych ramionach, więc przyjęcie różnych wartości tego parametru nie wpływa w sposób znaczący na koszty inkrementalne, a co za tym idzie na wartość współczynnika ICUR – patrz rozdział „Analiza wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy”).

ZZSK:

Analizowano bezpośrednio koszty medyczne związane z:

- kosztem leków,

- podaniem leków,
- kwalifikacją do programu lekowego,
- monitorowaniem leczenia w programie lekowego.

Nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych ze względu na porównywalny z placebo profil bezpieczeństwa (różnice istotne statystycznie dotyczyły działań niepożądanych ogółem, działań niepożądanych związanych z leczeniem oraz infekcji).

Koszty leków przyjęto na podstawie obwieszczenia MZ (aktualne na dzień przekazywania AWA), w ramach analizy wrażliwości uwzględniono koszty oszacowane na podstawie komunikatu DGL. Przyjęte wartości kosztów przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 38. Koszty leków przyjęte w analizie minimalizacji kosztów (ZZSK)

Lek	Dawka na podanie	Koszt pojedynczej dawki (fiolki dla infliksymabu)	Źródło
Certolizumab pegol (bez RSS)			
Certolizumab pegol (z RSS)			
Adalimumab	40 mg	2 181,82 PLN	Obwieszczenie MZ (grupa limitowa 1050.1)
Adalimumab (DGL)	40 mg	2 069,79 PLN	NFZ (komunikat DGL)
Etanercept	50 mg	1 048,95 PLN	Obwieszczenie MZ (grupa limitowa 1050.2)
Etanercept (DGL)	50 mg	950,66 PLN	NFZ (komunikat DGL)
Infliksimab (Remicade)	5 mg/kg m.c.	2 219,49 PLN (100 mg)	Obwieszczenie MZ (grupa limitowa 1104.0)
Infliksimab (Remicade) - DGL	5 mg/kg m.c.	2 119,19 PLN (100 mg)	NFZ (komunikat DGL)
Infliksimab (Inflectra)	5 mg/kg m.c.	1 663,58 PLN (100 mg)	Obwieszczenie MZ (grupa limitowa 1050.3)
Infliksimab (Remsima)	5 mg/kg m.c.	1 508,22 PLN (100 mg)	Obwieszczenie MZ (grupa limitowa 1050.3 – podstawa limitu finansowania)
Golimumab (Simponi)	50 mg	3 881,68 PLN	Obwieszczenie MZ (grupa limitowa 1050.4)

Komentarz analityka AOTMiT:

Wnioskodawca pominął koszty golimumabu oszacowane na podstawie komunikatu DGL, dodatkowo nie szacowano kosztów leków Remsima oraz Inflectra w oparciu o dane DGL. Analitycy AOTMiT oszacowali ceny poszczególnych leków w oparciu o najbardziej aktualne dane – Komunikat Centrali NFZ „Wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii (styczeń - wrzesień 2014)” - <http://nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=6444>. Wartości cen oszacowanych w oparciu o powyższy komunikat przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 39. Koszty leków przyjęte w analizie minimalizacji kosztów (ZZSK) na podstawie komunikatu NFZ oszacowane przez analityków AOTMiT

Lek	Dawka na podanie	Koszt pojedynczej dawki (fiolki dla infliksymabu)
Adalimumab	40 mg	2 065,46 PLN
Etanercept	50 mg	971,68 PLN
Golimumab*	50 mg	3 491,37 PLN
Infliksimab (Remicade)	5 mg/kg m.c.	1 513,79 PLN (100 mg)
Infliksimab (Inflectra)	5 mg/kg m.c.	1 192,05 PLN (100 mg)

Infliksimab (Remsima)	5 mg/kg m.c.	1 323,40 PLN (100 mg)
Infliksymab – średnia*	5 mg/kg m.c.	1 471,94 PLN (100 mg)

* - wartość średnia ważona ilością zrefundowanych mg substancji czynnej

Wnioskodawca zaproponował RSS

Koszt podania leków w analizie podstawowej oparto na założeniu, że pierwsze podanie certolizumabu pegol, adalimumabu, etanerceptu i golimumabu następuje w warunkach ambulatoryjnych, a kolejne podania realizowane są samodzielnie przez pacjenta (nie generują dodatkowych kosztów). W przypadku infliksymabu przyjęto założenie o podaniu w trybie hospitalizacji jednodniowej. Koszt kwalifikacji pacjentów do programu lekowego oparto na wycenie procedury „kwalifikacja i weryfikacja leczenia biologicznego w chorobach reumatycznych”. Koszt monitorowania leczenia oparto na wycenie procedury „Diagnostyka w programie leczenia inhibitorami TNF alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK)”. Koszty te oszacowano na podstawie Zarządzenia nr 27/2012/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 maja 2012 roku (zgodnie z aktualnym na dzień przekazywania AWA Zarządzeniem nr 2/2015/DGL Prezesa NFZ z dnia 2 stycznia 2015 r.). Koszt podania w warunkach ambulatoryjnych przyjęto na poziomie 104 PLN, natomiast koszt hospitalizacji jednodniowej na 468 PLN. Koszt kwalifikacji oszacowano na 325 PLN, koszty diagnostyki na 748,80 PLN (koszt roczny).

Efekty zdrowotne:

Nr-axSpA:

Analiza podstawowa przeprowadzona została na podstawie wyników badania RAPID-axSpA. Wykorzystano wyniki uzyskane w populacji chorych na nr-axSpA, która objęła zarówno chorych leczonych wcześniej lekami z grupy anty-TNF, jak i tych, którzy nie stosowali wcześniej leków z tej grupy.

W modelu wykorzystano wyniki skuteczności uzyskane w przeprowadzonej analizie efektywności klinicznej oraz niepublikowane wyniki metaanalizy sieciowej (dane wnioskodawcy). Wyniki dla grupy otrzymujących certolizumab pegol w dawce 200 mg oraz 400 mg analizowano łącznie.

W dostarczonym przez wnioskodawcę modelu ekonomicznym skuteczność terapii certolizumabem pegol została zdefiniowana zgodnie z kryterium ASAS20 (co stanowi pewne ograniczenie analizy patrz poniżej – część „Model”).

Wyjściowa charakterystyka populacji z uwzględnieniem wskaźników BASDAI i BASFI jest zgodna z danymi z badania RAPID-axSpA. Chorzy uzyskują poprawę w ocenie BASDAI i BASFI, która zależy od otrzymywanego leczenia do 12. tygodnia od rozpoczęcia leczenia, czyli do momentu oceny skuteczności leczenia.

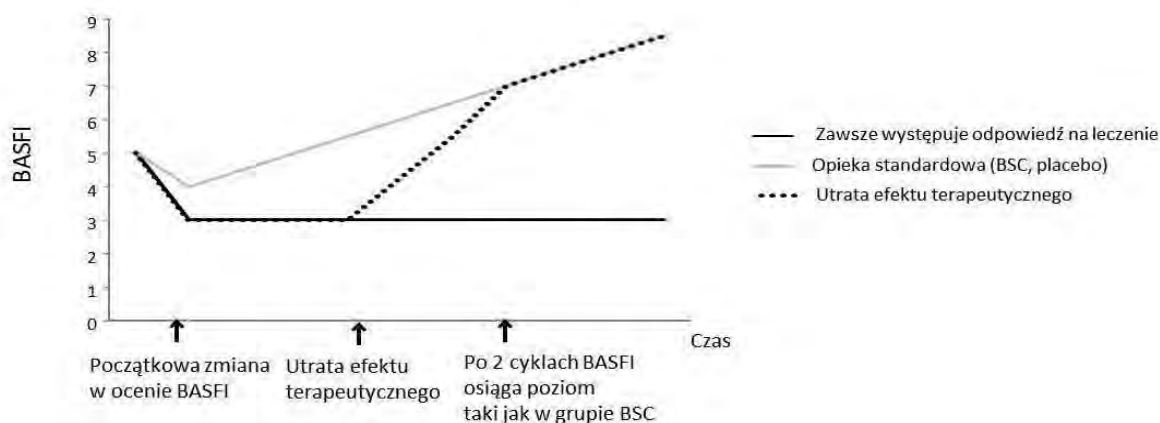
Przyjęto założenie, że chorzy, u których uzyskano odpowiedź na leczenie i dalej przyjmują certolizumab w modelu długookresowym, będą utrzymywać osiągniętą po 12-tyg. terapii poprawę BASDAI i BASFI na stałym poziomie (brak spadku w kolejnych cyklach modelu). Takie założenie jest ogólnie przyjęte w odniesieniu do leczenia z zastosowaniem anty-TNF- α u chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów, ponieważ udowodnione jest, że pogorszenie funkcjonowania może być zahamowane u tych chorych, u których kontroluje się proces zapalny, na co wskazuje utrzymujący się spadek aktywności choroby (mimo braku takich dowodów w populacji chorych ze spondyloartropatią osiową, autorzy modelu przyjęli powyższe założenie).

W przypadku chorych poddanych standardowej opiece (grupa placebo) założono stopniowy roczny wzrost w ocenie BASFI o 0,07 punktu, zgodnie ze wskazaniami NICE. W przypadku oceny wg BASDAI chorych otrzymujących terapię standardową założono brak pogorszenia, co również zostało uzasadnione przez NICE (NICE 2008; McLoed 2007). Na potrzeby modelu autorzy zamienili roczny wzrost w skali BASFI, wynoszący 0,07 punktu na wzrost względny, zakładając, że wyjściowa ocena BASFI wynosi 5,38 punktu i w czasie 20 lat wzrasta do wartości 6,78, a więc wzrost roczny o 1,12% ($5,38 \cdot (1+x)^{20} = 6,78$; $x = 1,12\%$).

W modelu przyjęto, że ocena wg BASDAI u chorych, którzy przerywają leczenie certolizumabem nie ulega zmianie. Ocena wg BASFI u chorych, którzy przerywają leczenie certolizumabem stopniowo ulega zwiększeniu do wartości odpowiadającej ocenie wg BASFI w grupie chorych otrzymujących terapię standardową. Stopniowa zmiana oceny BASFI w modelu została zaimplementowana za pomocą 2 stanów tunelowych. Ostatecznie chorzy, którzy przerywają terapię certolizumabem pegol są w stanie zdrowia porównywalnym z chorymi, którzy znajdują się w grupie placebo. Założenie to jest zgodne z zaleceniami NICE (Wailoo 2008). W ramach dostarczonego modelu użytkownik nie może określić, bez głębszej ingerencji w strukturę modelu, w jakim zakresie ocena wg BASFI ulegnie zmianie w przypadku

niepowodzenia leczenia certolizumabem pegol i rozpoczęcia konwencjonalnego leczenia. Poniższa rycina przedstawia zmianę w ocenie wg BASFI w analizie podstawowej na przykładzie 3 pacjentów, z których każdy odzwierciedla możliwe zdarzenia: pacjent cały czas stosuje certolizumab, pacjent cały czas stosuje terapię standardową, utrata skuteczności leczenia certolizumabem pegol – przejście z leczenia certolizumabem na terapię standardową.

Rycina 2. Zmiana skuteczności leczenia wg BASFI u pacjenta otrzymującego certolizumab pegol, pacjenta otrzymującego BSC i pacjenta, który przerwał terapię certolizumabem pegol.



Komentarz analityka AOTMiT:

Przyjęcie założenia, że pacjent leczony certolizumabem po utracie jego skuteczności w ciągu 2 cykli modelu (24 tygodnie) osiąga stan BASFI pacjenta leczonego terapią standardową, a więc jego stan ulega pogorszeniu o minimum 2,42 BASFI (redukcja BASFI związana ze skutecznością certolizumabu, dodatkowo w każdym cyklu pacjent leczony terapią standardową zmienia ocenę wg BASFI o 0,07 punktu) jest niepewne i sugeruje, że po utracie skuteczności leku stan pacjenta ulega nagłemu pogorszeniu i po 24 tygodniach stabilizuje się i dalsze pogorszenie stanu zdrowia przebiega już znacznie wolniej. Przyjęcie takiego założenia wpływa na szybki wzrost kosztów terapii standardowej u pacjentów z utratą skuteczności certolizumabu i co za tym idzie podwyższa koszty tej opieki (koszty terapii standardowej skorelowane są ze oceną wg BASFI). Założenie to jest założeniem konserwatywnym – zwiększa koszty ramienia certolizumabu, a co za tym idzie podwyższa wartość współczynnika ICUR. Wnioskodawca nie testował tego założenia w ramach analizy wrażliwości, a analitykom nie udało się sprawdzić wpływu tego założenia na wyniki analizy ze względu na strukturę dostarczonego modelu.

ZZSK:

W analizie uwzględniono następujące parametry:

- prawdopodobieństwo przerwania leczenia z powodu jego nieskuteczności w 12 tygodniu od rozpoczęcia terapii – konieczność uzyskania redukcji w skali BASDAI o min. 50% (BASDAI50), w celu kontynuacji terapii, na podstawie badania RAPID-axSpA.
- prawdopodobieństwo przerwania leczenia z powodu uzyskania niskiej aktywności choroby – prawdopodobieństwo przerwania terapii po 38 tygodniach (odpowiedź po 12 tygodniach + 6 miesięcy utrzymywania się remisji), szacowano w oparciu o dane dotyczące odpowiedzi ASDAS < 1,3 w 24 tygodniu, ze względu na brak odpowiednich wartości dla 38 tygodnia, na podstawie badania RAPID-axSpA.
- prawdopodobieństwo przerwania leczenia z innych przyczyn (przede wszystkim działań niepożądanych i nietolerancji leczenia) – na podstawie McLeod 2007 (przeгляд systematyczny i porównania efektywności kosztów zastosowania adalimumabu, etanerceptu i infliksymabu w terapii ZZSK).
- prawdopodobieństwo zgonu – na podstawie tablic prawdopodobieństwa zgonu dla populacji ogólnej (dane GUS dla 2010 r.), korygując dane GUS o rozkład płci w populacji pacjentów z ZZSK (3:1) oraz współczynnik 1,5, który wynika ze zwiększonego prawdopodobieństwa zgonu w populacji chorych z ZZSK w porównaniu do populacji ogólnej.

W poniższej tabeli przedstawiono wartości przyjęte przez autorów AE wnioskodawcy:

Tabela 40. Prawdopodobieństwa poszczególnych zdarzeń przejęte przez autorów analizy minimalizacji kosztów dla ZZSK

Parametr	Wartość
prawdopodobieństwo braku odpowiedzi po 12 tygodniach	55,1 %
prawdopodobieństwo remisji po 38 tygodniach (u pacjentów z odpowiedzią po 12 tygodniach)	68,2 %
% pacjentów odchodzących z programu z innych przyczyn (tygodniowo)	0,31 %
prawdopodobieństwo zgonu (tygodniowo)	0,07 %

Komentarz analityka AOTMiT:

Model przedstawiony przez wnioskodawcę uwzględnia jedynie adekwatną odpowiedź na leczenie jako zmniejszenie wartości BASDAI o $\geq 50\%$, natomiast w ramach proponowanego programu lekowego adekwatna odpowiedź na leczenie definiowana jest jako:

- zmniejszenie wartości BASDAI $\geq 50\%$ w stosunku do wartości sprzed leczenia jeżeli wyjściowy BASDAI był >6 lub o ≥ 2 jednostki (skala 0-10) jeżeli wyjściowy był ≤ 6

albo

- zmniejszenie ASDAS-CRP o 50% jeżeli wyjściowy był większy niż 3,5 lub o $\geq 1,1$ jednostki jeżeli był $\leq 3,5$, lub uzyskanie ASDAS-CRP $< 1,3$.

Mała aktywność choroby w proponowanym programie definiowana jest jako:

- wartość BASDAI <3 lub ASDAS $<1,3$, która utrzymuje się przez okres 6 miesięcy.

Ze względu na brak lepszych danych wnioskodawca przyjął uproszczone podejście (odpowiedź tylko na podstawie BASDAI50; mała aktywność choroby tylko na podstawie ASDAS-CRP). Należy również zwrócić uwagę na fakt, że z powodu braku danych na temat pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź po 12 tygodniach, i którzy wykazywali małą aktywność choroby po 6 miesiącach, autorzy AE wnioskodawcy oszacowali ten odsetek poprzez podzielenie odsetka pacjentów, którzy uzyskali ASDAS $< 1,3$ w 24 tygodniu (30,4%) przez odsetek pacjentów z BASDAI50 po 12 tygodniach (44,6%). Podejście takie może budzić wątpliwości co do wiarygodności oszacowań, tym nie mniej jednak nie powinno mieć dużego znaczenia dla wyników analizy minimalizacji kosztów (taki sam efekt uwzględniono dla wszystkich porównywanych technologii).

Model

Nr-axSpA:

Analiza ekonomiczna została oparta na modelu Markowa dostarczonym przez wnioskodawcę. Progresa choroby w długim horyzoncie czasowym jest modelowana poprzez zastosowanie BASFI i BASDAI, które zmieniają się w czasie w zależności od trwania leczenia bądź nieleczenia z zastosowaniem certolizumabu pegol. Jednocześnie użyteczność stanów zdrowia została powiązana poprzez model zarówno ze wskaźnikiem BASDAI, jak i z BASFI, na tej podstawie szacowane są lata życia skorygowane o jakość danego stanu zdrowia. Model składa się z 2 części. Pierwszą stanowi krótki, 12-tygodniowy okres obserwacji, drugą – obserwacja w długim (dożywotnim) horyzoncie czasowym. Pierwsza część modelu to proste drzewo decyzyjne – włączanie pacjenci otrzymują terapię certolizumabem pegol (jako terapię dodaną do opieki standardowej) lub poddawani są tylko opiece standardowej. Po 12 tygodniach leczenia następuje ocena skuteczności, pacjenci odpowiadający na leczenie certolizumabem nadal będą nim leczeni natomiast pacjenci nie wykazujący odpowiedzi na leczenie przechodzą na terapię standardową. Pacjenci z grupy leczonej terapią standardową nie mogą przejść do grupy leczonej certolizumabem. Po ocenie skuteczności pacjenci trafiają do drugiej (długookresowej części modelu). Pacjenci, którzy odpowiedzieli na leczenie uzyskują poprawę stanu zdrowia, która odzwierciedlona jest wskaźnikiem BASDAI oraz BASFI (patrz tabela poniżej), pacjenci stosujący terapię standardową nie uzyskują, w scenariuszu podstawowym żadnej poprawy stanu zdrowia (założenia te testowano w ramach analizy wrażliwości i miały one największy wpływ na wyniki analizy – patrz wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy). Jako kryterium odpowiedzi na leczenie autorzy modelu wybrali wskaźnik ASAS20.

Komentarz analityka AOTMiT:

Należy zwrócić uwagę, że w ramach proponowanego programu lekowego adekwatna odpowiedź na leczenie definiowana jest jako:

- zmniejszenie wartości BASDAI $\geq 50\%$ w stosunku do wartości sprzed leczenia jeżeli wyjściowy BASDAI był >6 lub ≥ 2 jednostki (skala 0-10) jeżeli wyjściowy był ≤ 6

albo

- zmniejszenie ASDAS-CRP o 50% jeżeli wyjściowy był większy niż 3,5 lub $\geq 1,1$ jednostki jeżeli był $\leq 3,5$, lub uzyskanie ASDAS-CRP $< 1,3$.

Bazowanie na wskaźniku ASAS20 może nie odzwierciedlać w pełni kryteriów wymaganych w ramach proponowanego programu lekowego, co wpływa na obniżenie wiarygodności przeprowadzonej analizy.

W ramach modelu długookresowego uwzględniono możliwość progresji chorych ze stanu nr-axSpA do stanu ZZSK. Chorzy z progresją do ZZSK kontynuują leczenie w grupie zgodnej z tą, w jakiej znajdowali się przed progresją choroby, tak że progresja choroby nie przekłada się na zmianę dotychczasowej terapii (przejście do stanu ZZSK nie wiąże się z dodatkowymi kosztami). Wszyscy chorzy mogą przerwać leczenie certolizumabem pegol z powodu braku skuteczności leczenia albo wystąpienia działań niepożądanych. Chorzy, którzy przerwali terapię certolizumabem pegol przechodzą przez 2 stany tunelowe (trwających po 24 tygodnie każdy), tak by umożliwić stopniowe pogorszenie oceny wg BASFI przed przejściem do grupy otrzymujących samą opiekę standardową, w której pozostają do końca. Zgon może nastąpić w każdym ze zdefiniowanych stanów modelu, w każdym cyklu.

W poniższej tabeli przedstawiono prawdopodobieństwa przejść pomiędzy poszczególnymi stanami modelu przyjęte przez autorów AE wnioskodawcy.

Tabela 41. Parametry przyjęte przez autorów analizy kosztów użyteczności wnioskodawcy

Parametr	Interwencja	Wartość w analizie podstawowej	Zmienność paramtru (analiza wrażliwości)
Prawdopodobieństwo odpowiedzi w 12 tyg.	Certolizumab	60,8%	44,0%; 76,4%
	Standardowa opieka	RR=0,66	RR=0,45; RR=0,96
Przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych	Certolizumab	4,380/100 pacjentolat	3,560/100 pacjentolat 5,283/100 pacjentolat
	Standardowa opieka	RR=0,00	-
Przerwanie leczenia z powodu braku skuteczności	Certolizumab	2,630/100 pacjentolat	2,140/100 pacjentolat 3,170/100 pacjentolat
	Standardowa opieka	RR=0,00	-
Progresja do ZZSK	Certolizumab	3,840/100 pacjentolat	1,487/100 pacjentolat 7,290/100 pacjentolat
	Standardowa opieka	RR=1,00	RR=0,90; RR=1,10
Zmiana BASFI	Certolizumab	-2,420	-3,114; -1,726
	Standardowa opieka	0,0	-0,40
Zmiana BASDAI	Certolizumab	-3,353	-4,023; -2,682;
	Standardowa opieka	0,0	-1,5

Śmiertelność w populacji chorych ze spondyloartropatią osiową jest wyższa w porównaniu z populacją ogólną, co wynika z podwyższonego ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych. W niniejszym modelu przyjęto standaryzowany współczynnik zgonów na poziomie 1,50. Wartość ta została odniesiona do odsetka zgonów w populacji ogólnej, tak by uzyskać odpowiednie prawdopodobieństwo zgonów w populacji chorych z nr-axSpA.

Wartości użyteczności stanów zdrowia oszacowano wykorzystując dane z badania RAPID-axSpA – analizowano wyniki pacjentów poddanych ocenie jakości życia wg EQ-5D, jak i skuteczności wg BASDAI i BASFI na początku badania oraz po 12- i 24-tygodniowej obserwacji. Autorzy modelu przeprowadzili regresję logistyczną w celu zbadania relacji pomiędzy użytecznością stanu zdrowia a BASDAI i BASFI. Wartość użyteczności danego stanu zdrowia szacowano zgodnie z następującym wzorem:

$$LN(\text{użyteczność}/(1-\text{użyteczność})) = 0,8772 - 0,0323 \cdot \text{BASFI} - 0,0384 \cdot \text{BASDAI}.$$

Komentarz analityka AOTMiT:

Należy zwrócić uwagę, że powyższy sposób szacowania użyteczności nie uwzględnia wpływu na ten parametr wieku oraz płci. Model wykorzystany przez wnioskodawcę daje możliwość alternatywnego szacowania użyteczności (na podstawie publikacji McLoed 2007), zgodnie ze wzorem:

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

Wykorzystując powyższy sposób szacowania użyteczności wyniki analizy ulegają zmianie – przedstawiono je w rozdziale „Analiza wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy”.

Dodatkowo należy zwrócić uwagę, że stosując wzór nie uwzględniający proporcji mężczyzn do kobiet ani wieku pacjenta jednokierunkowa analiza wrażliwości sprawdzająca wpływy tych parametrów na wyniki analizy uwzględnia jedynie wpływ tych parametrów na prawdopodobieństwo zgonu, pomijając ich wpływ na użyteczność danego stanu zdrowia w modelu. Zmienność wyników z uwzględnieniem powyższego równania na użyteczność w zależności od wieku (przyjmując wartości z analizy wrażliwości wnioskodawcy – min. wiek: 29 lat; maks. wiek: 49 lat; analiza podstawowa: 37,4 lat) nie jest duża i dla minimalnej wartości ICUR zmniejsza się o mniej niż 1%, natomiast dla maksymalnej wartości ICUR rośnie o niecałe 1,5%. Zmiana struktury płci w populacji ma jeszcze mniejszy wpływ na wyniki analizy (w ramach zakresów testowanych przez wnioskodawcę – min.: 43% mężczyzn, maks.: 53,6% mężczyzn; analiza podstawowa: 48% mężczyzn), wartość ICUR zmienia się mniej niż 0,1%.

ZZSK:

Model wykonano w aplikacji MS Excel, założono, że efektywność kliniczna wszystkich porównywanych terapii jest taka sama a porównywane interwencje różnią jedynie koszty. Horyzont czasowy przyjęto na 2 lata (104 tygodnie), długość cyklu przyjęto jako 1 tydzień (7 dni). Koszty leków i ich podania naliczane były na każdy cykl, natomiast koszty monitorowania i kwalifikacji naliczane były dodatkowo (koszt kwalifikacji jednorazowo; koszt monitorowania raz na rok). Koszty leków i ich podania naliczane były proporcjonalnie do odsetka leczonej kohorty – wraz z upływem czasu część analizowanej kohorty była wyłączana z leczenia (np. z powodu braku odpowiedzi na leczenie po 12 tygodniach).

Dodatkowo w ramach przedstawionego modelu, z powodu zachodzenia okoliczności art. 13 ust 3 ustawy o refundacji, oszacowano wartości współczynników CUR porównywanych interwencji. Wartości CUR szacowane były w 24 tygodniowym horyzoncie czasowym (zgodnym z długością obserwacji badań klinicznych), zakładając, że przez cały okres obserwacji pacjenci otrzymują leczenie – nie uwzględniono prawdopodobieństw: zgonu, przerywania leczenia po 12 tygodniach terapii z powodu braku skuteczności, przerywania leczenia z powodu innych przyczyn niż brak odpowiedzi lub remisja choroby). Ze względu na porównywalną skuteczność leków biologicznych w terapii ZZSK, w szacunkach dotyczących ilorazu kosztu i efektu założono, że efekt w postaci QALY będzie taki sam dla wszystkich leków (wartości CUR będą różnić się jedynie ze względu na różne koszty poszczególnych terapii).

Komentarz analityka AOTMiT:

Autorzy AE wnioskodawcy podczas szacowania współczynników CUR przyjęli założenie, że pacjenci przez cały okres horyzontu czasowego otrzymują leczenie – w horyzoncie 24 tygodnie nie ma utraty pacjentów. Założenie takie ma wpływ na szacowane koszty poszczególnych terapii – koszty są wyższe w porównaniu do założeń przyjętych w ramach analizy minimalizacji kosztów, gdzie pacjenci stopniowo są eliminowani z modelu. Analitycy AOTMiT w ramach dodatkowej analizy wrażliwości oszacowali współczynniki CUR uwzględniając utratę pacjentów (patrz rozdział „Obliczenia własne Agencji”)

Analiza wrażliwości:

Nr-axSpA:

W celu oszacowania wpływu poszczególnych parametrów modelu na uzyskane wyniki analizy autorzy AE wnioskodawcy przeprowadzili jednokierunkową analizę wrażliwości. W ramach analiz wrażliwości testowano wpływ następujących założeń:

- Dyskontowanie:
✓ 5% dla kosztów i efektów;

- ✓ 5% dla kosztów, brak dyskontowania efektów;
- ✓ brak dyskontowania kosztów i efektów.
- Parametry kosztowe:
 - ✓ -25% koszt standardowej opieki w porównaniu z wartością wyjściową;
 - ✓ +25% koszt standardowej opieki w porównaniu z wartością wyjściową;
- Parametry efektywności leczenia:
 - ✓ prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie wg ASAS20 w 12 tyg. terapii certolizumabem pegol: 44,0% i 76,4%;
 - ✓ przerwanie leczenia (liczba zdarzeń na 100 pacjento-lat) z powodu działań niepożądanych w grupie otrzymujących certolizumab pegol: 3,560/100 pacjentolat i 5,283/100 pacjentolat;
 - ✓ przerwanie leczenia (liczba zdarzeń na 100 pacjento-lat) z powodu braku skuteczności terapii w grupie otrzymujących certolizumab pegol: 2,140/100 pacjentolat i 3,170/100 pacjentolat;
 - ✓ wyjściowa ocena wg BASDAI: 6,206 i 6,794;
 - ✓ wyjściowa ocena wg BASFI: 4,449 i 5,351;
 - ✓ wskaźniki hazardu zgonu chorych z nrAxSpA w porównaniu z populacją ogólną: 1,0
 - ✓ zmiana w ocenie wg BASFI w grupie otrzymujących certolizumab pegol: -3,114 i -1,726;
 - ✓ zmiana w ocenie wg BASDAI w grupie otrzymujących certolizumab pegol: -4,023 i -2,682;
 - ✓ zmiana w ocenie wg BASFI w grupie placebo: -0,4;
 - ✓ zmiana w ocenie wg BASDAI w grupie placebo: -1,5;
- charakterystyka wyjściowa populacji:
 - ✓ wiek [lata]: +/- 10 lat
 - ✓ odsetek mężczyzn: 43,0% i 53,6%.

ZZSK:

W ramach przeprowadzonej analizy wrażliwości dla analizy minimalizacji kosztów testowano wpływ następujących założeń na wyniki analizy:

- Średni wiek pacjentów włączanych do programu:

Scenariusz A1 – 29 lat;

Scenariusz A2 – 49 lat.

- Odsetek pacjentów, którzy przerywają leczenie po 3 miesiącach terapii z powodu braku skuteczności oraz odsetek pacjentów którzy po 38 tygodniu przerywają leczenie z powodu uzyskania remisji:
 - ✓ Scenariusz B1 – 69,9% pacjentów przerywa leczenie z powodu braku odpowiedzi na leczenie i 44,2% pacjentów z pozostałej grupy przerywa leczenie z powodu remisji w 38 tygodniu;
 - ✓ Scenariusz B2 – 40,0% pacjentów przerywa leczenie z powodu braku odpowiedzi na leczenie i 92% pacjentów z pozostałej grupy przerywa leczenie z powodu remisji w 38 tygodniu;
 - ✓ Scenariusz B3 – 55,4% pacjentów przerywa leczenie z powodu braku odpowiedzi na leczenie (zgodnie ze scenariuszem podstawowym) i 0,0% pacjentów przerywa leczenie z powodu uzyskania remisji (żaden pacjent nie uzyskuje remisji).
- Prawdopodobieństwo zgonu w populacji z ZZSK:
 - ✓ Scenariusz C1 – ryzyko zgonu w populacji z ZZSK takie samo jak w populacji ogólnej.
- Roczne prawdopodobieństwo przerwania leczenia z powodu innych przyczyn niż brak odpowiedzi lub remisja choroby:
 - ✓ Scenariusz D1 – 7% pacjentów rocznie przerywa leczenie;
 - ✓ Scenariusz D2 – 24% pacjentów rocznie przerywa leczenie;
 - ✓ Scenariusz D3 – 0% pacjentów rocznie przerywa leczenie.
- Ceny leków:
 - ✓ Scenariusz E1 – ceny komparatorów w oparciu o komunikaty DGL.
- Różne sposoby podania leków:
 - ✓ Scenariusz F1 – wszystkie podania certolizumabu pegol, adalimumabu i etanerceptu w trybie ambulatoryjnym;
 - ✓ Scenariusz F2 - pierwsze podanie infliksymabu w trybie hospitalizacji jednodniowej, pozostałe w trybie ambulatoryjnym.
- Dawkowanie certolizumabu:
 - ✓ Scenariusz G1: wszyscy pacjenci pozostają na dawkowaniu 200 mg co dwa tygodnie;
 - ✓ Scenariusz G2: przejście wszystkich pacjentów na dawkowanie 400 mg co 4 tygodnie.
- Średnia waga pacjentów włączonych do programu:
 - ✓ Scenariusz H1 – 55,1 kg;
 - ✓ Scenariusz H2 – 81,7 kg.
- Zmiana proporcji płci pacjentów z ZZSK:

- ✓ Scenariusz I1 – stosunek mężczyzn do kobiet 2:1.
- Dyskontowanie efektów zdrowotnych i kosztów (w 2 roku horyzontu czasowego):
- ✓ Scenariusz J1 - 5% dla kosztów i wyników zdrowotnych;
- ✓ Scenariusz J2 - 0% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów;
- ✓ Scenariusz J3 - 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych.

Ograniczenia według wnioskodawcy

Nr-ax SpA:

Zgodnie z analizą wnioskodawcy: „Do ograniczeń modelu należy przede wszystkim brak specyficznych dla Polski danych pozwalających na oszacowanie kosztów standardowej opieki oraz konstrukcja modelu uniemożliwiająca wyodrębnienie kosztów związanych z programem lekowym innych niż koszt leku i jego podanie. Należy podkreślić, że parametr kosztów opieki standardowej był testowany w szerokim zakresie (+/- 0 25%) w analizie wrażliwości.”

ZZSK:

Zgodnie z analizą wnioskodawcy: „Do głównych ograniczeń (...) analizy należy jej stosunkowo krótki horyzont czasowy. ZZSK jest chorobą przewlekłą i leczenie najczęściej kontynuuje się znacznie dłużej niż dwa lata. Przyjęcie dwuletniego horyzontu obserwacji związane jest z brakiem możliwości wiarygodnego oszacowania czasu, jaki upływa od uzyskania remisji w wyniku terapii inhibitorami TNF-alfa do ponownego zaostrzenia objawów choroby. Zgodnie z zapisami programu lekowego, nawrót choroby po wcześniejszym uzyskaniu remisji może skutkować ponownym włączeniem do programu leczenia terapią biologiczną. Próba zmniejszenia stopnia niepewności związanego z tym ograniczeniem jest scenariusz (...) analizy wrażliwości, który szacuje koszty terapii przy założeniu, że obecność lub brak remisji nie wpływa na decyzję o kontynuacji leczenia. Wyniki oparte na założeniach tego scenariusza wskazują, że koszty związane z możliwością powtórnego włączenia do programu pacjentów, którzy uzyskali wcześniej remisję, mogą zwiększać koszty całkowite terapii nawet o ponad 40%.

Pewnym ograniczeniem jest także zastosowanie jako ceny preparatów zawierających infliksymab ceny najtańszego generycznego preparatu Remsima, wprowadzonego na listę leków finansowanych w ramach programu lekowego 1 stycznia 2014 (obok drugiego generycznego, minimalnie droższego infliksymabu o nazwie Inflectra). Założenie takie fałszywie obniża prawdopodobnie koszt terapii infliksymabem, jako że w praktyce stosowane będą wszystkie trzy preparaty zawierające infliksymab, także znacznie droższy oryginalny Remicade.

Jednocześnie należy podkreślić, że wartości prawdopodobieństw uzyskania odpowiedzi lub remisji wyliczane były jedynie na podstawie jednego badania, co także może stanowić ograniczenie wiarygodności wyników porównania.”

4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 42. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	NIE	W analizie dotyczącej nr-axSpA autorzy AE wnioskodawcy nie przedstawili co składa się na terapię standardową. Brak tu jakichkolwiek założeń dotyczących co taka terapia obejmuje. Koszty tej terapii oszacowano na podstawie kosztów zidentyfikowanych w terapii dla ZZSK w Wielkiej Brytanii (patrz wyżej – „Koszty”), natomiast efekty zdrowotne przypisano na podstawie wyników badania RAPID-axSpA dla ramienia placebo.
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
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 przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	
Czy określono perspektywę analizy?	?	Autorzy AE wnioskodawcy w analizie dla nr-axSpA stwierdzają: „Ze względu na brak współpłacenia pacjenta, analizę przeprowadzono jedynie dla perspektywy NFZ”. Według analityków AOTMiT w przypadku terapii standardowej występują koszty po stronie pacjentów.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	NIE	Autorzy AE wnioskodawcy w analizie dla nr-axSpA stwierdzają: „Ze względu na brak współpłacenia pacjenta, analizę przeprowadzono jedynie dla perspektywy NFZ”. Według analityków AOTMiT w przypadku terapii standardowej występują koszty po stronie pacjentów, a co za tym idzie wymagane jest przeprowadzenie analizy również z perspektywy poszerzonej (NFZ + pacjent). Dodatkowo ze względu na przewlekły charakter rozpatrywanych wskazań, prowadzący do ograniczenia pełnienia ról społecznych, zasadnym byłoby przeprowadzenie analizy z perspektywy społecznej.
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?	TAK	ZZSK: ograniczeniem wiarygodności analizy jest fakt, że wartości prawdopodobieństw uzyskania odpowiedzi lub remisji wyliczane były jedynie na podstawie jednego badania (RAPID-axSpA) analizującego efektywność certolizumabu. Dla wszystkich porównywanych technologii przyjęto jednakowe wartości tych prawdopodobieństw.
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywotnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	TAK / ?	ZZSK: w analizie przyjęto dwuletni horyzont czasowy. Przyjęcie dwuletniego horyzontu obserwacji związane jest z brakiem możliwości wiarygodnego oszacowania czasu, jaki upływa od uzyskania remisji w wyniku terapii inhibitorami TNF-alfa do ponownego zaostrzenia objawów choroby (zgodnie z zapisami programu lekowego, nawrót choroby po wcześniejszym uzyskaniu remisji może skutkować ponownym włączeniem do programu).
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	NIE	Nr-ax SpA: nie uwzględniono kosztów kwalifikacji do programu oraz monitorowania leczenia certolizumabem pegol. Podejście takie zaniża koszty leczenia certolizumabem i ogranicza wiarygodność analizy. ZZSK: nie pominięto, żadnej istotnej kategorii kosztów, jednak ceny preparatów zawierających infliksymab oszacowano w oparciu o cenę najtańszego generycznego preparatu – Remsima (obok niego w programie leczenia ZZSK refundowane są jeszcze dwa leki: Inflectra oraz Remicade, które są droższe od leku Remsima). Przyjęcie takiego kosztu infliksymabu jest założeniem konserwatywnym i obniża koszty tego komparatora. Dodatkowo nie uwzględniono kosztów stosowania leków modyfikujących przebieg choroby (m. in. metotreksat, sulfasalazyna), lecz można założyć, że nie będzie to koszt różnicujący porównywane terapie.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	TAK	
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	TAK	
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?*	TAK	Nie stwierdzono.

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

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

4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

W AOTMiT przeprowadzono walidację wewnętrzną dostarczonych przez wnioskodawcę modeli poprzez:

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

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

4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Nr-ax SpA

Tabela 43. Wyniki analizy kosztów-użyteczności, nr-axSpA, analiza podstawowa

	Certolizumab pegol*	Standardowa opieka	Różnica*	ICUR [PLN/QALYG]*

	Certolizumab pegol*	Standardowa opieka	Różnica*	ICUR [PLN/QALYG)*
Koszt [PLN]	455 895 /	219 767	236 128 /	197 599 /
LYG	19,779	19,779	0,000	
QALY	10,360	9,165	1,195	

* - wartość bez RSS / z RSS

Zastąpienie terapii standardowej terapią certolizumabem pegol wiąże się ze wzrostem kosztów na poziomie 236 128 PLN bez RSS () i skutkuje zyskaniem dodatkowo 1,195 QALY. Współczynnik ICUR oszacowano na 197 599 PLN/QALYG bez RSS (). Terapia produktem leczniczym Cimzia nie jest kosztowo użyteczna (zarówno w opcji bez RSS jak również z RSS).

ZZSK

Tabela 44. Wyniki analizy minimalizacji kosztów dla ZZSK, analiza podstawowa, 2-letni horyzont czasowy

Lek	Koszt leku *	Koszt podania	Koszt monitorowania	Koszt włączenia	Razem *
Koszty całkowite [PLN]					
Certolizumab pegol					
Adalimumab	32 371,14	104,00	1 461,94	325,00	34 262,09
Etanercept	31 076,75	104,00	1 461,94	325,00	32 967,69
Inflixymab	26 795,30	2 431,16	1 461,94	325,00	31 013,40
Golimumab	27 374,42	104,00	1 461,94	325,00	29 265,36
Koszty inkrementalne vs certolizumab pegol [PLN]					
Adalimumab					
Etanercept					
Inflixymab					
Golimumab					

* - wartość bez RSS / z RSS

Podstawowa analiza minimalizacji kosztów wykazała, że terapia certolizumabem pegol w 2-letnim horyzoncie czasowym, bez uwzględnienia RSS, jest droższa od wszystkich pozostałych interwencji. Terapia certolizumabem jest droższa od: terapii adalimumabem o , terapii etanerceptem o , terapii infliksymabem o i terapii golimumabem o . Uwzględniając zaproponowany RSS terapia certolizumabem jest tańsza od terapii adalimumabem o , tańsza od terapii etanerceptem o , tańsza od terapii infliksymabem o oraz droższa od terapii golimumabem o .

W poniższej tabeli dodatkowo przedstawiono wyniki analizy w rozbiciu na pierwszy i drugi rok terapii.

Tabela 45. Wyniki analizy minimalizacji kosztów dla ZZSK, analiza podstawowa, poszczególne lata analizy

Lek	Koszt leku*	Koszt podania	Koszt monitorowania	Koszt włączenia	Razem*
I rok leczenia [PLN]					
Certolizumab pegol					
Adalimumab	26 420,36	104,00	748,80	325,00	27 598,16
Etanercept	25 363,66	104,00	748,80	325,00	26 541,46

Lek	Koszt leku*	Koszt podania	Koszt monitorowania	Koszt włączenia	Razem*
Infliksymab	23 018,75	2 088,51	748,80	325,00	26 181,06
Golimumab	22 475,52	104,00	748,80	325,00	23 653,32
Koszty inkrementalne vs certolizumab pegol [PLN]					
Adalimumab					
Etanercept					
Infliksymab					
Golimumab					
II rok leczenia [PLN]					
Certolizumab pegol					
Adalimumab	5 950,78	0,00	713,14	0,00	6 663,93
Etanercept	5 713,09	0,00	713,14	0,00	6 426,23
Infliksymab	3 776,55	342,65	713,14	0,00	4 832,34
Golimumab	4 898,90	0,00	713,14	0,00	5 612,04
Koszty inkrementalne vs certolizumab pegol [PLN]					
Adalimumab					
Etanercept					
Infliksymab					
Golimumab					

* - wartość bez RSS / z RSS

4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Nr-ax SpA

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej i progu opłacalności wynoszącym 119 577 PLN, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Cimzia wynosi 2 393,98 PLN.

ZZSK

W przypadku ZZSK zachodzą okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji. W poniższej tabeli przedstawiono wartości współczynników CUR oszacowanych przez autorów AE wnioskodawcy.

Tabela 46. Wartości współczynników CUR dla komparatorów certolizumabu pegol we wskazaniu ZZSK

Interwencja	Wartość CUR
Infliksymab	78 922,11 PLN / QALY
Golimumab	81 791,19 PLN / QALY
Etanercept	95 432,62 PLN / QALY
Adalimumab	99 169,41 PLN / QALY

Interwencją o najkorzystniejszym współczynniku CUR jest infliksymab. Cena zbytu netto produktu leczniczego Cimzia, przy której koszt stosowania tej technologii nie jest wyższy od kosztu stosowania infliksymabu wynosi [redacted].

4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Nr-ax SpA

Wyniki analizy wrażliwości można odnieść łącznie do opcji z RSS i bez RSS (różnice między opcjami nie przekraczają 1%). Wnioskowanie na temat wpływu poszczególnych parametrów na wyniki analizy kosztów użyteczności kosztów będzie takie same dla opcji bez RSS i z RSS.

Jednoczynnikowa analiza wrażliwości wykazała, że parametrami w sposób najbardziej istotny wpływającymi na wyniki analizy są parametry związane ze zmianą wyniku BASDAI i BASFI.

Zmiana w ocenie wg BASFI w grupie otrzymujących certolizumab pegol o -3,114 skutkowało obniżeniem wartości współczynnika ICUR o ok. 8%, natomiast zmiana w ocenie wg BASFI w grupie otrzymujących certolizumab pegol o -1,726 skutkuje wzrostem ICUR o ok. 9%, zmiana w ocenie wg BASFI w grupie placebo o -0,4 skutkuje wzrostem ICUR o ok. 7%.

Zmiana w ocenie wg BASDAI w grupie otrzymujących certolizumab pegol o -4,023 skutkuje spadkiem wartości ICUR o ok. 9%, zmiana w ocenie wg BASDAI w grupie otrzymujących certolizumab pegol o -2,682 skutkuje wzrostem ICUR o ok. 12%.

Największą zmianę we współczynniku ICUR zanotowano przyjmując założenie, że zmiana w ocenie wg BASDAI w grupie placebo wynosi -1,5, co skutkowało wzrostem wartości ICUR o ok. 39%.

Parametrem wymagającym szczególnej uwagi był parametr związany z kosztami opieki standardowej. W analizie wrażliwości testowano zmianę tego parametru w dosyć szerokim zakresie +/- 25%. Wyniki analizy wrażliwości wskazują na nieznaczny wpływ tego założenia na współczynnik ICUR – zmniejszenie kosztów opieki standardowej o 25% skutkowało wzrostem współczynnika ICUR o ok. 3%, natomiast podniesienie tego kosztu o 25% skutkowało spadkiem współczynnika ICUR o ok. 25%. Nieznaczny wpływ tego parametru wynika z faktu, że koszty terapii standardowej dotyczą obu porównywanych interwencji.

Wpływ zmian pozostałych analizowanych parametrów nie wpływał praktycznie na wyniki analizy – zmiany nie większe niż 3%, co świadczy o stabilności modelu w odniesieniu do tych parametrów.

Komentarz analityka AOTMiT:

Należy zwrócić uwagę, że autorzy AE wnioskodawcy przeprowadzili jednokierunkową analizę wrażliwości, która pozwala na oszacowanie wpływu jedynie poszczególnych założeń niezależnie, wyniki te dają dobry obraz wpływu jednostkowych parametrów na wyniki analizy. Jednak przynajmniej w przypadku parametrów odpowiadających za zmianę w ocenie wg BASDAI / BASFI wydaje się zasadne ich wspólne uwzględnienie (jest mało prawdopodobne, że pacjent uzyska zmianę w jednej skali bez zmiany oceny w drugiej z nich). Kluczowym parametrem mającym wpływ na wyniki analizy okazała się (na podstawie jednokierunkowej analizy wrażliwości) zmiana oceny wg BASDAI w grupie placebo (bez zmiany wg BASFI), dlatego analitycy AOTMiT oszacowali wspólny wpływ tych parametrów na wyniki analizy. Zakładając, że pacjenci leczeni tylko terapią standardową (placebo) uzyskają zmianę wg BASDAI równą -1,5 oraz zmianę wg BASFI równą -0,4 wartość współczynnika ICUR wzrosło o ok. 53% (wartość ICUR bez RSS wyniesie 300 986 PLN/QALYG; z RSS ICUR wyniesie [redacted]). Należy zauważyć, że przyjęcie założenia o braku wpływu terapii standardowej na stan zdrowia pacjenta jest mało prawdopodobne.

Model wykorzystany przez wnioskodawcę daje możliwość alternatywnego szacowania użyteczności (na podstawie publikacji McLoed 2007), zgodnie ze wzorem:

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

Wartość współczynnika ICUR oszacowana z uwzględnieniem powyższego wzoru wynosi 236 435 PLN/QALYG bez RSS; [redacted] z RSS, co oznacza wzrost o ok. 20% w stosunku do analizy podstawowej.

ZZSK

Analiza wrażliwości wykazała, że niezależnie od przyjętych założeń, terapia certolizumabem pegol przy cenie nieuwzględniającej RSS pozostaje droższa od terapii adalimumabem, etanerceptem, infliksymabem lub golimumabem. Oszacowane dwuletnie koszty całkowite prowadzenia leczenia certolizumabem pegol wyniosą od [redacted] (scenariusz B1) do [redacted] (scenariusz B3) przy kosztach adalimumabu wahających się od 31 886,92 PLN (scenariusz B1) do 51 187,57 PLN (scenariusz B3), kosztach etanerceptu wahających się od 30 055,70 PLN (scenariusz B1) do 49 216,89 PLN (scenariusz B3), kosztach infliksymabu wahających się od 25 803,21 PLN (scenariusz H1) do 42 928,12 PLN (scenariusz B3) oraz kosztach golimumabu wahających się od 27 299,10 (scenariusz B1) do 42 957,16 PLN (scenariusz B3).

Analiza oparta na cenie certolizumabu pegol uwzględniającej RSS wykazała, że dla większości scenariuszy terapia certolizumabem pegol pozostaje tańsza od terapii adalimumabem, etanerceptem lub infliksymabem. Oszacowane dwuletnie koszty całkowite prowadzenia leczenia certolizumabem pegol wyniosą od [redacted] (scenariusz B1) do [redacted] (scenariusz B3). Minimalne i maksymalne koszty terapii z wykorzystaniem adalimumabu, etanerceptu, infliksymabu i golimumabu pozostają jak w opcji bez RSS.

Spośród testowanych zmiennych klinicznych, w najmniejszym stopniu na wyniki analizy wpływa założenie dotyczące ryzyka zgonu w populacji ZZSK na tym samym poziomie co w populacji ogólnej, założenie dotyczące wieku pacjentów objętych leczeniem oraz związane z rozkładem płci wśród chorych na ZZSK. Przyjęcie odmiennych stóp dyskontowych również nie miało praktycznie wpływu na wyniki analizy.

W porównaniu z infliksymabem największy wpływ miało założenie dotyczące masy ciała pacjentów (od niej zależna była dawka infliksymabu). Przyjmując minimalną bądź maksymalną wartość tego parametru różnica kosztów inkrementalnych, w opcji bez RSS, wzrastała / zmniejszała się o ok. 67%. W opcji bez RSS certolizumab pozostawał ciągle terapią droższą (odpowiednio o [redacted] i [redacted]). W opcji z RSS przyjęcie minimalnej masy pacjenta skutkowało tym, że terapia infliksymabem pozostawała terapią tańszą (o wartość [redacted]), natomiast przyjęcie wartości maksymalnej skutkowało tym, że terapia infliksymabem stawała się droższa o [redacted]. Masa ciała pacjenta jest kluczowym parametrem dla terapii infliksymabem, parametr ten nie ma wpływu na wyniki uzyskiwane dla pozostałych komparatorów. Duży wpływ na wyniki dla terapii infliksymabem ma również założenie o sposobie podawania tego leku – przyjęcie założenia o podawaniu infliksymabu w trybie ambulatoryjnym (poza pierwszą dawką) znacznie obniża koszty związane z tą terapią.

Założenie o odsetku pacjentów stosujących certolizumab w dawce 200 mg co dwa tygodnie lub 400 mg co 4 tygodnie miało niewielki wpływ na koszty terapii certolizumabem, wynika to jednak ze struktury modelu i w rzeczywistości parametr ten nie powinien wpływać na koszty stosowania certolizumabu.

Zauważalny wpływ na wyniki inkrementalne miały również założenia dotyczące długości leczenia pacjenta (przerwanie leczenia: brak odpowiedzi, uzyskanie remisji czy rezygnacja z leczenia z innych powodów).

Wyniki uwzględniające ceny komparatorów oszacowane na podstawie komunikatów NFZ przedstawiono w rozdziale „Obliczenia własne Agencji”.

4.5.4. Obliczenia własne Agencji

Nr-axSpA

Wyniki obliczeń przedstawiono w rozdziale „Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy”.

ZZSK

Poniżej przedstawiono wyniki analizy minimalizacji kosztów przyjmując ceny komparatorów oszacowane na podstawie komunikatów NFZ. Analitycy AOTMiT oszacowali ceny poszczególnych leków w oparciu o najbardziej aktualne dane – Komunikat Centrali NFZ „Wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii (styczeń - wrzesień 2014)” - <http://nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=6444>. W poniższej tabeli przedstawiono wyniki inkrementalne uwzględniające powyższe ceny komparatorów.

Tabela 47. Wyniki analizy minimalizacji kosztów dla ZZSK, 2-letni horyzont czasowy, ceny komparatorów na podstawie komunikatu NFZ

Lek	Koszt leku*	Koszt podania	Koszt monitorowania	Koszt włączenia	Razem*
Koszty inkrementalne vs certolizumab pegol					
Adalimumab	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Etanercept	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Infliksymab	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Lek	Koszt leku*	Koszt podania	Koszt monitorowania	Koszt włączenia	Razem*
Golimumab					

Analiza minimalizacji kosztów uwzględniająca koszty komparatorów oszacowane przez analityków AOTMiT na podstawie komunikatów NFZ wykazała, że terapia certolizumabem pegol w 2-letnim horyzoncie czasowym, bez uwzględnienia RSS, jest droższa od wszystkich pozostałych interwencji. Terapia certolizumabem jest droższa od: terapii adalimumabem o [redacted], terapii etanerceptem o [redacted], terapii infliksymabem o [redacted] i terapii golimumabem o [redacted]. Uwzględniając zaproponowany RSS terapia certolizumabem jest tańsza od terapii adalimumabem o [redacted], tańsza od terapii etanerceptem o [redacted], tańsza od terapii infliksymabem o [redacted] oraz droższa od terapii golimumabem o [redacted].

Autorzy AE wnioskodawcy podczas szacowania współczynników CUR przyjęli założenie, że pacjenci przez cały okres horyzontu czasowego otrzymują leczenie – w horyzoncie 24 tygodnie nie ma utraty pacjentów. Założenie takie ma wpływ na szacowane koszty poszczególnych terapii – koszty są wyższe w porównaniu do założeń przyjętych w ramach analizy minimalizacji kosztów, gdzie pacjenci stopniowo są eliminowani z modelu. Analitycy AOTMiT w ramach dodatkowej analizy wrażliwości oszacowali współczynniki CUR uwzględniając utratę pacjentów. Uwzględniono również prawdopodobieństwo zgonu (na takim samym poziomie jak w ramach analizy podstawowej), które ma wpływ zarówno na koszty jak i na wyniki zdrowotne. W poniższej tabeli przedstawiono wyniki obliczeń Agencji.

Tabela 48. Wartości współczynników CUR dla komparatorów certolizumabu pegol we wskazaniu ZZSK, obliczenia AOTMiT

Interwencja	Wartość CUR
Infliksymab	44 910,27 PLN / QALY
Golimumab	40 574,25 PLN / QALY
Etanercept	45 528,84 PLN / QALY
Adalimumab	47 341,12 PLN / QALY

Poniżej oszacowano wartości współczynników CUR uwzględniając ceny leków oszacowane na podstawie komunikatów NFZ (pozostałe założenia jak wyżej).

Tabela 49. Wartości współczynników CUR dla komparatorów certolizumabu pegol we wskazaniu ZZSK, ceny leków na podstawie komunikatów NFZ, obliczenia AOTMiT

Interwencja	Wartość CUR
Infliksymab	43 960,33 PLN / QALY
Golimumab	36 697,55 PLN / QALY
Etanercept	42 323,69 PLN / QALY
Adalimumab	44 924,19 PLN / QALY

W obu przypadkach interwencją o najkorzystniejszym współczynniku CUR jest golimumab. Cena zbytu netto produktu leczniczego Cimzia, przy której koszt stosowania tej technologii nie jest wyższy od kosztu stosowania golimumabu wynosi [redacted], przyjmując koszty komparatora na podstawie Obwieszczenia MZ. Uwzględniając koszty komparatora oszacowane na podstawie komunikatów NFZ cena zbytu netto produktu leczniczego Cimzia, przy której koszt stosowania tej technologii nie jest wyższy od kosztu stosowania golimumabu wynosi [redacted].

4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej

Celem analizy była ocena ekonomiczna produktu leczniczego Cimzia (certolizumab pegol) stosowanego w terapii chorych ze spondyloartropatią osiową bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (nr-axSpA) oraz niezależnie dla chorych z zeszytniającym zapaleniem stawów kręgosłupa (ZZSK).

Dla wskazanie nr-axSpA przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności, natomiast dla ZZSK analizę minimalizacji kosztów.

Ocenianą interwencją był produkt leczniczy Cimzia. Dawkowanie przyjęto zgodnie z ChPL: zalecana dawka początkowa produktu Cimzia u dorosłych pacjentów wynosi 400 mg (podana jako 2 podskórne wstrzyknięcia po 200 mg każde) w tygodniach 0., 2. i 4. Następnie pacjenci przyjmują dawki podtrzymujące – 200 mg co dwa tygodnie lub 400 mg co 4 tygodnie.

W przypadku nr-axSpA założono, że wszyscy pacjenci stosują dawkę 200 mg co 2 tygodnie, a certolizumab jest terapią dodaną do opieki standardowej, natomiast w przypadku ZZSK przyjęto założenie, że 50% pacjentów stosuje dawkę 200 mg, a pozostali 400 mg, certolizumab stosowany jest w monoterapii.

Jako komparator we wskazaniu nr-axSpA przyjęto terapię standardową, lecz należy zwrócić uwagę, że autorzy AE wnioskodawcy nie przedstawili co składa się na terapię standardową, brak tu jakichkolwiek założeń dotyczących co taka terapia obejmuje. Koszty tej terapii oszacowano na podstawie kosztów zidentyfikowanych w terapii dla ZZSK w Wielkiej Brytanii, natomiast efekty zdrowotne przypisano na podstawie wyników badania RAPID-axSpA dla ramienia placebo.

Dla wskazania ZZSK rozpatrywano następujące komparatory:

- adalimumab – dawkowanie: 40 mg co 2 tygodnie;
- etanercept – dawkowanie: 50 mg co tydzień;
- infliksymab – 5 mg/kg m. c. w dniach 0, 14, 42 a następnie co 8 tygodni;
- golimumab – dawkowanie: 50 mg co miesiąc.

Analizy przeprowadzone zostały z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Ze względu na brak kosztów zidentyfikowanych po stronie pacjenta, w przypadku terapii ZZSK, perspektywę płatnika publicznego uznano za tożsamą perspektywę poszerzonej (NFZ + pacjent).

Autorzy AE wnioskodawcy w analizie dla nr-axSpA stwierdzają: „Ze względu na brak współpłacenia pacjenta, analizę przeprowadzono jedynie dla perspektywy NFZ”. Według analityków AOTMiT w przypadku terapii standardowej występują koszty po stronie pacjentów, a co za tym idzie wymagane jest przeprowadzenie analizy również z perspektywy poszerzonej (NFZ + pacjent).

Analizę dla nr-axSpA przeprowadzono w dożywotnym horyzoncie, natomiast dla ZZSK w dwuletnim horyzoncie czasowym. Uwzględniono roczną stopę dyskontową 5% dla kosztów oraz 3,5% dla efektów zdrowotnych.

W przypadku nr-axSpA analizowano bezpośrednie koszty medyczne związane z kosztem leków (certolizumab pegol), podaniem leków (certolizumab pegol w ramach programu lekowego), kosztem standardowej opieki. Uznano, że koszt opieki standardowej obejmuje również koszty leczenia działań niepożądanych. W modelu nie uwzględniono kosztów kwalifikacji do programu lekowego oraz monitorowania efektów terapii w ramach programu lekowego. Wynika to ze struktury wykorzystanego modelu, która zakłada, że wszystkie koszty poza kosztami leków biologicznych wliczone są do kosztów standardowej opieki. Według analityków może to wpływać na zaniżenie kosztów inkrementalnych, a co za tym idzie wartości ICUR. Uwzględnienie oszacowanych przez analityków kosztów kwalifikacji i monitorowania skutkowało niewielkim wzrostem wartości ICUR, więc założenie to nie ma dużego wpływu na wyniki analizy. Koszty opieki standardowej oszacowano poprzez przeliczenie kosztów z Wielkiej Brytanii (szacowanie tych kosztów było skorelowane z oceną wg BASFI – im więcej punktów tym wyższy koszt). Podejście takie stanowi ograniczenie wiarygodności analizy, jednak założenie to testowano w ramach analizy wrażliwości w szerokim zakresie +/- 25%. Przyjęcie minimalnej/maksymalnej wartości tych kosztów skutkowało odpowiednio wzrostem/spadkiem wartości ICUR o ok. 3%.

W przypadku ZZSK analizowano bezpośrednie koszty medyczne związane z: kosztem leków, podaniem leków, kwalifikacją do programu lekowego, monitorowaniem leczenia w programie lekowego. Nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych ze względu na porównywalny z placebo profil bezpieczeństwa (różnice istotne statystycznie dotyczyły działań niepożądanych ogółem, działań niepożądanych związanych z leczeniem oraz infekcji). Koszty leków przyjęto na podstawie obwieszczenia MZ (aktualne na dzień przekazywania AWA), w ramach analizy wrażliwości uwzględniono koszty oszacowane na podstawie komunikatu DGL.

Wnioskodawca zaproponował RSS

, w opcji bez RSS uwzględniono cenę produktu leczniczego Cimzia

Uwzględnione w analizie efekty zdrowotne pochodzą z badania RAPID-axSpA.

Analiza ekonomiczna została oparta na modelu Markowa dostarczonym przez wnioskodawcę. Progresja choroby w długim horyzoncie czasowym jest modelowana poprzez zastosowanie BASFI i BASDAI, które zmieniają się w czasie w zależności od trwania leczenia bądź nieleczenia z zastosowaniem certolizumabu

pegol. Jednocześnie użyteczność stanów zdrowia została powiązana poprzez model zarówno ze wskaźnikiem BASDAI, jak i z BASFI, na tej podstawie szacowane są lata życia skorygowane o jakość danego stanu zdrowia. Wartości użyteczności poszczególnych stanów modelu szacowano ze zgodnie z następującym wzorem:

$$LN(\text{użyteczność}/(1-\text{użyteczność})) = 0,8772 - 0,0323 \cdot \text{BASFI} - 0,0384 \cdot \text{BASDAI}.$$

Model składa się z 2 części. Pierwszą stanowi krótki, 12-tygodniowy okres obserwacji, drugą – obserwacja w długim (dożywotnym) horyzoncie czasowym. Pierwsza część modelu to proste drzewo decyzyjne – włączani pacjenci otrzymują terapię certolizumabem pegol (jako terapię dodaną do opieki standardowej) lub poddawani są tylko opiece standardowej. Po 12 tygodniach leczenia następuje ocena skuteczności, pacjenci odpowiadający na leczenie certolizumabem nadal będą nim leczeni natomiast pacjenci nie wykazujący odpowiedzi na leczenie przechodzą na terapię standardową. Pacjenci z grupy leczonej terapią standardową nie mogą przejść do grupy leczonej certolizumabem. Po ocenie skuteczności pacjenci trafiają do drugiej (długookresowej części modelu). Pacjenci, którzy odpowiedzieli na leczenie uzyskują poprawę stanu zdrowia, która odzwierciedlona jest wskaźnikiem BASDAI oraz BASFI, pacjenci stosujący terapię standardową nie uzyskują, w scenariuszu podstawowym żadnej poprawy stanu zdrowia (założenia te testowano w ramach analizy wrażliwości i miały one największy wpływ na wyniki analizy). Jako kryterium odpowiedzi na leczenie autorzy modelu wybrali wskaźnik ASAS20, co stanowi pewne ograniczenie analizy ponieważ w proponowanym programie lekowym adekwatna odpowiedź na leczenie nie jest definiowana skalą ASAS20.

W przypadku ZZSK model wykonano w aplikacji MS Excel, założono, że efektywność kliniczna wszystkich porównywanych terapii jest taka sama a porównywane interwencji różnią jedynie koszty. Horyzont czasowy przyjęto na 2 lata (104 tygodnie), długość cyklu przyjęto jako 1 tydzień (7 dni). Koszty leków i ich podania naliczane były na każdy cykl, natomiast koszty monitorowania i kwalifikacji naliczane były dodatkowo (koszt kwalifikacji jednorazowo; koszt monitorowania raz na rok). Koszty leków i ich podania naliczane były proporcjonalnie do odsetka leczonej kohorty – wraz z upływem czasu część analizowanej kohorty była wyłączała z leczenia (np. z powodu braku odpowiedzi na leczenie po 12 tygodniach).

Dodatkowo w ramach przedstawionego modelu dla analizy minimalizacji kosztów, z powodu zachodzenia okoliczności art. 13 ust 3 ustawy o refundacji, oszacowano wartości współczynników CUR porównywanych interwencji. Wartości CUR szacowane były w 24 tygodniowym horyzoncie czasowym (zgodnym z długością obserwacji badań klinicznych), zakładając, że przez cały okres obserwacji pacjenci otrzymują leczenie – nie uwzględniono prawdopodobieństw: zgonu, przerywania leczenia po 12 tygodniach terapii z powodu braku skuteczności, przerwania leczenia z powodu innych przyczyn niż brak odpowiedzi lub remisja choroby. Ze względu na porównywalną skuteczność leków biologicznych w terapii ZZSK, w szacunkach dotyczących ilorazu kosztu i efektu założono, że efekt w postaci QALY będzie taki sam dla wszystkich leków (wartości CUR będą różnić się jedynie ze względu na różne koszty poszczególnych terapii). Analitycy dodatkowo oszacowali współczynniki CUR uwzględniając założenia modelu minimalizacji kosztów dotyczące przerywania leczenia.

W celu oszacowania wpływu parametrów niepewnych na wyniki analiz autorzy AE wnioskodawcy przeprowadzili jednokierunkowe analizy wrażliwości.

Wyniki wnioskodawcy:

Zastąpienie terapii standardowej terapią certolizumabem pegol w przypadku nr-axSpA wiąże się ze wzrostem kosztów na poziomie 236 128 PLN bez RSS ([] z RSS) i skutkuje zyskaniem dodatkowo 1,195 QALY. Współczynnik ICUR oszacowano na 197 599 PLN/QALYG bez RSS ([] z RSS). Terapia produktem leczniczym Cimzia nie jest kosztowo użyteczna (zarówno w opcji bez RSS jak również z RSS).

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej i proggu opłacalności wynoszącym 119 577 PLN, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Cimzia wynosi 2 393,98 PLN.

Podstawowa analiza minimalizacji kosztów dla ZZSK wykazała, że terapia certolizumabem pegol w 2-letnim horyzoncie czasowym, bez uwzględnienia RSS, jest droższa od wszystkich pozostałych interwencji. Terapia certolizumabem jest droższa od: terapii adalimumabem o [], terapii etenarceptem o [], terapii infliksymabem o [] i terapii golimumabem o []. Uwzględniając zaproponowany RSS terapia certolizumabem jest tańsza od terapii adalimumabem [], tańsza od terapii etenarceptem o [] tańsza od terapii infliksymabem o [] oraz droższa od terapii golimumabem o [].

W przypadku ZZSK zachodzą okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji. Interwencją o najkorzystniejszym współczynniku CUR jest infliksymab. Cena zbytu netto produktu leczniczego Cimzia, przy

której koszt stosowania tej technologii nie jest wyższy od kosztu stosowania infliksymabu wynosi [redacted].

Analiza wrażliwości:

W przypadku nr-axSpA wyniki analizy wrażliwości można odnieść łącznie do opcji z RSS i bez RSS (różnice między opcjami nie przekraczają 1%). Wnioskowanie na temat wpływu poszczególnych parametrów na wyniki analizy kosztów użyteczności będzie takie same dla opcji bez RSS i z RSS.

W przypadku nr-axSpA jednoczynnikowa analiza wrażliwości wykazała, że parametrami w sposób najbardziej istotny wpływającymi na wyniki analizy są parametry związane ze zmianą wyniku BASDAI i BASFI. Największą zmianę we współczynniku ICUR zanotowano przyjmując założenie, że zmiana w ocenie wg BASDAI w grupie placebo wynosi -1,5, co skutkowało wzrostem wartości ICUR o ok. 39%. Dodatkowo analitycy AOTMiT oszacowali wspólny wpływ zmiany BASFI oraz BASDAI dla przyjmujących placebo na wyniki analizy. Zakładając, że pacjenci leczeni tylko terapią standardową (placebo) uzyskają zmianę wg BASDAI równą -1,5 oraz zmianę wg BASFI równą -0,4 wartość współczynnika ICUR wzrośnie o ok. 53% (wartość ICUR bez RSS wyniesie 300 986 PLN/QALYG; z RSS ICUR wyniesie [redacted]). Należy zauważyć, że przyjęcie założenia o braku wpływu terapii standardowej na stan zdrowia pacjenta jest mało prawdopodobne.

Z uwagi na fakt, że model wykorzystany przez wnioskodawcę daje możliwość alternatywnego szacowania użyteczności, zgodnie ze wzorem:

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

analitycy wykonali obliczenia własne – wartość współczynnika ICUR oszacowana z uwzględnieniem powyższego wzoru wynosi 236 435 PLN/QALYG bez RSS; [redacted] z RSS, co oznacza wzrost o ok. 20% w stosunku do analizy podstawowej.

W przypadku ZZSK analiza wrażliwości wykazała, że niezależnie od przyjętych założeń, terapia certolizumabem pegol przy cenie nieuwzględniającej RSS pozostaje droższa od terapii adalimumabem, etanerceptem, infliksymabem i golimumabem w każdym testowanym scenariuszu. Analiza oparta na cenie certolizumabu pegol uwzględniającej RSS wykazała, że dla większości scenariuszy terapia certolizumabem pegol pozostaje tańsza (zgodnie z wynikami analizy podstawowej) od terapii adalimumabem, etanerceptem oraz infliksymabem i droższa od terapii golimumabem. Minimalne i maksymalne koszty terapii z wykorzystaniem adalimumabu, etanerceptu, infliksymabu i golimumabu pozostają jak w opcji bez RSS.

W porównaniu z infliksymabem największy wpływ miało założenie dotyczące masy ciała pacjentów (od niej zależna była dawka infliksymabu). Przyjmując minimalną bądź maksymalną wartość tego parametru różnica kosztów inkrementalnych, w opcji bez RSS, wzrastała / zmniejszała się o ok. 67%. W opcji bez RSS certolizumab pozostawał ciągle terapią droższą (odpowiednio o [redacted]). W opcji z RSS przyjęcie minimalnej masy pacjenta skutkowało tym, że terapia infliksymabem pozostawała terapią tańszą (o wartość [redacted] natomiast przyjęcie wartości maksymalnej skutkowało tym, że terapia infliksymabem stawała się droższa o [redacted]. Masa ciała pacjenta jest kluczowym parametrem dla terapii infliksymabem, parametr ten nie ma wpływu na wyniki uzyskiwane dla pozostałych komparatorów. Duży wpływ na wyniki dla terapii infliksymabem ma również założenie o sposobie podawania tego leku – przyjęcie założenia o podawaniu infliksymabu w trybie ambulatoryjnym (poza pierwszą dawką) znacznie obniża koszty związane z tą terapią.

Założenie o odsetku pacjentów stosujących certolizumab w dawce 200 mg co dwa tygodnie lub 400 mg co 4 tygodnie miało wpływ na koszty terapii certolizumabem, wynika to jednak ze struktury modelu i w rzeczywistości parametr ten nie powinien wpływać na koszty stosowania certolizumabu.

Zauważalny wpływ na wyniki inkrementalne miały również założenia dotyczące długości leczenia pacjenta (przerwanie leczenia: brak odpowiedzi, uzyskanie remisji czy rezygnacja z leczenia z innych powodów).

Obliczenia własne Agencji:

W przypadku nr-axSpA wyniki obliczeń własnych Agencji przedstawiono powyżej w opisie wyników analizy wrażliwości.

W przypadku ZZSK analiza minimalizacji kosztów uwzględniająca koszty komparatorów oszacowane przez analityków AOTMiT na podstawie komunikatów NFZ wykazała, że terapia certolizumabem pegol w 2-letnim horyzoncie czasowym, bez uwzględnienia RSS, jest droższa od wszystkich pozostałych interwencji. Terapia certolizumabem jest droższa od: terapii adalimumabem o [redacted], terapii etanerceptem o [redacted], terapii infliksymabem o [redacted] i terapii golimumabem o [redacted]. Uwzględniając zaproponowany RSS terapia certolizumabem jest tańsza od terapii adalimumabem o [redacted] tańsza

od terapii etenarceptem o [redacted] tańsza od terapii infliksymbemem o [redacted] PLN oraz droższa od terapii golimumabem o [redacted].

Na podstawie obliczeń analityków interwencją o najkorzystniejszym współczynniku CUR jest golimumab. Cena zbytu netto produktu leczniczego Cimzia, przy której koszt stosowania tej technologii nie jest wyższy od kosztu stosowania golimumabu wynosi [redacted], przyjmując koszty komparatora na podstawie Obwieszczenia MZ. Uwzględniając koszty komparatora oszacowane na podstawie komunikatów NFZ cena zbytu netto produktu leczniczego Cimzia, przy której koszt stosowania tej technologii nie jest wyższy od kosztu stosowania golimumabu wynosi [redacted].

5. Ocena analizy wpływu na budżet

5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych jest oszacowanie przyszłych wydatków w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Cimzia (certolizumab pegol) w ramach programu lekowego „Leczenie certolizumabem pacjentów z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) oraz spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD10: M45, M46.8)”.

Populacja

Zgodnie z ChPL produktu leczniczego Cimzia, wnioskowana technologia może być stosowana wśród następujących grup pacjentów:

- Dorośli pacjenci w leczeniu czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, jeśli odpowiedź na leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby (LMPCh), w tym na metotreksat, jest niewystarczająca;
- Dorośli z czynnym zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa o ciężkim nasileniu, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) lub ich nie tolerują;
- Dorośli z ciężką postacią osiowej spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK, ale z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia objawiającymi się zwiększonym stężeniem białka C-reaktywnego (CRP) lub wykazanymi badaniem metodą rezonansu magnetycznego (MRI), którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na NLPZ lub ich nie tolerują;
- Dorośli pacjenci w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów, jeśli odpowiedź na poprzednie leczenie LMPCh jest niewystarczająca.

W ramach BIA wnioskodawcy oszacowano, że populacja pacjentów z wymienionymi rozpoznaniem, którzy mogą potencjalnie zostać zakwalifikowani do leczenia biologicznego przy uwzględnieniu aktualnych danych PTR obejmuje w Polsce średnio 4500 osób (co stanowi ok. 0,7-1,3% wszystkich pacjentów z wymienionymi chorobami reumatologicznymi). Przy założeniu zwiększenia dostępności do leczenia biologicznego do aktualnego poziomu w krajach takich jak Anglia, Niemcy, Szwecja (10 – 23%), liczebność populacji pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana może osiągnąć w Polsce ok. 66 – 77 tys. chorych.

Populacja objęta wnioskiem refundacyjnym jest węższa od zdefiniowanej w ChPL produktu leczniczego Cimzia. Obejmuje ona wyłącznie dwa wskazania spośród wszystkich zarejestrowanych, tj. leczenie ZZSK oraz nr-axSpA.

ZESZTYWNIAJĄCE ZAPALENIE STAWÓW KRĘGOSŁUPA

Wszelkie szacunki dotyczące populacji z ZZSK oraz wielkości sprzedaży na rynku leków w tym wskazaniu oparto na danych pochodzących z protokołów posiedzeń Zespołu Koordynującego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych¹² oraz raportu Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego¹³.

¹² <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=18&artnr=4477>

Ww. Zespół Koordynujący kwalifikuje i weryfikuje skuteczność leczenia pacjentów z chorobami reumatologicznymi w ramach czterech programów lekowych. W chwili ukończenia niniejszej AWA wśród nich funkcjonuje jeden program lekowy, obejmujący pacjentów z rozpoznaniem ZZSK – „LECZENIE INHIBITORAMI TNF ALFA ŚWIADCZENIOBIORCÓW Z CIĘŻKĄ, AKTYWNA POSTACIĄ ZESZTYWIAJĄCEGO ZAPALENIA STAWÓW KRĘGOSŁUPA (ZZSK) (ICD-10 M 45)”. **Certolizumab pegol nie jest obecnie stosowany wśród pacjentów z wnioskowanym rozpoznaniem.**

Na podstawie szacunków opartych o najbardziej aktualne (na dzień złożenia wniosku) dane z protokołów z posiedzeń Zespołu Koordynującego stwierdzono, że liczba aktywnie leczonych pacjentów z ZZSK wynosi w Polsce 1130 pacjentów.

Obserwując zmiany w średniej liczebności pacjentów leczonych w ramach funkcjonującego PL w jednomiesięcznych odstępach czasowych, autorzy BIA wnioskodawcy oszacowali średni przyrost leczonych w programie w analizowanym okresie na poziomie 14 w skali miesiąca. Średnie zmiany liczebności ze scenariuszy skrajnych stanowią natomiast wartości przyrostu 1. i 3. kwartyla, tj. odpowiednio 6 pacjentów dla scenariusza minimalnego i 21 pacjentów dla scenariusza maksymalnego. Założono przy tym, że trend określający napływ pacjentów do programu ma charakter liniowy. Jako moment podstawowy dla prognozy dotyczącej liczebności populacji, u której wnioskowana populacja może być stosowana na lata 2015 – 2016 przyjęto liczbę leczonych pacjentów z ZZSK z listopada 2013 r. (1261), pochodzącą z raportu PTR. Autorzy BIA wnioskodawcy przedstawili prognozę liczebności pacjentów z rozbiem na chorych włączonych do programu w horyzoncie analizy oraz włączonych przed horyzontem analizy. Z przeprowadzonych oszacowań wynika, że na koniec roku 2015 liczba aktywnie leczonych pacjentów z ZZSK wyniesie łącznie 1611 w wariantie podstawowym, natomiast w kolejnym, 2016 roku przewiduje się wzrost do liczby 1779 chorych (jest to liczba pacjentów, którzy mogą zostać zakwalifikowani do wnioskowanego PL oraz do PL aktualnie funkcjonującego).

Wg założeń autorów BIA wnioskodawcy, populację docelową dla wnioskowanej technologii stanowią mogą pacjenci, którzy zostają włączeni do programu w horyzoncie analizy oraz pacjenci, którzy przechodzą na II linię leczenia. Będzie to grupa **250 pacjentów w pierwszym roku refundacji** (szacunki na 12.2015) oraz **473 pacjentów w drugim roku refundacji** (szacunki na 12.2016). Średni przyrost pacjentów włączanych w horyzoncie analizy został oszacowany na poziomie 22 w skali miesiąca, a wartości 1. i 3. kwartyla stanowią wartości wariantów skrajnych. Szacunki te oparto o dane z protokołów Zespołu Koordynującego, uwzględniających sumę nowo włączanych do programu pacjentów oraz liczby pacjentów, uzyskujących zgodę na przejście do II linii leczenia, którą skorygowano o liczbę chorych dyskwalifikowanych w każdym miesiącu z udziału w programie. Moment podstawowy dla prognozy stanowi wartość miesięcznego przyrostu (tj. 22 dla wariantu podstawowego)

Tabela 50. Prognoza liczebności populacji pacjentów z ZZSK spełniających kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego w latach 2015 – 2016

Czas	Włączeni w horyzoncie analizy			Włączeni przed horyzontem analizy		
	Sc. najbardziej prawdopodobny	Sc. minimalny	Sc. maksymalny	Sc. najbardziej prawdopodobny	Sc. minimalny	Sc. maksymalny
2015-01	22	16	29	1435	1329	1526
2015-02	44	32	58	1427	1319	1518
2015-03	65	48	86	1420	1309	1511
2015-04	87	63	114	1412	1300	1504
2015-05	108	78	142	1405	1291	1497
2015-06	129	94	170	1398	1281	1490
2015-07	150	109	197	1391	1272	1484
2015-08	170	124	224	1385	1263	1478
2015-09	190	139	251	1379	1254	1472
2015-10	211	153	278	1372	1246	1466
2015-11	231	168	304	1366	1237	1461
2015-12	250	182	330	1361	1229	1456
2016-01	270	196	356	1355	1221	1451
2016-02	289	210	381	1350	1213	1447
2016-03	308	224	407	1345	1205	1442

¹³ <http://www.reumatologia.ptr.net.pl/?raport-leczenie-biologiczne-w-chorobach-reumatycznych-2013,123>

2016-04	327	238	432	1340	1197	1438
2016-05	346	252	457	1335	1189	1434
2016-06	365	265	481	1330	1182	1431
2016-07	383	279	505	1326	1174	1428
2016-08	402	292	529	1321	1167	1425
2016-09	420	305	553	1317	1160	1422
2016-10	438	318	577	1313	1153	1419
2016-11	455	331	600	1310	1146	1417
2016-12	473	344	624	1306	1139	1414

[źródło: BIA wnioskodawcy]

Komentarz analityków AOTMiT

Przyjęty przez wnioskodawcę sposób oszacowań dotyczący liczby pacjentów kwalifikowanych miesięcznie do wnioskowanego programu opiera się o uśredniony przyrost absolutny liczby pacjentów. Może to powodować pewne niedoszacowanie liczebności populacji docelowej. Średni miesięczny przyrost o 22 pacjentów jest adekwatny dla analizowanego okresu funkcjonującego programu (tj. 07.2011 – 02.2014), jednakże nie jest wiarygodny w odniesieniu do prognozy. Bardziej zasadne wydaje się oparcie prognozy o procentowe wskaźniki dynamiki wzrostu.

W związku z uzyskaniem realnych danych dotyczących populacji aktywnie leczonych pacjentów w ramach funkcjonującego programu lekowego leczenia ZZSK inhibitorami TNF alfa, analitycy AOTMiT przeprowadzili własne szacunki dotyczące wielkości populacji docelowej dla wnioskowanego programu lekowego. Podkreślenia wymaga fakt, że niezależnie od metody obliczeniowej, zagrożeniem niedoszacowania objęte są zarówno dane przedstawione przez AOTMiT jak i wnioskodawcę. W rzeczywistości liczebność populacji docelowej będzie z dużym prawdopodobieństwem wyższa z powodu istotnych różnic w kryteriach kwalifikacji pacjentów do programu leczenia inhibitorami TNF- α oraz certolizumabem pegol, które omówiono szerzej w Rozdz. 7.

Tabela 51. Liczebność populacji pacjentów z ZZSK kwalifikujących się do wnioskowanego programu lekowego w latach 2010 – 2014 oraz prognoza na lata 2015 – 2016

trend	dane NFZ					prognoza	
	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
liniowy ($R^2=9955$)	755	941	1216	1503	1750	1999	2254

[źródło: opracowanie własne na podstawie danych NFZ, pismo DGL.036.3.2015 W.00154.TC]

SPONDYLOARTROPATIA OSIOWA BEZ ZMIAN RADIOGRAFICZNYCH

Z powodu braku wiarygodnych źródeł dotyczących rozpowszechnienia nr-axSpA w populacji polskiej, liczebność populacji docelowej dla tego wskazania oparto o dane z rejestru chorób reumatycznych, dotyczące ZZSK. Sposób postępowania uzasadniono podobieństwem nr-axSpA do ZZSK w modelu analizy. W BIA wnioskodawcy przyjęto założenie, że liczba chorych z wnioskowanym wskazaniem, kwalifikujących się do programu będzie kształtowała się na poziomie dwa razy wyższym niż liczba pacjentów z ZZSK (spełniających kryteria kwalifikacji do programu), na co wskazują zagraniczne dane epidemiologiczne. Przytaczając dane uzyskane przez autorów BIA wnioskodawcy, rozpowszechnienie spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych jest 1,9 – 2,5 razy większe niż w przypadku ZZSK. Biorąc pod uwagę, że chorych z ZZSK jest w Polsce od ok. 30 do 60 tys., to liczba pacjentów z nr-axSpA mieści się w przedziale od ok. 57 do 150 tys.

Liczebność populacji pacjentów z nr-axSpA kwalifikujących się do programu autorzy BIA wnioskodawcy szacowali w oparciu o dane dotyczące liczby pacjentów kwalifikowanych do I linii leczenia ZZSK. Liczebności te pomnożono przez 2 ze względu na dwukrotnie większe rozpowszechnienie nr-axSpA w populacji. Przyjęto, że odsetek pacjentów przerywających leczenie jest stały w czasie i wynosi średnio 1,94% (jest 2 razy wyższy niż ma to miejsce wśród pacjentów z ZZSK – 0,97%, ze względu na brak możliwości wdrożenia II linii leczenia w przedmiotowym wskazaniu). Na podstawie tych założeń przyjęto, że populacja docelowa dla wnioskowanej substancji czynnej obejmie na koniec pierwszego roku refundacji 454 pacjentów (stan na 12.2015), a na koniec drugiego roku refundacji – 812 chorych (stan na 12.2016).

Tabela 52. Prognoza liczebności populacji pacjentów z nr-axSpA spełniających kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego w latach 2015 – 2016

Okres	Sc. najbardziej prawdopodobny	Sc. minimalny	Sc. maksymalny
2015-01	42	30	54
2015-02	83	59	107
2015-03	124	88	159
2015-04	163	117	210
2015-05	202	144	260
2015-06	240	171	309
2015-07	277	198	357
2015-08	314	224	404
2015-09	350	250	450
2015-10	385	275	495
2015-11	420	300	540
2015-12	454	324	583
2016-01	487	348	626
2016-02	519	371	668
2016-03	551	394	709
2016-04	582	416	749
2016-05	613	438	788
2016-06	643	459	827
2016-07	673	481	865
2016-08	702	501	902
2016-09	730	521	939
2016-10	758	541	974
2016-11	785	561	1010
2016-12	812	580	1044

[źródło: BIA wnioskodawcy]

Komentarz analityków AOTMiT:

W szacunkach dotyczących liczby pacjentów potencjalnie kwalifikujących się do wnioskowanego programu lekowego nie uwzględniono zwiększonego napływu chorych w początkowych miesiącach jego funkcjonowania. Na podstawie danych epidemiologicznych, stanowiących o dwukrotnie większej chorobowości pacjentów z nr-axSpA niż ZZSK można stwierdzić, że przedstawione dane, związane z liczbą pacjentów kwalifikujących się do programu są niedoszacowane. Mało wiarygodnym wydaje się bowiem założenie o tak niewielkim, stałym przyroście do programu pacjentów pozostających aktualnie bez możliwości jakiegokolwiek aktywnego leczenia biologicznego. Ponadto, jak wynika z analizy danych klinicznych, pacjenci z nr-axSpA charakteryzują się lepszym ogólnym stanem zdrowia oraz większą szansą na uzyskanie odpowiedzi na leczenie niż pacjenci z ZZSK. W związku z powyższym założenie o dwa razy wyższej utracie pacjentów z nr-axSpA z programu względem chorych na ZZSK może okazać się niezgodne z rzeczywistością.

Udziały w rynku

Tabela 53. Założenia dotyczące udziału poszczególnych substancji czynnych w rynku leków biologicznych w Polsce

Lek biologiczny	Obecny [%]	Najbardziej prawdopodobny [%]	Minimalny [%]	Maksymalny [%]
wskazanie: ZZSK				
adalimumab	33,4	23,4	31,0	20,7
certolizumab	0,00	23,4	6,3	33,3
etanercept	53,9	23,4	50,0	33,3
infliximab	6,3	6,3	6,3	6,3
golimumab	6,3	23,4	6,3	6,3
wskazanie: nr-AxSpA				
certolizumab	0,00	100	100	100

[źródło: BIA wnioskodawcy]

ZESZTYWNIAJĄCE ZAPALENIE STAWÓW KRĘGOSŁUPA

Aktualne udziały poszczególnych substancji na rynku leków biologicznych, stosowanych we wnioskowanych wskazaniach określono na podstawie raportu Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego. Wg tego źródła, w scenariuszu aktualnym największy udział w leczeniu I i II linii ZZSK lekami biologicznymi ma etanercept (53,9%), natomiast wnioskowana substancja, certolizumab, nie jest stosowana (0,00%). Prognozowane udziały w rynku w scenariuszach nowych (najbardziej prawdopodobnym, minimalnym i maksymalnym) zostały oparte o arbitralne założenie, że w scenariuszu najbardziej prawdopodobnym, przy założeniu włączenia certolizumabu na listę leków refundowanych, udział infliksymabu pozostanie na poziomie 6,3% (jego niewielki udział w rynku jest wg autorów BIA wnioskodawcy spowodowany dożylną drogą podania w ramach hospitalizacji), natomiast pozostała część rynku zostanie w równym stopniu przejęta przez pozostałe substancje, tj. adalimumab (23,4%), certolizumab (23,4%), etanercept (23,4%), golimumab (23,4%). Scenariusz minimalny zakłada, że udział dwóch nowych leków na listach refundacyjnych – certolizumabu i golimumabu (sytuacja aktualna na dzień złożenia wniosku) wynosi 6,3%, tj. tyle, ile aktualny udział infliksymabu. Wariant maksymalny zakłada, że wnioskowana technologia przejmie taką samą część rynku jak etanercept, tj. 33%, a infliksymab i golimumab będą na poziomie 6,3%. Adalimumab i etanercept, zarówno w scenariuszu minimalnym jak i maksymalnym, dzielą między siebie pozostałą część rynku w proporcjach odzwierciedlających bieżącą sytuację na rynku leków biologicznych w leczeniu ZZSK.

Komentarz analityków AOTMiT:

Aktualne udziały poszczególnych substancji czynnych w rynku leków biologicznych zostały oparte o dane z 2013 roku (PTR). Na podstawie udostępnionych przez NFZ danych zweryfikowano aktualny podział rynku między analizowane technologie lekowe. Rzeczywiste udziały w rynku na podstawie danych z roku 2014, (oszacowane na podstawie liczby leczonych pacjentów) przedstawiają się następująco: etanercept: 49%, adalimumab: 41%, infliksymab: 6%, golimumab: 4%, natomiast średnie udziały wymienionych substancji w latach 2010-2014, oszacowane na podstawie wartości rozliczonych jednostek leku przedstawiają się następująco: etanercept: 57%, adalimumab: 38%, infliksymab: 6%, golimumab: 0%. Analitycy AOTMiT stwierdzili na tej podstawie akceptowalny poziom wiarygodności przedstawionych przez wnioskodawcę danych w tym zakresie.

SPONDYLOARTROPATIA OSIOWA BEZ ZMIAN RADIOGRAFICZNYCH

Autorzy BIA wnioskodawcy przyjęli, że w związku z brakiem aktywnego, refundowanego leczenia w rozpoznaniu nr-axSpA, w przypadku wydania decyzji o objęciu produktu Cimzia refundacją, certolizumab pegol przejmie 100% udziałów w rynku.

Perspektywa

W analizie wpływu na budżet płatnika publicznego przedstawiono wyniki wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

Horyzont czasowy

2-letni (lata 2015-2016).

Rozpatrywane scenariusze

Scenariusz istniejący – certolizumab nie jest finansowany ze środków publicznych. Pacjenci z ZZSK poddawani są terapii adalimumabem, etanerceptem, golimumabem lub infliksymabem w ramach programu lekowego „LECZENIE INHIBITORAMI TNF ALFA ŚWIADCZENIOBIORCÓW Z CIĘŻKĄ, AKTYWNĄ POSTACIĄ ZESZTYWNIĄJĄCEGO ZAPALENIA STAWÓW KRĘGOSŁUPA (ZZSK) (ICD-10 M 45)”, natomiast pacjenci z nr-axSpA pozbawieni są aktywnego leczenia.

Scenariusz nowy – certolizumab jest refundowany ze środków publicznych w leczeniu chorych z ZZSK oraz nr-axSpA w ramach proponowanego programu lekowego („Leczenie certolizumabem pacjentów z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) oraz spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD10: M45, M46.8)”.

Koszty

W niniejszej analizie uwzględniono koszty, zdefiniowane w zależności od analizowanego wskazania. Kategorie kosztów analizowanych w BIA przedstawia poniższa tabela. Koszty uwzględnione w ramach analizy wpływu na budżet są **tożsame z kosztami przyjętymi w analizie ekonomicznej** wnioskodawcy.

Tabela 54. Kategorie kosztów uwzględnione w BIA wnioskodawcy

ZZSK	nr-axSpA
koszty jednostkowe leków (certolizumab pegol, adalimumab, etanercept, infliksymab, golimumab)	koszty jednostkowe leku (certolizumab pegol)
podanie leku/ów	
kwalifikacja do programu lekowego	
monitorowanie leczenia w programie lekowym	
-	prowadzenie postępowania standardowego

[źródło: opracowanie własne na podstawie BIA wnioskodawcy]

Komentarz analityków AOTMiT:

W przedłożonej analizie, zarówno w części dotyczącej ZZSK jak i nr-axSpA, nie uwzględniono kosztów leczenia wspomagającego. Projekt wnioskowanego programu lekowego zakłada stosowanie wśród pacjentów z zapaleniem stawów obwodowych leków modyfikujących przebieg choroby, tj. sulfasalazyny (w dawce 3 g/dobę) lub metotreksatu (25 mg/tydzień) równocześnie z certolizumabem pegol. Podawanie certolizumabu w monoterapii w tej grupie pacjentów jest dopuszczalne wyłącznie u osób ze stwierdzonymi przeciwwskazaniami do stosowania terapii skojarzonej wymienionymi substancjami. Niemniej jednak, ze względu na fakt stosowania wymienionych substancji czynnych również w postępowaniu standardowym, pominięcie tej kategorii wydatków nie powinno mieć przełożenia na wyniki analizy inkrementalnej.

Kluczowe założenia

Produkt leczniczy Cimzia (certolizumab pegol) ma być dostępny w ramach **odrębnej grupy limitowej**, w której sam będzie wyznaczał podstawę limitu finansowania. Certolizumab pegol ma być dostępny w ramach programu lekowego, a więc bezpłatnie dla pacjenta.

Wniosek refundacyjny zawiera propozycję instrumentu dzielenia ryzyka, [redacted]

Pacjenci ze zdiagnozowanym ZZSK, którzy rozpoczęli leczenie przed horyzontem analizy będą w dalszym ciągu poddawani terapii jedną z aktualnie refundowanych substancji, tj. etanerceptem, adalimumabem, golimumabem lub infliksymabem. Istnieje natomiast możliwość, że pacjenci poddawani wcześniej leczeniu jednym z tych preparatów, będą mogli zostać zakwalifikowani do terapii certolizumabem pegol w ramach II linii leczenia.

Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków AOTMiT:

Wskazanie: ZZSK

Liczebność populacji uznana za populację docelową w BIA wnioskodawcy opiera się na dwóch grupach pacjentów z ZZSK: nowo zdiagnozowanych w horyzoncie analizy oraz pacjentów wcześniej leczonych, którzy do wnioskowanego programu zakwalifikują się jako kontynuujący terapię w ramach II linii leczenia (po uprzedniej terapii jednym z refundowanych obecnie komparatorów certolizumabu pegol). Autorzy analizy oparli prognozę liczebności tejże populacji na danych dotyczących przebiegu leczenia chorych, biorących udział w funkcjonującym programie leczenia inhibitorami TNF. Zastrzeżenia budzi jednak wiarygodność przedstawionych oszacowań. Kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego są mniej restrykcyjne w porównaniu do obecnie funkcjonującego. Mowa tu m.in. o zapisie dotyczącym kwalifikacji programu „pacjentów z aktywną i ciężką postacią choroby, która musi być udokumentowana dwukrotnie w odstępie przynajmniej 4 tygodni (...)”, podczas gdy w funkcjonującym programie odstęp ten ma wynosić co najmniej 12 tygodni. Szybsza kwalifikacja pacjentów do wnioskowanego programu następuje też w związku z krótszym minimalnym czasem wcześniejszego leczenia niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (szczegółowe porównanie kryteriów kwalifikacji porównywanych programów lekowych przedstawiono w Rozdz. 7 niniejszej AWA). Łatwiejsza dostępność może zatem powodować większy niż zakładany w analizie przyrost pacjentów do programu leczenia certolizumabem, zarówno na poziomie pacjentów nowo diagnozowanych jak i zmieniających linię leczenia. Brak jest jednak danych, służących dokładnemu oszacowaniu wpływu tej różnicy na wyniki BIA.

Wskazanie: nr-axSpA

- Liczebność populacji docelowej dla wnioskowanego leku została oszacowana na podstawie danych dostępnych dla populacji pacjentów z ZZSK przy założeniu, że subpopulacja chorych z nr-axSpA jest od niej dwukrotnie większa (na podstawie danych epidemiologicznych). W oszacowaniach nie uwzględniono zwiększonego napływu pacjentów do programu w pierwszych miesiącach jego funkcjonowania, co stanowi istotne ograniczenie przedłożonej analizy. W związku z faktem, iż w aktualnej praktyce klinicznej nie jest dostępne inne aktywne, refundowane leczenie pacjentów z przedmiotowym rozpoznaniem, potencjalnie już od pierwszego miesiąca do programu będą mogli być włączani wszyscy pacjenci spełniający kryteria kwalifikacji. Autorzy BIA wnioskodawcy zakładają natomiast, że przyrost liczby pacjentów będzie odpowiadał dynamice napływu pacjentów z ZZSK. Ponadto, jak wynika z analizy danych klinicznych, pacjenci z nr-axSpA charakteryzują się lepszym ogólnym stanem zdrowia oraz większą szansą na uzyskanie odpowiedzi na leczenie niż pacjenci z ZZSK. W związku z powyższym założenie o dwa razy wyższej utracie pacjentów z nr-axSpA z programu względem chorych na ZZSK może okazać się niezgodne z rzeczywistością. Można zatem twierdzić, że liczebność populacji, a co za tym idzie wyniki BIA wnioskodawcy są znacznie niedoszacowane. AOTMiT nie dysponuje jednak wiarygodnymi danymi, na których podstawie można przeprowadzić oszacowania własne, odpowiadające realnej dynamice napływu pacjentów z nr-axSpA do przedmiotowego programu lekowego. Do przedłożonych wyników należy podchodzić z dużą ostrożnością.
- W BIA wnioskodawcy nie wyszczególniono kategorii kosztowych, składających się na koszt terapii standardowej w leczeniu nr-axSpA. W związku z powyższym, rzetelna weryfikacja danych kosztowych dotyczących tej kategorii, jak i weryfikacja wyników analizy wpływu na budżet płatnika publicznego w części ponoszonej na leczenie pacjentów z rozpoznaniem nr-axSpA jest niemożliwa do przeprowadzenia.

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 55. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)		Komentarz oceniającego	
	ZZSK	nr-axSpA	ZZSK	nr-axSpA
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	?	Wielkość populacji z ZZSK została oszacowana prawidłowo.	Brak jest wiarygodnych oszacowań dotyczących wskaźników epidemiologicznych dla chorych na nr-axSpA. Ponadto, przyrost liczby pacjentów włączanych do programu wydaje się niedoszacowany.
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK	TAK/?	Zgodnie z oszacowaniami zawartymi w BIA wnioskodawcy przyrost pacjentów do programu jest stały w czasie, co może sugerować potencjalną stabilizację rynku w subpopulacji ZZSK w dwuletnim horyzoncie czasowym.	W związku z aktualnym brakiem aktywnego leczenia refundowanego we wskazaniu nr-axSpA, decyzja o refundacji CZP spowoduje nasilony napływ pacjentów do programu w pierwszych miesiącach jego funkcjonowania.
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?	TAK	NIE	Założenia kosztowe przyjęte względem substancji stanowiących leczenie komparatywne oraz względem nielekowych świadczeń medycznych są zgodne ze stanem faktycznym, aktualnym na dzień złożenia niniejszej AWA.	Nie wyszczególniono kategorii kosztów opieki standardowej, co uniemożliwia weryfikację zgodności założeń ze stanem faktycznym.

Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	TAK	Przyjęto arbitralne założenie o podziale rynku między wnioskowaną substancję a jej komparatory.	W przypadku wydania zgody na refundację certolizumabu będzie on jedyną opcją refundowaną opcją terapeutyczną we wskazaniu nr-axSpA – zasadnie przyjęto, że CZP przejmie 100% rynku.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	TAK	-	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	nie dotyczy	Aktualny udział w rynku poszczególnych komparatorów dla CZP przyjęty przez wnioskodawcę jest zbliżony do danych udostępnionych przez NFZ.	-
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK		Brak uwag.	
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	TAK		Brak uwag.	
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	TAK		W analizie uwzględniono wszystkie istotne dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów.	
Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?	nie dotyczy		-	
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	?	?	Ograniczenia związane z podejściem analitycznym opisano w Rozdz. 5.1.	
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	TAK	TAK	-	-

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

Tabela 56. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej

Populacja	Roczna liczba pacjentów
Pacjenci, u których może być stosowany wnioskowany lek	4500 (62 000 – 77 000*)
ZZSK	
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	1130**
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku negatywnego rozpatrzenia wniosku (sc. istniejący)	Rok 2015: 0 Rok 2016: 0
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku (sc. nowy)	Rok 2015: 5 – 59 Rok 2016: 63 – 111
nr-axSpA	
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	2260***
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku negatywnego rozpatrzenia wniosku (sc. istniejący)	Rok 2015: 0 Rok 2016: 0
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku (sc. nowy)	Rok 2015: 42 – 454 Rok 2016: 487 – 812

*przy założeniu zwiększenia dostępności do leczenia biologicznego do 10 – 23% pacjentów z chorobami reumatologicznymi;

**liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana jest wg autorów BIA wnioskodawcy tożsama z liczebnością pacjentów kwalifikowanych do programu lekowego ZZSK; wartość 1130 pochodzi z lutego 2014 r., tj. stanowi najbardziej aktualne dane na dzień złożenia wniosku; w grudniu 2014 roku liczba ta wynosi ok. 1285 (dana pochodząca z protokołu Zespołu Koordynującego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych);

***przy założeniu wnioskodawcy, że liczebność populacji z nr-axSpA jest 2 razy większa, niż z ZZSK;

Wyniki BIA dla populacji chorych z zeszytniającym zapaleniem stawów kręgosłupa (ZZSK)

Zgodnie z informacją zawartą w części dotyczącej ZZSK w Rozdz. 1.2 BIA wnioskodawcy, aktualne wydatki z budżetu płatnika ponoszone na leczenie pacjentów z ZZSK w ramach programu lekowego wyniosły 55 486 643 PLN (na podstawie danych z 2012 roku).

Tabela 57. Wyniki analizy wpływu na budżet, scenariusz najbardziej prawdopodobny – istniejący

	2015 [PLN]	2016 [PLN]
Adalimumab	31 640 203	35 118 175
koszt leku	31 191 839	34 607 894
koszt podania leku	28 592	31 724
koszt monitorowania	411 732	456 824
koszt kwalifikacji	8 040	21 734
Certolizumab pegol	0	0
koszt leku	0	0
koszt podania leku	0	0
koszt monitorowania	0	0
koszt kwalifikacji	0	0
Etanercept	49 095 347	54 492 817
koszt leku	48 372 210	53 669 819
koszt podania leku	46 115	51 165
koszt monitorowania	664 054	736 780
koszt kwalifikacji	12 967	35 053
Infliximab	4 180 778	4 640 915
koszt leku	3 764 890	4 177 212
koszt podania leku	341 592	379 002
koszt monitorowania	72 873	80 854
koszt kwalifikacji	1 423	3 847
Golimumab	0	0
koszt leku	0	0
koszt podania leku	0	0
koszt monitorowania	0	0
koszt kwalifikacji	0	0
Suma	84 916 327	94 251 907

Tabela 58. Wyniki analizy wpływu na budżet, scenariusz nowy najbardziej prawdopodobny

Substancja		dawka 200 mg CZP		dawka 400 mg CZP	
		2015 [PLN]	2016 [PLN]	2015 [PLN]	2016 [PLN]
Adalimumab		30 650 343	32 442 349	30 650 343	32 442 349
koszt leku		30 218 507	31 976 748	30 218 507	31 976 748
koszt podania leku		27 700	29 312	27 700	29 312
koszt monitorowania		398 884	422 093	398 884	422 093
koszt kwalifikacji		5 252	14 197	5 252	14 197
Certolizumab pegol	bez RSS				
	koszt leku				
	koszt podania leku				
	koszt monitorowania				
	koszt kwalifikacji				
	z RSS				
	koszt leku				
	koszt podania leku				
	koszt monitorowania				
	koszt kwalifikacji				
Etanercept		46 459 857	47 368 460	46 459 857	47 368 460
koszt leku		45 782 457	46 669 098	45 782 457	46 669 098
koszt podania leku		43 646	44 491	43 646	44 491
koszt monitorowania		628 502	640 674	628 502	640 674
koszt kwalifikacji		5 252	14 197	5 252	14 197
Infliximab		4 180 778	4 640 915	4 180 778	4 640 915
koszt leku		3 764 890	4 177 212	3 764 890	4 177 212
koszt podania leku		341 592	379 002	341 592	379 002
koszt monitorowania		72 873	80 854	72 873	80 854
koszt kwalifikacji		1 423	3 847	1 423	3 847
Golimumab		1 536 532	4 153 611	1 536 532	4 153 611
koszt leku		1 505 399	4 069 453	1 505 399	4 069 453
koszt podania leku		1 681	4 543	1 681	4 543
koszt monitorowania		24 200	65 419	24 200	65 419
koszt kwalifikacji		5 252	14 197	5 252	14 197
Suma	bez RSS				
	z RSS				

Tabela 59. Wyniki analizy wpływu na budżet, scenariusz najbardziej prawdopodobny, analiza inkrementalna

		dawka 200 mg CZP		dawka 400 mg CZP	
		2015 [PLN]	2016 [PLN]	2015 [PLN]	2016 [PLN]
Adalimumab		-989 860	-2 675 826	-989 860	-2 675 826
koszt leku		-973 331	-2 631 146	-973 331	-2 631 146
koszt podania leku		-892	-2 412	-892	-2 412
koszt monitorowania		-12 848	-34 731	-12 848	-34 731
koszt kwalifikacji		-2 788	-7 537	-2 788	-7 537
Certolizuma b pegol	bez RSS				
	koszt leku				
	koszt podania leku				
	koszt				

monitorowania					
	koszt kwalifikacji				
	z RSS				
	koszt leku				
	koszt podania leku				
	koszt monitorowania				
	koszt kwalifikacji				
Etanercept		-2 635 490	-7 124 357	-2 635 490	-7 124 357
koszt leku		-2 589 753	-7 000 721	-2 589 753	-7 000 721
koszt podania leku		-2 469	-6 674	-2 469	-6 674
koszt monitorowania		-35 552	-96 106	-35 552	-96 106
koszt kwalifikacji		-7 715	-20 856	-7 715	-20 856
Infliximab		0	0	0	0
koszt leku		0	0	0	0
koszt podania leku		0	0	0	0
koszt monitorowania		0	0	0	0
koszt kwalifikacji		0	0	0	0
Golimumab		1 536 532	4 153 611	1 536 532	4 153 611
koszt leku		1 505 399	4 069 453	1 505 399	4 069 453
koszt podania leku		1 681	4 543	1 681	4 543
koszt monitorowania		24 200	65 419	24 200	65 419
koszt kwalifikacji		5 252	14 197	5 252	14 197
Suma	bez RSS				
	z RSS				

Tabela 60. Wyniki analizy wpływu na budżet, scenariusz minimalny - istniejący

	2015 [PLN]	2016 [PLN]
Adalimumab	28 421 180	29 915 830
koszt leku	28 019 787	29 483 811
koszt podania leku	25 685	27 027
koszt monitorowania	369 861	389 186
koszt kwalifikacji	5 847	15 806
Certolizumab pegol	0	0
koszt leku	0	0
koszt podania leku	0	0
koszt monitorowania	0	0
koszt kwalifikacji	0	0
Etanercept	44 100 382	46 420 180
koszt leku	43 453 002	45 723 406
koszt podania leku	41 425	43 590
koszt monitorowania	596 523	627 692
koszt kwalifikacji	9 431	25 493
Infliximab	3 532 618	3 718 904

koszt leku	3 382 020	3 558 729
koszt podania leku	84 101	88 495
koszt monitorowania	65 462	68 882
koszt kwalifikacji	1 035	2 798
Golimumab	0	0
koszt leku	0	0
koszt podania leku	0	0
koszt monitorowania	0	0
koszt kwalifikacji	0	0
Suma	76 054 179	80 054 915

Tabela 61. Wyniki analizy wpływu na budżet, scenariusz minimalny – nowy

Substancja		dawka 200 mg CZP		dawka 400 mg CZP	
		2015 [PLN]	2016 [PLN]	2015 [PLN]	2016 [PLN]
Adalimumab		28 139 943	29 155 581	28 139 943	29 155 581
koszt leku		27 743 247	28 736 256	27 743 247	28 736 256
koszt podania leku		25 431	26 342	25 431	26 342
koszt monitorowania		366 211	379 318	366 211	379 318
koszt kwalifikacji		5 055	13 665	5 055	13 665
Certolizumab pegol	bez RSS				
	koszt leku				
	koszt podania leku				
	koszt monitorowania				
	koszt kwalifikacji				
	z RSS				
	koszt leku				
	koszt podania leku				
	koszt monitorowania				
	koszt kwalifikacji				
Etanercept		43 663 950	45 240 400	43 663 950	45 240 400
koszt leku		43 024 144	44 564 100	43 024 144	44 564 100
koszt podania leku		41 016	42 484	41 016	42 484
koszt monitorowania		590 636	611 777	590 636	611 777
koszt kwalifikacji		8 153	22 039	8 153	22 039
Infliximab		3 532 618	3 718 904	3 532 618	3 718 904
koszt leku		3 382 020	3 558 729	3 382 020	3 558 729
koszt podania leku		84 101	88 495	84 101	88 495
koszt monitorowania		65 462	68 882	65 462	68 882
koszt kwalifikacji		1 035	2 798	1 035	2 798
Golimumab		302 788	818 509	302 788	818 509
koszt leku		296 653	801 924	296 653	801 924
koszt podania leku		331	895	331	895
koszt monitorowania		4 769	12 891	4 769	12 891
koszt kwalifikacji		1 035	2 798	1 035	2 798
Suma	bez RSS				
	z RSS				

Tabela 62. Wyniki analizy wpływu na budżet, scenariusz minimalny, analiza inkrementalna

		dawka 200 mg CZP		dawka 400 mg CZP	
		2015 [PLN]	2016 [PLN]	2015 [PLN]	2016 [PLN]
Adalimumab		-281 237	-760 250	-281 237	-760 250
koszt leku		-276 541	-747 555	-276 541	-747 555
koszt podania leku		-253	-685	-253	-685
koszt monitorowania		-3 650	-9 868	-3 650	-9 868
koszt kwalifikacji		-792	-2 141	-792	-2 141
Certolizumab pegol	bez RSS				
	koszt leku				
	koszt podania leku				
	koszt monitorowania				
	koszt kwalifikacji				
	z RSS				
	koszt leku				
	koszt podania leku				
	koszt monitorowania				
	koszt kwalifikacji				
Etanercept		-436 432	-1 179 780	-436 432	-1 179 780
koszt leku		-428 858	-1 159 306	-428 858	-1 159 306
koszt podania leku		-409	-1 105	-409	-1 105
koszt monitorowania		-5 887	-15 915	-5 887	-15 915
koszt kwalifikacji		-1 278	-3 454	-1 278	-3 454
Infliximab		0	0	0	0
koszt leku		0	0	0	0
koszt podania leku		0	0	0	0
koszt monitorowania		0	0	0	0
koszt kwalifikacji		0	0	0	0
Golimumab		302 788	818 509	302 788	818 509
koszt leku		296 653	801 924	296 653	801 924
koszt podania leku		331	895	331	895
koszt monitorowania		4 769	12 891	4 769	12 891
koszt kwalifikacji		1 035	2 798	1 035	2 798
Suma	bez RSS				
	z RSS				

Tabela 63. Wyniki analizy wpływu na budżet, scenariusz maksymalny - istniejący

	2015 [PLN]	2016 [PLN]
Adalimumab	34 457 487	39 671 956
koszt leku	33 967 384	39 091 467
koszt podania leku	31 137	35 834
koszt monitorowania	448 369	516 007
koszt kwalifikacji	10 598	28 649
Certolizumab pegol	0	0

koszt leku	0	0
koszt podania leku	0	0
koszt monitorowania	0	0
koszt kwalifikacji	0	0
Etanercept	53 466 972	61 559 162
koszt leku	52 676 517	60 622 930
koszt podania leku	50 218	57 794
koszt monitorowania	723 144	832 232
koszt kwalifikacji	17 093	46 206
Infliximab	4 553 122	5 242 887
koszt leku	4 099 902	4 718 384
koszt podania leku	371 988	428 103
koszt monitorowania	79 357	91 329
koszt kwalifikacji	1 876	5 071
Golimumab	0	0
koszt leku	0	0
koszt podania leku	0	0
koszt monitorowania	0	0
koszt kwalifikacji	0	0
Suma	92 477 582	106 474 006

Tabela 64. Wyniki analizy wpływu na budżet, scenariusz maksymalny – nowy

Substancja	dawka 200 mg CZP		dawka 400 mg CZP	
	2015 [PLN]	2016 [PLN]	2015 [PLN]	2016 [PLN]
Adalimumab	32 863 830	35 363 921	32 863 830	35 363 921
koszt leku	32 400 337	34 855 365	32 400 337	34 855 365
koszt podania leku	29 700	31 951	29 700	31 951
koszt monitorowania	427 684	460 090	427 684	460 090
koszt kwalifikacji	6 109	16 515	6 109	16 515
Certolizumab pegol	bez RSS			
	koszt leku			
	koszt podania leku			
	koszt monitorowania			
	koszt kwalifikacji			
	z RSS			
	koszt leku			
	koszt podania leku			
	koszt monitorowania			
	koszt kwalifikacji			
Etanercept	50 993 883	54 873 812	50 993 883	54 873 812
koszt leku	50 246 346	54 053 597	50 246 346	54 053 597
koszt podania leku	47 902	51 531	47 902	51 531
koszt monitorowania	689 783	742 049	689 783	742 049
koszt kwalifikacji	9 853	26 635	9 853	26 635
Infliximab	4 553 122	5 242 887	4 553 122	5 242 887
koszt leku	4 099 902	4 718 384	4 099 902	4 718 384
koszt podania leku	371 988	428 103	371 988	428 103
koszt monitorowania	79 357	91 329	79 357	91 329
koszt kwalifikacji	1 876	5 071	1 876	5 071
Golimumab	548 804	1 483 547	548 804	1 483 547

koszt leku	537 684	1 453 488	537 684	1 453 488
koszt podania leku	600	1 623	600	1 623
koszt monitorowania	8 644	23 366	8 644	23 366
koszt kwalifikacji	1 876	5 071	1 876	5 071
Suma	bez RSS			
	z RSS			

Tabela 65. Wyniki analizy wpływu na budżet, scenariusz maksymalny, analiza inkrementalna

		dawka 200 mg CZP		dawka 400 mg CZP	
		2015 [PLN]	2016 [PLN]	2015 [PLN]	2016 [PLN]
Adalimumab		-1 593 657	-4 308 035	-1 593 657	-4 308 035
koszt leku		-1 567 047	-4 236 101	-1 567 047	-4 236 101
koszt podania leku		-1 436	-3 883	-1 436	-3 883
koszt monitorowania		-20 685	-55 916	-20 685	-55 916
koszt kwalifikacji		-4 489	-12 135	-4 489	-12 135
Certolizumab pegol	bez RSS				
	koszt leku				
	koszt podania leku				
	koszt monitorowania				
	koszt kwalifikacji				
	z RSS				
	koszt leku				
	koszt podania leku				
	koszt monitorowania				
koszt kwalifikacji					
Etanercept		-2 473 090	-6 685 351	-2 473 090	-6 685 351
koszt leku		-2 430 172	-6 569 333	-2 430 172	-6 569 333
koszt podania leku		-2 317	-6 263	-2 317	-6 263
koszt monitorowania		-33 361	-90 184	-33 361	-90 184
koszt kwalifikacji		-7 240	-19 571	-7 240	-19 571
Infliximab		0	0	0	0
koszt leku		0	0	0	0
koszt podania leku		0	0	0	0
koszt monitorowania		0	0	0	0
koszt kwalifikacji		0	0	0	0
Golimumab		548 804	1 483 547	548 804	1 483 547
koszt leku		537 684	1 453 488	537 684	1 453 488
koszt podania leku		600	1 623	600	1 623
koszt monitorowania		8 644	23 366	8 644	23 366
koszt kwalifikacji		1 876	5 071	1 876	5 071
Suma	bez RSS				
	z RSS				

Z oszacowań przedstawionych przez autorów BIA wnioskodawcy wynika, że włączenie leku Cimzia do refundacji w ramach proponowanego programu lekowego, uwzględniając założenia przyjęte w wariantcie podstawowym dla wskazania ZZSK i brak RSS będzie skutkowało wygenerowaniem oszczędności w budżecie płatnika publicznego na poziomie ok. [] w pierwszym roku i ok. [] w drugim roku refundacji, związanym ze stosowaniem certolizumabu w dawce 200 mg, podawanej raz na 2

tygodnie. Kwota oszczędności zwiększy się do poziomu [] w pierwszym i [] w drugim roku refundacji, przy założeniu, że stosowana będzie dawka 400 mg substancji raz na 4 tygodnie.

Zakładając natomiast, że do systemu zostanie zaimplementowany zaproponowany przez wnioskodawcę instrument podziału ryzyka, wydatki inkrementalne wyniosą dla dawki certolizumabu 200 mg w 2015 roku [], a w 2016 roku []. Szacunkowy poziom wydatków ponoszonych na refundację certolizumabu w tym wariantcie przy stosowaniu dawki 400 mg wyniesie z kolei ok. [] w pierwszym roku refundacji i ok. [] w drugim roku refundacji.

Wyniki uzyskane na podstawie założeń przyjętych w scenariuszu minimalnym bez uwzględniania RSS wskazują, że włączenie certolizumabu do refundacji i stosowanie go w dawce 200 mg spowoduje uwolnienie środków rządu ok. [] w 2015 roku oraz ok. [] w 2016 roku. Refundacja wnioskowanej substancji w dawce 400 mg przyczyni się natomiast do oszczędności dla płatnika publicznego rządu [] w pierwszym i ok. [] w drugim roku refundacji.

Przyjmując z kolei, że zaproponowany przez wnioskodawcę RSS zostanie wdrożony, oszczędności związane z włączeniem produktu Cimzia 200 mg do refundacji wzrosną w wariantcie minimalnym do poziomu [] w 2015 roku i [] w 2016 roku. Refundacja certolizumabu 400 mg skutkowałą będzie natomiast osiągnięciem kosztów inkrementalnych na poziomie [] w 2015 roku i [] w 2016 roku.

Przyjęcie założeń wariantu maksymalnego dla dawki 200 mg zmienia kierunek wnioskowania względem scenariusza minimalnego i najbardziej prawdopodobnego. Decyzja o włączeniu certolizumabu do refundacji i spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego o ok. [] w pierwszym i [] w drugim roku refundacji. Z kolei stosowanie certolizumabu w dawce 400 mg przynosi oszczędności, które kształtują się na poziomie ok. [] w 2015 roku i ok. [] w drugim roku refundacji, przy założeniu braku funkcjonującego RSS.

Wydatki inkrementalne płatnika publicznego w wariantcie maksymalnym przy uwzględnieniu RSS wyniosą dla dawki certolizumabu 200 mg [] i [] odpowiednio w pierwszym i w drugim roku refundacji. Zakładając natomiast stosowanie leku w opakowaniu 400 mg, oszczędności płatnika publicznego zwiększą się do poziomu [] w 2015 roku i ok. [] w 2016 roku.

Wyniki BIA dla populacji chorych ze spondyloartropatią osiową bez zmian radiograficznych (nr-axSpA)

W ramach analizy wpływu na budżet dla rozpoznania nr-axSpA w analizie wnioskodawcy porównywano koszty ponoszone na finansowanie świadczeń związanych z wykonaniem proponowanego programu lekowego oraz koszty ponoszone przez płatnika na standardową opiekę (z powodu braku aktywnego leczenia pacjentów z nr-axSpA). Wyniki zaprezentowano w formie zbiorczego zestawienia kosztów każdej z opcji terapeutycznych, bez wyodrębnienia poszczególnych kategorii kosztowych (w tym kosztów leków, podania, kwalifikacji do programu oraz monitorowania).

Tabela 66. Wyniki analizy wpływu na budżet, scenariusz najbardziej prawdopodobny – istniejący

	2015 [PLN]	2016 [PLN]
Certolizumab pegol	0	0
koszt leku	0	0
koszt podania leku	0	0
koszt monitorowania	0	0
koszt kwalifikacji	0	0
Koszt opieki standardowej	2 674 282	6 879 528
Suma	2 674 282	6 879 528

Tabela 67. Wyniki analizy wpływu na budżet, scenariusz najbardziej prawdopodobny – nowy

		dawka 200 mg CZP		dawka 400 mg CZP	
		2015 [PLN]	2016 [PLN]	2015 [PLN]	2016 [PLN]
Certolizumab pegol	bez RSS				
	koszt leku				
	koszt podania leku				
	koszt monitorowania				
	koszt kwalifikacji				
	z RSS				
	koszt leku				
	koszt podania leku				
	koszt monitorowania				
	koszt kwalifikacji				
Koszt opieki standardowej					
Suma	bez RSS				
	z RSS				

Tabela 68. Wyniki analizy wpływu na budżet, scenariusz najbardziej prawdopodobny – analiza inkrementalna

		dawka 200 mg CZP		dawka 400 mg CZP	
		2015 [PLN]	2016 [PLN]	2015 [PLN]	2016 [PLN]
Certolizumab pegol	bez RSS				
	koszt leku				
	koszt podania leku				
	koszt monitorowania				
	koszt kwalifikacji				
	z RSS				
	koszt leku				
	koszt podania leku				

	koszt monitorowania				
	koszt kwalifikacji				
Koszt opieki standardowej					
Suma	bez RSS				
	z RSS				

Tabela 69. Wyniki analizy wpływu na budżet, scenariusz minimalny – istniejący

	2015 [PLN]	2016 [PLN]
Certolizumab pegol	0	0
koszt leku	0	0
koszt podania leku	0	0
koszt monitorowania	0	0
koszt kwalifikacji	0	0
Koszt opieki standardowej	1 910 201	4 913 949
Suma	1 910 201	4 913 949

Tabela 70. Wyniki analizy wpływu na budżet, scenariusz minimalny – nowy

		dawka 200 mg CZP		dawka 400 mg CZP	
		2015 [PLN]	2016 [PLN]	2015 [PLN]	2016 [PLN]
Certolizumab pegol	bez RSS				
	koszt leku				
	koszt podania leku				
	koszt monitorowania				
	koszt kwalifikacji				
	z RSS				
	koszt leku				
	koszt podania leku				
	koszt monitorowania				
	koszt kwalifikacji				
Koszt opieki standardowej					
Suma	bez RSS				
	z RSS				

Tabela 71. Wyniki analizy wpływu na budżet, scenariusz minimalny – analiza inkrementalna

		dawka 200 mg CZP		dawka 400 mg CZP	
		2015 [PLN]	2016 [PLN]	2015 [PLN]	2016 [PLN]
Certolizumab pegol	bez RSS				
	koszt leku				
	koszt podania leku				
	koszt monitorowania				
	koszt kwalifikacji				
	z RSS				
	koszt leku				
	koszt podania leku				

	koszt monitorowania				
	koszt kwalifikacji				
Koszt opieki standardowej					
Suma	bez RSS				
	z RSS				

Tabela 72. Wyniki analizy wpływu na budżet, scenariusz maksymalny – istniejący

	2015 [PLN]	2016 [PLN]
Certolizumab pegol	0	0
koszt leku	0	0
koszt podania leku	0	0
koszt monitorowania	0	0
koszt kwalifikacji	0	0
Koszt opieki standardowej	3 438 362	8 845 108
Suma	3 438 362	8 845 108

Tabela 73. Wyniki analizy wpływu na budżet, scenariusz maksymalny – nowy

		dawka 200 mg CZP		dawka 400 mg CZP	
		2015 [PLN]	2016 [PLN]	2015 [PLN]	2016 [PLN]
Certolizumab pegol	bez RSS				
	koszt leku				
	koszt podania leku				
	koszt monitorowania				
	koszt kwalifikacji				
	z RSS				
	koszt leku				
	koszt podania leku				
	koszt monitorowania				
	koszt kwalifikacji				
Koszt opieki standardowej					
Suma	bez RSS				
	z RSS				

Tabela 74. Wyniki analizy wpływu na budżet, scenariusz maksymalny – analiza inkrementalna

		dawka 200 mg CZP		dawka 400 mg CZP	
		2015 [PLN]	2016 [PLN]	2015 [PLN]	2016 [PLN]
Certolizumab pegol	bez RSS				
	koszt leku				
	koszt podania leku				
	koszt monitorowania				
	koszt kwalifikacji				
	z RSS				
	koszt leku				
	koszt podania				

	leku				
	koszt monitorowania				
	koszt kwalifikacji				
Koszt opieki standardowej					
Suma	bez RSS				
	z RSS				

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji leku Cimzia w ramach proponowanego programu lekowego, uwzględniając wszystkie założenia autorów BIA przyjęte w wariantcie podstawowym dla wskazania spondyloartropatia osiowa bez zmian radiograficznych oszacowano, że przy założeniu braku RSS wydatki inkrementalne związane z finansowaniem certolizumabu stosowanego w dawce 200 mg raz na 2 tygodnie wyniosą [redacted] w pierwszym roku refundacji (2015 r.), a w kolejnym – 2016, wzrosną do [redacted]. W przypadku oparcia terapii na dawce 400 mg raz na 4 tygodnie, wydatki związane z pozytywną decyzją refundacyjną będą kształtowały się na poziomie 14,3 mln PLN w pierwszym roku i [redacted] w drugim roku refundacji.

Zakładając natomiast, że do systemu zostanie zaimplementowany zaproponowany przez wnioskodawcę instrument podziału ryzyka, wydatki inkrementalne wyniosą dla dawki certolizumabu 200 mg w 2015 roku [redacted], a w 2016 roku – [redacted]. Szacunkowy poziom wydatków ponoszonych na refundację certolizumabu w tym wariantcie przy stosowaniu dawki 400 mg wyniesie z kolei ok. [redacted] w pierwszym roku refundacji i ok. [redacted] w drugim roku refundacji.

Wyniki uzyskane na podstawie założeń przyjętych w scenariuszu minimalnym bez uwzględniania RSS wskazują, że wydatki przeznaczone na leczenie certolizumabem stosowanym w dawce 200 mg wzrosną do poziomu [redacted] w 2015 roku oraz [redacted] w 2016 roku. Refundacja wnioskowanej substancji w dawce 400 mg spowoduje natomiast wzrost wydatków z budżetu płatnika publicznego do poziomu [redacted] w pierwszym i ok. [redacted] w drugim roku refundacji.

Przyjmując z kolei, że zaproponowany przez wnioskodawcę RSS zostanie wdrożony, wydatki związane z włączeniem produktu Cimzia 200 mg do refundacji wzrosną w wariantcie minimalnym o [redacted] w 2015 roku i [redacted] w roku 2016. Refundacja certolizumabu 400 mg będzie natomiast wymagała dodatkowych [redacted] w pierwszym roku, a w drugim roku [redacted].

Wariant maksymalny zakłada z kolei, że decyzja o włączeniu certolizumabu 200 mg do refundacji spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego o [redacted] w pierwszym i [redacted] w drugim roku refundacji. Wydatki inkrementalne związane z refundacją certolizumabu, stosowanego w dawce 400 mg wynoszą z kolei ok. [redacted] w 2015 roku i [redacted] w drugim roku refundacji, przy założeniu braku funkcjonującego RSS.

Wydatki inkrementalne płatnika publicznego w wariantcie maksymalnym przy uwzględnieniu RSS wyniosą dla dawki certolizumabu 200 mg [redacted] i [redacted] odpowiednio w pierwszym i w drugim roku refundacji. Zakładając natomiast stosowanie leku w opakowaniu 400 mg, wydatki płatnika publicznego zwiększą się o [redacted] w 2015 roku i [redacted] w 2016 roku.

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

W związku z uzyskaniem od NFZ danych dotyczących realnej liczby pacjentów oraz kwot refundacji substancji, stosowanych w ramach funkcjonującego programu lekowego „LECZENIE INHIBITORAMI TNF ALFA ŚWIADCZENIOBIORCÓW Z CIĘŻKĄ, AKTYWNA POSTACIĄ ZESZTYWIAJĄCEGO ZAPALENIA STAWÓW KRĘGOSŁUPA (ZZSK) (ICD-10 M 45)” w latach 2010 – 2014, w AOTMiT przeprowadzono oszacowania własne, dotyczące wpływu podjęcia decyzji o refundacji CZP na budżet NFZ, z uwzględnieniem prognozowanej liczebności populacji docelowej. Prognozowane wartości dla liczebności pacjentów z ZZSK zaimplementowano do modelu wnioskodawcy, przyjmując założenia zdefiniowane przez autorów BIA wnioskodawcy dla wariantu najbardziej prawdopodobnego.

Tabela 75. Wyniki analizy wpływu na budżet, scenariusz najbardziej prawdopodobny – istniejący na podstawie oszacowań własnych AOTMiT

	2015 [PLN]	2016 [PLN]
Adalimumab	38 871 264	44 086 789
koszt leku	38 322 007	43 449 648
koszt podania leku	35 128	39 829
koszt monitorowania	505 850	573 535
koszt kwalifikacji	8 278	23 777
Certolizumab pegol	0	0
koszt leku	0	0
koszt podania leku	0	0
koszt monitorowania	0	0
koszt kwalifikacji	0	0
Etanercept	60 315 513	68 409 186
koszt leku	59 429 654	67 381 585
koszt podania leku	56 656	64 237
koszt monitorowania	815 851	925 015
koszt kwalifikacji	13 352	38 348
Infliximab	5 136 182	5 825 972
koszt leku	4 625 510	5 244 422
koszt podania leku	419 676	475 831
koszt monitorowania	89 531	101 511
koszt kwalifikacji	1 465	4 208
Golimumab	0	0
koszt leku	0	0
koszt podania leku	0	0
koszt monitorowania	0	0
koszt kwalifikacji	0	0
Suma	104 322 959	118 321 946

Tabela 76. Wyniki analizy wpływu na budżet, scenariusz nowy najbardziej prawdopodobny na podstawie oszacowań własnych AOTMiT

Substancja	dawka 200 mg CZP		dawka 400 mg CZP	
	2015 [PLN]	2016 [PLN]	2015 [PLN]	2016 [PLN]
Adalimumab	37 852 056	41 159 432	37 852 056	41 159 432
koszt leku	37 319 817	40 571 172	37 319 817	40 571 172
koszt podania leku	34 210	37 190	34 210	37 190
koszt monitorowania	492 621	535 539	492 621	535 539
koszt kwalifikacji	5 407	15 531	5 407	15 531
Certolizumab	bez RSS			

pegol	koszt leku				
	koszt podania leku				
	koszt monitorowania				
	koszt kwalifikacji				
	z RSS				
	koszt leku				
	koszt podania leku				
	koszt monitorowania				
	koszt kwalifikacji				
Etanercept		57 601 883	60 615 132	57 601 883	60 615 132
koszt leku		56 763 117	59 722 790	56 763 117	59 722 790
koszt podania leku		54 114	56 936	54 114	56 936
koszt monitorowania		779 245	819 875	779 245	819 875
koszt kwalifikacji		5 407	15 531	5 407	15 531
Infliximab		5 136 182	5 825 972	5 136 182	5 825 972
koszt leku		4 625 510	5 244 422	4 625 510	5 244 422
koszt podania leku		419 676	475 831	419 676	475 831
koszt monitorowania		89 531	101 511	89 531	101 511
koszt kwalifikacji		1 465	4 208	1 465	4 208
Golimumab		1 582 088	4 544 054	1 582 088	4 544 054
koszt leku		1 550 033	4 451 985	1 550 033	4 451 985
koszt podania leku		1 730	4 970	1 730	4 970
koszt monitorowania		24 918	71 568	24 918	71 568
koszt kwalifikacji		5 407	15 531	5 407	15 531
Suma	bez RSS				
	z RSS				

Tabela 77. Wyniki analizy wpływu na budżet, scenariusz najbardziej prawdopodobny, analiza inkrementalna na podstawie oszacowań własnych AOTMiT

	dawka 200 mg CZP		dawka 400 mg CZP	
	2015 [PLN]	2016 [PLN]	2015 [PLN]	2016 [PLN]
Adalimumab	-1 019 208	-2 927 356	-1 019 208	-2 927 356
koszt leku	-1 002 190	-2 878 476	-1 002 190	-2 878 476
koszt podania leku	-919	-2 639	-919	-2 639
koszt monitorowania	-13 229	-37 996	-13 229	-37 996
koszt kwalifikacji	-2 871	-8 246	-2 871	-8 246
Certolizuma b pegol	bez RSS			
	koszt leku			
	koszt podania leku			
	koszt monitorowania			
	koszt kwalifikacji			
	z RSS			
	koszt leku			
	koszt podania leku			
	koszt monitorowania			
	koszt kwalifikacji			
Etanercept	-2 713 630	-7 794 053	-2 713 630	-7 794 053

koszt leku	-2 666 537	-7 658 795	-2 666 537	-7 658 795
koszt podania leku	-2 542	-7 301	-2 542	-7 301
koszt monitorowania	-36 606	-105 140	-36 606	-105 140
koszt kwalifikacji	-7 944	-22 817	-7 944	-22 817
Infliximab	0	0	0	0
koszt leku	0	0	0	0
koszt podania leku	0	0	0	0
koszt monitorowania	0	0	0	0
koszt kwalifikacji	0	0	0	0
Golimumab	1 582 088	4 544 054	1 582 088	4 544 054
koszt leku	1 550 033	4 451 985	1 550 033	4 451 985
koszt podania leku	1 730	4 970	1 730	4 970
koszt monitorowania	24 918	71 568	24 918	71 568
koszt kwalifikacji	5 407	15 531	5 407	15 531
Suma	bez RSS			
	z RSS			

Wyniki analizy wpływu na budżet przedłożonej przez wnioskodawcę są spójne z wynikami przeprowadzonymi przez AOTMiT. Kierunek wnioskowania nie uległ zmianie, a rozbieżności między szacunkami są nieznaczne. W dwuletnim horyzoncie analizy włączenie certolizumabu na listę leków refundowanych przynosi dla budżetu NFZ oszczędności, zarówno z uwzględnieniem zawarcia umowy o podziale ryzyka jak i bez niego.

W zależności od przyjętego wariantu dawkowania oszczędności dla płatnika będą kształtowały się na poziomie od [] do [] w 2015 roku i od [] do [] w 2016 roku w wariantcie bez RSS. Z kolei przy uwzględnieniu implementacji warunków zaproponowanego RSS oszczędności płatnika wzrosną w zależności od przyjętego schematu dawkowania od [] do [] w 2015 roku oraz od [] do [] w 2016 roku.

Ze względu na duże prawdopodobieństwo, że zdefiniowane dla certolizumabu komparatory również podlegają warunkom umowy o podziale ryzyka, co wynika z analizy komunikatów DGL NFZ, poniżej przedstawiono skorygowane o tę informację wyniki analizy wpływu na budżet płatnika publicznego z wykorzystaniem założeń przyjętych w wariantcie najbardziej prawdopodobnym przedłożonej analizy. Do modelu zaimplementowano zmodyfikowane dane dotyczące liczebności populacji docelowej (pochodzące z omówionego wcześniej oszacowania własnego AOTMiT na podstawie danych NFZ) oraz ceny komparatorów efektywne dla płatnika publicznego zaczerpnięte z Komunikatu DGL¹⁴.

¹⁴ Komunikat NFZ DGL dotyczący wartości wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii (styczeń – wrzesień 2014); źródło: <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=6444>

Tabela 78. Wyniki analizy wpływu na budżet, scenariusz najbardziej prawdopodobny – istniejący na podstawie oszacowań własnych AOTMiT z uwzględnieniem funkcjonowania RSS dla komparatorów

	2015 [PLN]	2016 [PLN]
Adalimumab	36 827 489	41 769 549
koszt leku	36 278 232	41 132 408
koszt podania leku	35 128	39 829
koszt monitorowania	505 850	573 535
koszt kwalifikacji	8 278	23 777
Certolizumab pegol	0	0
koszt leku	0	0
koszt podania leku	0	0
koszt monitorowania	0	0
koszt kwalifikacji	0	0
Etanercept	55 937 679	63 445 579
koszt leku	55 051 820	62 417 978
koszt podania leku	56 656	64 237
koszt monitorowania	815 851	925 015
koszt kwalifikacji	13 352	38 348
Infliximab	5 024 916	5 699 818
koszt leku	4 514 244	5 118 268
koszt podania leku	419 676	475 831
koszt monitorowania	89 531	101 511
koszt kwalifikacji	1 465	4 208
Golimumab	0	0
koszt leku	0	0
koszt podania leku	0	0
koszt monitorowania	0	0
koszt kwalifikacji	0	0
Suma	97 790 084	110 914 945

Tabela 79. Wyniki analizy wpływu na budżet, scenariusz nowy najbardziej prawdopodobny na podstawie oszacowań własnych AOTMiT z uwzględnieniem funkcjonowania RSS dla komparatorów

Substancja	dawka 200 mg CZP		dawka 400 mg CZP	
	2015 [PLN]	2016 [PLN]	2015 [PLN]	2016 [PLN]
Adalimumab	35 861 729	38 995 706	35 861 729	38 995 706
koszt leku	35 329 491	38 407 446	35 329 491	38 407 446
koszt podania leku	34 210	37 190	34 210	37 190
koszt monitorowania	492 621	535 539	492 621	535 539
koszt kwalifikacji	5 407	15 531	5 407	15 531
Certolizumab pegol	bez RSS			
	koszt leku			
	koszt podania leku			
	koszt monitorowania			
	koszt kwalifikacji			
	z RSS			
	koszt leku			
	koszt podania leku			
	koszt monitorowania			
koszt kwalifikacji				

Etanercept		53 420 477	56 215 704	53 420 477	56 215 704
koszt leku		52 581 710	55 323 362	52 581 710	55 323 362
koszt podania leku		54 114	56 936	54 114	56 936
koszt monitorowania		779 245	819 875	779 245	819 875
koszt kwalifikacji		5 407	15 531	5 407	15 531
Infliximab		5 024 916	5 699 818	5 024 916	5 699 818
koszt leku		4 514 244	5 118 268	4 514 244	5 118 268
koszt podania leku		419 676	475 831	419 676	475 831
koszt monitorowania		89 531	101 511	89 531	101 511
koszt kwalifikacji		1 465	4 208	1 465	4 208
Golimumab		1 426 230	4 096 399	1 426 230	4 096 399
koszt leku		1 394 174	4 004 330	1 394 174	4 004 330
koszt podania leku		1 730	4 970	1 730	4 970
koszt monitorowania		24 918	71 568	24 918	71 568
koszt kwalifikacji		5 407	15 531	5 407	15 531
Suma	bez RSS	97 698 703	110 652 482	97 663 552	110 551 523
	z RSS	97 220 431	109 278 794	97 193 976	109 202 811

Tabela 80. Wyniki analizy wpływu na budżet, scenariusz najbardziej prawdopodobny, analiza inkrementalna na podstawie oszacowań własnych AOTMiT z uwzględnieniem funkcjonowania RSS dla komparatorów

	dawka 200 mg CZP		dawka 400 mg CZP	
	2015 [PLN]	2016 [PLN]	2015 [PLN]	2016 [PLN]
Adalimumab	-965 760	-2 773 843	-965 760	-2 773 843
koszt leku	-948 741	-2 724 962	-948 741	-2 724 962
koszt podania leku	-919	-2 639	-919	-2 639
koszt monitorowania	-13 229	-37 996	-13 229	-37 996
koszt kwalifikacji	-2 871	-8 246	-2 871	-8 246
Certolizumab pegol	bez RSS			
	koszt leku			
	koszt podania leku			
	koszt monitorowania			
	koszt kwalifikacji			
	z RSS			
	koszt leku			
	koszt podania leku			
	koszt monitorowania			
	koszt kwalifikacji			
Etanercept	-2 517 202	-7 229 875	-2 517 202	-7 229 875
koszt leku	-2 470 109	-7 094 617	-2 470 109	-7 094 617
koszt podania leku	-2 542	-7 301	-2 542	-7 301
koszt monitorowania	-36 606	-105 140	-36 606	-105 140
koszt kwalifikacji	-7 944	-22 817	-7 944	-22 817
Infliximab	0	0	0	0
koszt leku	0	0	0	0
koszt podania leku	0	0	0	0
koszt monitorowania	0	0	0	0
koszt kwalifikacji	0	0	0	0
Golimumab	1 426 230	4 096 399	1 426 230	4 096 399

koszt leku		1 394 174	4 004 330	1 394 174	4 004 330
koszt podania leku		1 730	4 970	1 730	4 970
koszt monitorowania		24 918	71 568	24 918	71 568
koszt kwalifikacji		5 407	15 531	5 407	15 531
Suma	bez RSS				
	z RSS				

Na podstawie powyżej przedstawionych wyników można stwierdzić, że uwzględnienie w analizie cen efektywnych dla płatnika publicznego, wynikających z komunikatu DGL NFZ, przyczynia się do zmniejszenia oszczędności wynikających z objęcia certolizumabu refundacją dla pacjentów ze wskazaniem ZZSK. W zależności od przyjętego dawkowania, inkrementalne wydatki NFZ mieszczą się w zakresie od [redacted] do [redacted] w 2015 roku oraz od [redacted] do [redacted] w 2016 roku, jeśli organizator systemu oraz wnioskodawca nie zawrą porozumienia o obniżeniu ceny. Jeśli natomiast wszystkie z analizowanych substancji, łącznie z certolizumabem, będą podlegały warunkom instrumentu dzielenia ryzyka, oszczędności dla budżetu płatnika będą w zależności od schematu dawkowania wahały się od [redacted] do [redacted] w pierwszym roku refundacji i od [redacted] do [redacted] w drugim roku refundacji.

Nie przeprowadzono oszacowań własnych AOTMiT związanych z wpływem na budżet płatnika publicznego refundacji certolizumabu pegol w subpopulacji pacjentów ze zdiagnozowaną spondyloartropatią osiową bez zmian radiograficznych (nr-axSpA).

Zbiorcze zestawienie wyników inkrementalnych BIA

Biorąc pod uwagę fakt, że przedmiotowy wniosek obejmuje dwa odrębne wskazania, poniżej zestawiono inkrementalne wyniki obrazujące całkowite wydatki płatnika publicznego przy założeniu, że certolizumab pegol zostanie włączony do refundacji w ramach programu lekowego, przeznaczonego dla chorych na zeszytniające zapalenie stawów kręgosłupa oraz spondyloartropatię osiową bez zmian radiograficznych. Zgodnie z przedstawionymi w poniższej tabeli wynikami, włączenie certolizumabu pegol do refundacji w ramach wnioskowanego programu lekowego spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego względem stanu obecnego o średnio [redacted] w pierwszym roku refundacji (2015) oraz [redacted] w drugim roku (2016) – bez uwzględniania RSS, oraz w wariacie z RSS odpowiednio [redacted] w 2015 r. i [redacted] w 2016 r. (podane wartości są średnią z wydatków inkrementalnych ponoszonych na refundację certolizumabu pegol stosowanego w dawce 200 mg oraz 400 mg w wariacie podstawowym oszacowań wnioskodawcy oraz wariantach AOTMiT).

Zarówno wariant populacyjny uwzględniający szacunki oparte na danych NFZ jak i dodatkowa modyfikacja cen komparatorów certolizumabu pegol do poziomu zgodnego z komunikatem DGL NFZ wskazują, że po przyjęciu pozostałych założeń wariantu podstawowego BIA wnioskodawcy, inkrementalne wydatki płatnika publicznego oscylują wokół wartości oszacowań przedstawionych przez wnioskodawcę.

Tabela 81. Zestawienie inkrementalnych wyników wpływu na budżet NFZ włączenia certolizumabu do refundacji w ramach wnioskowanego programu lekowego oparte na oszacowaniach autorów BIA wnioskodawcy oraz analityków AOTMiT

wariant obliczeń	Dawka CZP	ZZSK				nr-axSpA				ŁĄCZNE INKREMENTALNE KOSZTY (ZZSK +nr-axSpA)				
		bez RSS [PLN]		z RSS [PLN]		bez RSS [PLN]		z RSS [PLN]		bez RSS [PLN]		z RSS [PLN]		
		2015	2016	2015	2016	2015	2016	2015	2016	2015	2016	2015	2016	
wnioskodawca	minimalny	200 mg	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
		400 mg	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	najbardziej prawdopodobny	200 mg	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
		400 mg	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	maksymalny	200 mg	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
		400 mg	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
AOTMiT	populacyjny*	200 mg	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
		400 mg	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	populacyjny + RSS dla komparatorów*	200 mg	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
		400 mg	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

*w wariantcie obliczeniowym AOTMiT nie przeprowadzono oszacowań własnych dla subpopulacji pacjentów z nr-axSpA; w związku z tym do zestawienia całkowitego kosztu refundacji CZP przyjęto wartości z wariantu najbardziej prawdopodobnego oszacowań autorów BIA wnioskodawcy;

5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia było oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Cimzia (certolizumab pegol) w ramach programu lekowego „Leczenie certolizumabem pacjentów z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) oraz spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD10: M45, M46.8)”.

Populacja objęta wnioskiem refundacyjnym jest węższa od zdefiniowanej w ChPL produktu leczniczego Cimzia, obejmując dwa wskazania spośród wszystkich zarejestrowanych: ZZSK oraz nr-axSpA. Wielkość populacji docelowej dla wnioskowanego programu oszacowano na podstawie danych z protokołów z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, zarówno dla wskazania ZZSK jak i nr-axSpA. Z powodu braku wiarygodnych danych epidemiologicznych przyjęto założenie, że populacja pacjentów z nr-axSpA będzie w przybliżeniu dwukrotnie większa od populacji chorych na ZZSK.

W analizie wpływu na budżet płatnika publicznego przedstawiono wyniki wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

Rozpatrywano następujące scenariusze:

Scenariusz istniejący – certolizumab nie jest finansowany ze środków publicznych. Pacjenci z ZZSK poddawani są terapii adalimumabem, etanerceptem, golimumabem lub infliksymabem w ramach programu lekowego „LECZENIE INHIBITORAMI TNF ALFA ŚWIADCZENIOBIORCÓW Z CIĘŻKĄ, AKTYWNĄ POSTACIĄ ZESZTYWIAJĄCEGO ZAPALENIA STAWÓW KRĘGOSŁUPA (ZZSK) (ICD-10 M 45)”, natomiast pacjenci z nr-axSpA pozbawieni są aktywnego leczenia.

Scenariusz nowy – certolizumab jest refundowany ze środków publicznych w leczeniu chorych z ZZSK oraz nr-axSpA w ramach proponowanego programu lekowego („Leczenie certolizumabem pacjentów z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) oraz spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD10: M45, M46.8)”.

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztów: w części dot. ZZSK: koszty jednostkowe technologii wnioskowanej oraz komparatorów, koszty podania leków, koszty kwalifikacji do programu lekowego, koszty monitorowania leczenia w programie lekowym; w części dot. nr-axSpA: koszt jednostkowy technologii wnioskowanej, koszt podania leku, kwalifikacja do programu lekowego, monitorowanie leczenia w programie lekowym oraz koszt prowadzenia postępowania standardowego.

Kluczowe założenia:

Produkt leczniczy Cimzia (certolizumab) ma być dostępny w ramach nowej grupy limitowej, w której sam będzie wyznaczał podstawę limitu finansowania. Certolizumab będzie dostępny w ramach programu lekowego, a więc bezpłatnie dla pacjenta. Wniosek refundacyjny zawiera propozycję wdrożenia instrumentu dzielenia ryzyka, w ramach którego

Koszty uwzględnione w ramach analizy wpływu na budżet, zarówno w części dotyczącej ZZSK jak i nr-axSpA, są **tożsame z kosztami przyjętymi w analizie ekonomicznej** wnioskodawcy.

ZZSK:

Scenariusz najbardziej prawdopodobny: udział wszystkich leków biologicznych będzie równy i będzie wynosił **23,4%** niezależnie od linii leczenia (z wyjątkiem infliksymabu, którego udział jest na stałym poziomie 6,3%), a liczebność populacji docelowej odpowiada średnim szacunkom;

Scenariusz minimalny i maksymalny opierają się na zmianach udziałów w rynku poszczególnych substancji, a liczebności populacji docelowej odzwierciedlają wartości odpowiednio minimalnych i maksymalnych szacunków.

Pacjenci, którzy rozpoczęli leczenie przed horyzontem analizy będą w dalszym ciągu poddawani terapii jedną z aktualnie refundowanych substancji, tj. etanerceptem, adalimumabem, golimumabem lub infliksymabem. Istnieje natomiast możliwość, że pacjenci, poddawani wcześniej leczeniu jednym z tych preparatów, będą mogli zostać zakwalifikowani do terapii certolizumabem w ramach II linii leczenia.

Nr-axSpA:

W związku z brakiem aktywnego, refundowanego leczenia w rozpoznaniu nr-axSpA, w przypadku wydania decyzji o objęciu produktu Cimzia refundacją, certolizumab pegol przejmie 100% udziałów w rynku.

Kluczowe ograniczenia:

Wskazanie: ZZSK

Kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego są mniej restrykcyjne w porównaniu do obecnie funkcjonującego w ocenianym rozpoznaniu. Łatwiejsza dostępność może zatem powodować większy niż zakładany w analizie przyrost pacjentów do programu leczenia certolizumabem, zarówno na poziomie pacjentów nowo diagnozowanych jak i zmieniających linię leczenia. Może to świadczyć o znacznym niedoszacowaniu populacji docelowej.

Wskazanie: nr-axSpA

- W oszacowaniach nie uwzględniono zwiększonego napływu pacjentów do wnioskowanego programu w pierwszych miesiącach jego funkcjonowania. W związku z faktem, iż w aktualnej praktyce klinicznej nie jest dostępne inne aktywne, refundowane leczenie pacjentów z przedmiotowym rozpoznaniem, potencjalnie już od pierwszego miesiąca do programu będą mogli być włączani wszyscy pacjenci spełniający kryteria kwalifikacji. Autorzy BIA wnioskodawcy zakładają natomiast, że przyrost liczby pacjentów będzie odpowiadał dynamice napływu pacjentów z ZZSK. W związku z powyższym można twierdzić, że liczebność populacji, a co za tym idzie wyniki BIA wnioskodawcy są znacznie niedoszacowane. Do przedłożonych wyników analiz należy podchodzić z dużą ostrożnością.
- W BIA wnioskodawcy nie wyszczególniono kategorii kosztowych, składających się na koszt terapii standardowej w leczeniu nr-axSpA. W związku z powyższym, rzetelna weryfikacja danych kosztowych dotyczących tej kategorii, jak i weryfikacja wyników analizy wpływu na budżet płatnika publicznego w części ponoszonej na leczenie pacjentów z rozpoznaniem nr-axSpA jest niemożliwa do przeprowadzenia.

Wyniki:

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji leku Cimzia w ramach proponowanego programu lekowego, uwzględniając wszystkie założenia autorów BIA przyjęte w wariantcie podstawowym oszacowano, że wydatki inkrementalne związane z refundacją certolizumabu dla pacjentów z **ZZSK** wyniosą [redacted] lub [redacted] w zależności od dawkowania (200 mg co 2 tygodnie lub 400 mg co 4 tygodnie) w pierwszym roku refundacji (2015 r.), a w kolejnym roku – 2016, odpowiednio [redacted] PLN lub [redacted] przy założeniu braku wdrożenia proponowanego RSS. W wariantcie z uwzględnieniem zaproponowanego RSS wydatki płatnika publicznego zmniejszą się o [redacted] lub [redacted] w pierwszym roku refundacji oraz w drugim roku o [redacted] lub o [redacted] – odpowiednio gdy CZP będzie stosowane w dawce 200 mg lub 400 mg.

Refundacja leku Cimzia dla subpopulacji pacjentów z rozpoznaniem **nr-axSpA** będzie z kolei wiązała się z dodatkowymi wydatkami z budżetu NFZ w wariantcie bez RSS w wysokości **14 495 927 PLN** lub [redacted] w pierwszym roku refundacji (odpowiednio dla dawkowania 200 mg lub 400 mg) oraz [redacted] lub [redacted] w drugim roku refundacji. Założenie o wdrożeniu zaproponowanego RSS wiąże się natomiast z inkrementalnym kosztem [redacted] lub [redacted] w pierwszym roku refundacji oraz [redacted] lub [redacted] w drugim roku refundacji, odpowiednio dla przyjętego schematu dawkowania 200 mg i 400 mg.

Inkrementalne wydatki płatnika publicznego związane z refundacją leku Cimzia wyniosą zatem dla obydwu wnioskowanych wskazań łącznie (ZZSK i nr-axSpA) w wariantcie bez RSS **14 315 867 PLN** lub [redacted] w pierwszym roku refundacji (odpowiednio wg schematu dawkowania: 200 mg lub 400 mg) oraz [redacted] lub [redacted] w drugim roku refundacji. Z kolei wariant z uwzględnieniem RSS zakłada dodatkowe wydatki dla budżetu w wysokości [redacted] lub [redacted] w pierwszym roku refundacji oraz [redacted] lub [redacted] w drugim roku refundacji (odpowiednio dla schematu dawkowania 200 mg i 400 mg).

Wyniki obliczeń własnych AOTMiT:

Wyniki analizy wpływu na budżet przedłożonej przez wnioskodawcę są spójne z wynikami oszacowań przeprowadzonych przez AOTMiT w zakresie części analizy dotyczącej ZZSK. Kierunek wnioskowania nie uległ zmianie, a rozbieżności między szacunkami są nieznaczne. W dwuletnim horyzoncie analizy włączenie certolizumabu na listę leków refundowanych przynosi dla budżetu NFZ oszczędności, zarówno z uwzględnieniem zawarcia umowy o podziale ryzyka jak i bez niego.

W oszacowaniach wariantu populacyjnego AOTMiT, w zależności od przyjętego schematu dawkowania oszczędności dla płatnika będą kształtowały się na poziomie od [redacted] do [redacted] w 2015 roku i od [redacted] do [redacted] w 2016 roku w wariantcie bez RSS.

Z kolei przy uwzględnieniu implementacji warunków zaproponowanego RSS oszczędności płatnika wzrosną w zależności od przyjętego schematu dawkowania do poziomu od [] do [] w 2015 roku oraz od [] do [] w 2016 roku.

Dodatkowe uwzględnienie w analizie cen efektywnych dla płatnika publicznego, wynikających z komunikatu DGL NFZ, przyczynia się do zmniejszenia oszczędności wynikających z objęcia certolizumabu pegol refundacją dla pacjentów ze wskazaniem ZZSK. W zależności od przyjętego dawkowania, inkrementalne wydatki NFZ mieszczą się w zakresie od [] do [] w 2015 roku oraz od [] do [] w 2016 roku, przy uwzględnieniu RSS. Jeśli natomiast wszystkie z analizowanych substancji, łącznie z certolizumabem, będą objęte porozumieniem o dzielenia ryzyka, oszczędności dla budżetu płatnika będą w zależności od schematu dawkowania wahały się od [] do [] PLN w pierwszym roku refundacji i od [] do [] w drugim roku refundacji.

Nie przeprowadzono oszacowań własnych AOTMiT związanych z wpływem na budżet płatnika publicznego refundacji certolizumabu pegol w subpopulacji pacjentów ze zdiagnozowaną spondyloartropatią osiową bez zmian radiograficznych (nr-axSpA).

6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Brak uwag.

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

W zestawieniu z obowiązującym programem lekowym „Leczenie inhibitorami TNF alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszytyniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M 45)” dotyczącym leczenia aktywnej, ciężkiej postaci ZZSK inhibitorami TNF-alfa: adalimumabem, etanerceptem, golimumabem lub infliksymabem, proponowany program lekowy różni się – poza zakresem wskazań – kryteriami i zasadami kwalifikacji do programu, które są względniejsze dla pacjentów w programie wnioskowanym. M.in. do programu obowiązującego kwalifikuje się pacjentów z aktywną, ciężką postacią choroby, udokumentowaną podczas 2 wizyt lekarskich w odstępie przynajmniej **12 tygodni** (a nie **4 tygodni** jak w programie wnioskowanym), przy braku zmian leczenia w tym okresie.

W programie wnioskowanym choroba aktywna musi się utrzymywać:

1. przy dominujących objawach ze strony kręgosłupa mimo stosowania co najmniej dwóch niesteroidowych leków przeciwzapalnych stosowanych kolejno przez co najmniej **4 tygodnie** (podawanych w różnym czasie) w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez pacjenta dawce;
2. przy dominujących objawach ze strony stawów obwodowych mimo leczenia syntetycznymi, konwencjonalnymi lekami modyfikującymi przebieg choroby:
 - a. sulfasalazyna w dawce 2 g – 3 g na dobę lub maksymalnej tolerowanej dawce lub
 - b. metotreksat 25 mg/tydzień
- przez okres minimum 4 miesięcyoraz po niepowodzeniu leczenia co najmniej jednym wstrzyknięciem dostawowym metylprednizolonu.
3. przy zapaleniu ścięgien pomimo stosowania co najmniej dwóch niesteroidowych leków przeciwzapalnych kolejno przez co najmniej **4 tygodnie** (podawanych w różnym czasie) w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez pacjenta dawce oraz więcej niż jednokrotnego miejscowego podania metylprednizolonu w postaci o przedłużonym działaniu.

W programie obowiązującym zaś wymagana jest niezadowalająca odpowiedź na co najmniej dwa tradycyjnie stosowane niesteroidowe leki przeciwzapalne, z których każdy zastosowany był w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez chorego dawce przez co najmniej **3 miesiące** w monoterapii. Aby wykazać, że odpowiedź na tradycyjnie stosowane leki jest niezadowalająca, należy udokumentować nieskuteczność leczenia objawów zajęcia kręgosłupa lub stawów obwodowych, lub przyczepów ścięgienistych.

Zasada stosowania co najmniej 2 NLPZ przez co najmniej 3 miesiące przed kwalifikacją do leczenia biologicznego jest zgodna z wytycznymi Zespołu Konsultanta Krajowego ds. Reumatologii z 2008 r. (także z wytycznymi Spanish Society of Rheumatology z 2010 r.). Zasada stosowania co najmniej 2 NLPZ przez co

najmniej 4 tygodnie odpowiada zaś zasadom wyrażonym w wytycznych British Society for Rheumatology z 2005 r. (które podlegają aktualizacji) czy wytycznych Scottish Medicines Consortium z 2014 r., a przede wszystkim jest zgodna z aktualnymi rekomendacjami ASAS.

Program proponowany uszczegóławia zasady dokonywania oceny aktywności choroby przez drugiego lekarza. Ponadto, szczegółowiej opisany jest zakres badań wykonywanych w ramach monitorowania leczenia.


Nieco inaczej zdefiniowano adekwatną odpowiedź na leczenie:

- w programie wnioskowanym: zmniejszenie wartości BASDAI $\geq 50\%$ w stosunku do wartości sprzed leczenia jeżeli wyjściowy BASDAI był > 6 lub o ≥ 2 jednostki (skala 0-10) jeżeli wyjściowy był ≤ 6 ;
- w programie obowiązującym: adekwatną odpowiedź definiuje się jako zmniejszenie wartości BASDAI przynajmniej o 50% w stosunku do wartości sprzed leczenia (lub o 2 jednostki) oraz zmniejszenie bólu kręgosłupa na skali VAS o co najmniej 2 cm.

Obecnie leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu zgodnie z kryteriami wyłączenia, natomiast w programie proponowanym u pacjentów, u których wystąpiła adekwatna odpowiedź na leczenie czas leczenia w programie wynosi 18 miesięcy, a wydłużenie jest możliwe tylko po uzyskaniu indywidualnej zgody.

Wskazane różnice powodują, że w przypadku objęcia refundacją certolizumabu pegol w zakresie zgodnym z ocenianym wnioskiem refundacyjnym zasady stosowania tego leku odbiegałyby od obowiązujących warunków stosowania leków biologicznych określonych dla komparatorów, tj. innych inhibitorów TNF alfa już refundowanych w ocenianym wskazaniu (ZZSK). Różnicowanie zasad stosowania inhibitorów TNF alfa nie znajduje merytorycznego uzasadnienia.

Tabela 82. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie programu lekowego "Leczenie certolizumabem pacjentów z ciężką, aktywną postacią zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) oraz spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD10: M45, M46.8)"

Ekspert	Opinie dotyczące programu lekowego "Leczenie certolizumabem pacjentów z ciężką, aktywną postacią zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) oraz spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD10: M45, M46.8)"
<p>Płk prof. dr hab. n. med. Witold Tlustochowicz – Konsultant Krajowy w dziedzinie reumatologii</p>	<p>„Przedstawiony do oceny projekt programu, mimo iż zdecydowanie lepszy od historycznego dotychczas stosowanego dla innych leków, nie spełnia w pełni aktualnych rekomendacji opublikowanych w 2014 roku i należy dokonać w nim zmian.</p> <p>1/. W pkt. A, 2.2.1). dopisać Stosowanych kolejno przez co najmniej 4 tygodnie łącznie (podawanych w różnym czasie)... itd. – celem uściślenie zapisu zgodnie z rekomendacjami ASAS</p> <p>2/. W pkt A,2.2.2).a). sulfasalazyna w dawce 3-4 g. na dobę ... itd. – celem dostosowania dawki do rekomendacji europejskich</p> <p>3/. W pkt A.2.2.3). dodaćprzez co najmniej 4 tygodnie łącznie ltd. – celem dostosowania do zaleceń ASAS</p> <p>4/. W pkt A.3.1. 1). aktywna postać choroby przy dominujących objawach ze strony kręgosłupa powinna być definiowana jako BASDAI \geq 4 lub ASDAS-CRP \geq 2.1 (jest ASDAS)</p> <p>5/. W pkt A.3.1.3).c). dodać BASDAI lub ASDAS-CRP – celem zdefiniowania stosowanego wskaźnika</p> <p>6/. W pkt C.1. dodać:zmniejszenie po 12 tygodniach leczenia wartości BASDAI itd....</p> <p>7/. W pkt C.2. poprawić literówkęlub o \geq 1,1 jednostki ... itd.</p> <p>8/ w pkt C dodać pkt 3. Przy dominujących objawach ze strony stawów obwodowych zmniejszenie po 12 tygodniach ilości bolesnych i obrzękniętych stawów o 50% w porównaniu do wartości wyjściowych,</p> <p>9/. W pkt D.2. zamienić brzmienie: brak uzyskania małej aktywności choroby wyrażonej BASDAI \leq 4 lub ASDAS-CRP $<$ 2.1 po 6 miesiącach leczenia w przypadku dominowania objawów osiowych, lub brak uzyskanie małej aktywności choroby po 6 miesiącach wyrażającej się: liczbą bolesnych i obrzękniętych stawów \leq 1, ilością bolesnych przyczepów ścięgien \leq 1, oceną bólu przez chorego na skali VAS \leq 15, oceną ogólną choroby przez chorego na skali VAS \leq 20 w przypadku dominującego zajęcia stawów obwodowych.</p> <p>10/. W pkt D.3. zmienić brzmienie na: utrzymywanie się małej aktywności choroby przez okres 12 miesięcy (jest 6 miesięcy, okres zbyt krótki do utrwalenia remisji, niezgodny z punktem E.1.)</p> <p>11/. Dodać pkt D.4. Zaostrzenie choroby tak że chory przestaje spełniać kryteria niskiej aktywności choroby</p> <p>12/. Zmienić numerację pkt D.4. na D.5.</p> <p>13/. W pkt E.1. dodać: Są leczeni w ramach programu łącznie przez 18 miesięcy – celem uszczegółowienia zapisu</p> <p>14/. Kolumna 3 – badania diagnostyczne, pkt 2.5). poprawić na ASDAS-CRP.”</p>
	<p>„Moje objawy budzi jednak zapis ograniczający czas leczenia – nawet jest pewna niekonsekwencja co do tych 18 miesięcy, gdyż u chorych może to być jedynie okres 9 miesięcy (chory może mieć dobrą odpowiedź po 3 miesiącach do np. ASDAS $<$ 1,3 lub BASDAI $<$ 3 i wtedy może brać udział w programie 6 miesięcy i wtedy jest to niezgodne z gwarantowanymi 18 miesiącami leczenia).</p> <p>Ponadto dość niefortunny jest zapis wymagający nagłego odstawienia leku, a nie stopniowego zmniejszania dawki leki lub odstępu między nimi, co z punktu widzenia finansów publicznych może się okazać korzystne. Obecnie większość chorych ma nawroty choroby po nagłym odstawieniu bardzo szybko i wymaga ponownego włączenia, a koncepcja stopniowego odstawienia dostosowana indywidualnie do chorego zgodnie z rekomendacjami międzynarodowymi byłaby bardziej uzasadniona.</p> <p>Nie ma rekomendacji leczenia, które by zalecały odstawienie inhibitora TNF w przypadku jego skuteczności – jest to rozwiązanie bardzo kontrowersyjne – sztywne ustawienie maksymalnego czasu leczenia 18 miesięcy.”</p>

8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

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

W poszukiwaniu możliwych źródeł oszczędności dla budżetu płatnika publicznego, które pozwoliłyby na pokrycie dodatkowych kosztów związanych z objęciem refundacją produktu leczniczego Cimzia (certolizumab pegol) we wskazaniach zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK) i spondyloartropaia osiowa bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK, autorzy AR wnioskodawcy zaproponowali finansowanie ze środków publicznych odpowiedników imatynibu (grupa limitowa 1064.0) w związku ze zbliżającym się terminem wygaśnięcia ochrony patentowej dla tej substancji. W analizie przyjęto założenie, że nowy odpowiednik będzie miał cenę o 25% niższą od obecnego preparatu (na podstawie ustawy o refundacji). Koszt imatynibu w scenariuszu aktualnym oszacowano na podstawie danych publikowanych przez NFZ. Nie odniesiono się do faktu, że obecnie na liście leków refundowanych znajdują się inne niż Glivec produkty lecznicze zawierające substancję czynną imatynib zakwalifikowane do innej grupy limitowej 1064.1 – imatynib-2.

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

Tabela 83. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Rozwiązanie	Wielkość uwolnionych środków (w horyzoncie 2 lat) [PLN]	
	2014	2015
Scenariusz aktualny (oparty na cenie leku Glivec)	209 715 544	209 715 545
Scenariusz nowy (oparty na cenie odpowiedników leku Glivec)	158 054 766	158 054 767
ŁĄCZNIE	51 660 778	51 660 778
	103 321 557	

Wykazane w 2-letnim horyzoncie czasowym oszczędności pokrywają wzrost wydatków na refundację wynikający z analizy wpływu na budżet w związku z objęciem refundacją certolizumabu pegol w ocenianych wskazaniach. Należy jednak zwrócić uwagę, że wersja papierowa analizy wnioskodawcy (tabela 4 na str. 13) nie zgadza się z wynikami modelu wnioskodawcy wykonanego w programie Excel (przytaczanymi w niniejszej analizie weryfikacyjnej). W wersji papierowej wykazane oszczędności wynosiły łącznie jedynie 40 104 488 PLN w 2 latach analizy. Również model wnioskodawcy zawiera błędy, mianowicie wyliczając prognozowane oszczędności, a więc różnicę w kwocie refundacji pomiędzy prognozą refundacji a prognozą refundacji z nowym limitem (w związku z wprowadzeniem odpowiedników Glivecu), przy sumowaniu oszczędności dla poszczególnych opakowań produktu Glivec uwzględniono błędnie komórki zawierające oznaczenie roku (odpowiednio 2015 oraz 2016) przez co oszczędności wykazane przez wnioskodawcę dla poszczególnych lat są wyższe od prawidłowych odpowiednio o 2015 zł oraz 2016 zł (i wynoszą odpowiednio 51 662 793 PLN oraz 51 662 794 PLN, łącznie 103 325 588 PLN zamiast 103 321 557 PLN).

9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

9.1. Rekomendacje kliniczne

W tabeli poniżej zebrano odnalezione rekomendacje kliniczne dotyczące stosowania certolizumabu pegol we wnioskowanych wskazaniach (ZZSK i/lub nr-axSpA).

Tabela 84. Rekomendacje kliniczne

Autorzy rekomendacji	Rekomendacja	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
NHSC (Wielka Brytania), 2011	Pozytywna	Certolizumab pegol jako druga lub trzecia linia leczenia ZZSK po niepowodzeniu lub nietolerancji co najmniej 2 NLPZ.

Autorzy rekomendacji	Rekomendacja	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
ACR (Stany Zjednoczone) 2015	W trakcie	Aktualnie American College of Rheumatology przygotowuje rekomendację dotyczącą leczenia spondyloartropatii osiowej. Zakończenie prac nad dokumentem planowane jest na początku 2015 r.
NICE (Wielka Brytania), 2015	W trakcie	Aktualnie NICE przygotowuje rekomendację dotyczącą stosowania adalimumabu, certolizumabu pegol, etanerceptu, golimumabu i infliksymabu w zeszywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa oraz w spondyloartropatii osiowej bez zmian radiologicznych. Zakończenie prac nad dokumentem planowane jest na lipiec 2015 r.
BSR (Wielka Brytania), 2005*	Pozytywna	Zgodnie z rekomendacją British Society for Rheumatology z 2005 r. dotyczącą stosowania inhibitorów TNF- α u dorosłych chorych z ZZSK leczenie inhibitorami TNF- α może być właściwe, jeśli: <ul style="list-style-type: none"> • choroba spełnia zmodyfikowane kryteria nowojorskie; • ZZSK jest aktywne: BASDAI \geq 4 punkty oraz ból kręgosłupa wg skali VAS (ostatni tydzień) \geq 4 cm, oba warunki potwierdzone w odstępie co najmniej 4 tygodni bez zmian w leczeniu; • niepowodzenie leczenia konwencjonalnego z pomocą 2 lub więcej NLPZ przyjmowanymi kolejno w maksymalnych dawkach przez 4 tygodnie. Leczenie należy przerwać, jeżeli pojawią się działania niepożądane, lub jeżeli po 3 miesiącach terapii nie uzyskuje się odpowiedzi na leczenie (wg określonych kryteriów). Rekomendacja dotyczy całej grupy inhibitorów TNF- α (bez wyróżnienia poszczególnych leków).
ESPOGUIA (Hiszpania), 2010	Pozytywna	Zgodnie z zaleceniami ESPOGUIA (Spanish Society of Rheumatology) z 2010 r. pierwszą linię leczenia ZZSK powinny stanowić NLPZ . Jednak 25% pacjentów nie odpowiada na leczenie NLPZ (aby stwierdzić oporność, pacjent musi wcześniej być leczony minimum 2 różnymi lekami z tej grupy przez 3 miesiące). Jeżeli NLPZ są przeciwwskazane, istnieje możliwość podawania paracetamolu lub opiatów . Inhibitory COX-2 są alternatywą, jeżeli leczenie NLPZ jest niewskazane, należy jednak wziąć pod uwagę ich niepewny profil bezpieczeństwa. Dostawowe lub okołostawowe iniekcje glikokortykosteroidów (GKS) mogą być traktowane jako leczenie dodatkowe u wybranych pacjentów. Stosowanie glikokortykosteroidów systemowo jest zalecane tylko w wyjątkowych sytuacjach np. w poważnym stanie zapalnym. Spośród leków modyfikujących przebieg choroby (LMPCh) w obwodowej postaci ZZSK zalecana jest sulfasalazyna. Stosowanie innych LMPCh (metotreksat, leflunomid, azatiopryna, cyklofosfamid, sole złota) powinno być indywidualnie oceniane u pacjentów opornych na inne metody leczenia o udowodnionej skuteczności. Terapia biologiczna (inhibitory TNF-α) jest rekomendowana u pacjentów nieodpowiadających na leczenie NLPZ (minimum 2 różne leki z tej grupy podawane przez 3 miesiące i BASDAI \geq 4), LMPCh i miejscowe podawanie glikokortykosteroidów. Ponieważ nie ma wystarczających dowodów naukowych potwierdzających większą skuteczność kliniczną któregośkolwiek z dostępnych anty-TNF, wybór terapii należy do lekarza. Zastosowanie infliksymabu, adalimumabu i etanerceptu jest rekomendowane u pacjentów z osiową postacią choroby. W indywidualnych przypadkach, nieodpowiadających na zastosowane metody leczenia można rozważyć zastosowanie talidomidu, pamidronatu, jeśli rozpoczęcie leczenia anty-TNF nie jest wskazane. Leczenie należy zmienić jeżeli po 3-4 miesiącach terapii nie uzyskuje się odpowiedzi na leczenie. Rekomendacja dotyczy całej grupy inhibitorów TNF- α (bez wyróżnienia poszczególnych leków).
SFR (Francja), 2014	Pozytywna	Leczenie inhibitorami TNF należy zastosować u chorych z axSpA po niepowodzeniu leczenia standardowego i u których BASDAI \geq 4 lub ASDAS \geq 2.1. Rekomendacja dotyczy całej grupy inhibitorów TNF- α (bez wyróżnienia poszczególnych leków).

ASAS – Assessments in Ankylosing Spondylitis International Society, **EULAR** – European League Against Rheumatism, **LMPCh** – leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby, w tym na metotreksat.

* Obecnie trwają prace nad aktualizacją wytycznych British Society of Rheumatology (BSR).
[opracowanie własne AOTMiT]

9.2. Rekomendacje refundacyjne

Tabela 85. Rekomendacje refundacyjne

Autorzy rekomendacji	Rekomendacja	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
HAS (Francja) 2014	Pozytywna	Certolizumab pegol jest rekomendowany do stosowania w leczeniu chorych z ciężką, aktywną postacią ZZSK, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) lub ich nie tolerują. Ze względu na brak porównań bezpośrednich, nie jest możliwe precyzyjne określenie jakie miejsce zajmuje certolizumab wśród innych inhibitorów TNF alfa (adalimumab, etanercept, infliksymab, golimumab) w leczeniu ZZSK. Cimzia może być również stosowana, podobnie jak adalimumab, u dorosłych chorych z ciężką postacią osiowej spondyloartropatii bez zmian radiograficznych. Brak danych umożliwiających ustalenie hierarchii leków biologicznych również w tym wskazaniu.
AWMSG (Walia) 2014	Pozytywna	AWMSG rekomenduje finansowanie leku Cimzia w leczeniu chorych z ciężką postacią ZZSK, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) lub ich nie tolerują, oraz u dorosłych z ciężką postacią osiowej spondyloartropatii bez zmian radiograficznych, ale z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia objawiającymi się zwiększonym stężeniem białka C-reaktywnego (CRP) lub wykazanymi badaniem metodą rezonansu magnetycznego (MRI), którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na NLPZ lub ich nie tolerują.
SMC (Szkocja) 2014	Pozytywna	SMC rekomenduje finansowanie leku Cimzia w leczeniu: <ul style="list-style-type: none"> • dorosłych z ciężką postacią ZZSK, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) lub ich nie tolerują • dorosłych z ciężką postacią osiowej spondyloartropatii bez zmian radiograficznych, ale z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia objawiającymi się zwiększonym stężeniem białka C-reaktywnego (CRP) lub wykazanymi badaniem metodą rezonansu magnetycznego (MRI), którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na NLPZ lub ich nie tolerują.
TGA (Australia) 2014	Pozytywna	TGA rekomenduje finansowanie leku Cimzia w leczeniu: <ul style="list-style-type: none"> • dorosłych z łuszczykowym zapaleniem stawów, • dorosłych z osiową spondyloartropatią – w tym: pacjenci z ZZSK oraz axSpA bez zmian radiograficznych.
CADTH (Kanada) 2015	W trakcie	Aktualnie CADTH przygotowuje rekomendację dotyczącą stosowania certolizumabu pegol w zeszytniającym zapaleniu stawów kręgosłupa.

axSpA – osiowa spondyloartropatia bez zmian radiograficznych.

[opracowanie własne AOTMiT]

9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Odnaleziono 4 wytyczne kliniczne dotyczące stosowania inhibitorów TNF- α (tylko jedna rekomendacja odnosi się bezpośrednio do certolizumabu pegol) we wnioskowanych wskazaniach. Wszystkie odnalezione rekomendacje są pozytywne. Brytyjska rekomendacja (**NHSC 2011**) odnosząca się bezpośrednio do wnioskowanego leku rekomenduje stosowanie certolizumabu pegol jako drugiej lub trzeciej linii leczenia ZZSK po niepowodzeniu lub nietolerancji co najmniej 2 NLPZ.

Wszystkie odnalezione rekomendacje refundacyjne dotyczące stosowania certolizumabu pegol we wnioskowanych wskazaniach zostały wydane w 2014 r. Wszystkie rekomendacje (francuska/**HAS**, szkocka/**SMC**, walijska/**AWMSG** oraz australijska/**TGA**) odnoszą się pozytywnie do stosowania certolizumabu pegol zarówno w leczeniu zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa jak i spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych.

Tabela 86. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące stosowania certolizumabu pegol w terapii ZZSK oraz nr-axSpA – podsumowanie

Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			Uwagi
		Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	
Rekomendacje kliniczne					
Wielka Brytania	NHSC 2011	+			Certolizumab pegol jako druga lub trzecia linia leczenia ZZSK po niepowodzeniu lub nietolerancji co najmniej 2 NLPZ.
	BSR 2005	+			Rekomendacja dotyczy całej grupy inhibitorów TNF- α (bez wyróżnienia poszczególnych leków).
Francja	SFR 2014	+			Leczenie inhibitorami TNF należy zastosować u chorych z axSpA po niepowodzeniu leczenia standardowego i u których BASDAI \geq 4 lub ASDAS \geq 2.1. Rekomendacja dotyczy całej grupy inhibitorów TNF- α (bez wyróżnienia poszczególnych leków).
Hiszpania	ESPOGUIA 2010	+			Terapia biologiczna (inhibitory TNF- α) jest rekomendowana u pacjentów nieodpowiadających na leczenie NLPZ (minimum 2 różne leki z tej grupy podawane przez 3 miesiące i BASDAI \geq 4), LMPCh i miejscowe podawanie glikokortykosteroidów. Rekomendacja dotyczy całej grupy inhibitorów TNF- α (bez wyróżnienia poszczególnych leków).
Rekomendacje refundacyjne					
Francja	HAS 2014	+			
Walia	AWMSG 2014	+			
Szkocja	SMC 2014	+			
Australia	TGA 2014	+			

[opracowanie własne AOTMiT]

10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

Tabela 87. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Kraj	Refundacja (tak/nie)	Poziom refundacji (%)	Warunki refundacji (ograniczenia)	Instrumenty podziału ryzyka (tak/nie)
Austria	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Lek nie jest refundowany	Nie dotyczy
Belgia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Lek nie jest refundowany	Nie dotyczy
Bułgaria	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Lek nie jest refundowany	Nie dotyczy
Cypr	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Lek nie jest refundowany	Nie dotyczy
Czechy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Lek nie jest refundowany	Nie dotyczy

Kraj	Refundacja (tak/nie)	Poziom refundacji (%)	Warunki refundacji (ograniczenia)	Instrumenty podziału ryzyka (tak/nie)
Dania	Tak	100%	Wymagane potwierdzenie leczenia przez lekarza specjalistę	Nie
Estonia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Finlandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Francja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Grecja	Tak	100%	Brak ograniczeń	Nie
Hiszpania	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Holandia	Tak	100%	Brak ograniczeń	Nie
Irlandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Islandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Liechtenstein	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Litwa	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Luksemburg	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Łotwa	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Malta	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Niemcy	Tak	100%	Brak ograniczeń	Nie
Norwegia	Tak	100%	Wymagane potwierdzenie leczenia przez lekarza specjalistę	Nie
Portugalia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Rumunia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Słowacja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Słowenia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Szwajcaria	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Szwecja	Tak	100%	Brak ograniczeń	Nie
Węgry	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Wielka Brytania	Tak	100%	Brak ograniczeń	Do czasu nowych negocjacji cenowych obowiązuje RSS taki jak dla wskazania: RZS
Włochy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy

[Źródło: wnioski refundacyjne – stan na 21/03/2014 r.]

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Cimzia jest finansowany w 7 krajach UE i EFTA (na 30, dla których informacje przekazano). W każdym kraju, w którym produkt leczniczy Cimzia jest refundowany - lek jest finansowany w 100%. Jedynie w Norwegii i Danii refundacja produktu leczniczego ma ograniczenie - wymagane jest potwierdzenie leczenia przez lekarza specjalistę, w innych krajach refundacja leku jest bez ograniczeń. W większości krajów, gdzie występuje refundacja produktu leczniczego nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka – jedynie w Wielkiej Brytanii „do czasu nowych negocjacji cenowych obowiązuje RSS taki jak dla wskazania RZS”.

Rozpatrywany lek jest finansowany w 1 kraju (Grecja) o zbliżonym do Polski poziomie PKB *per capita*¹⁵ (w tabeli oznaczone czcionką **bold**, brak danych odnośnie Chorwacji), a w 6 pozostałych nie jest finansowany ze środków publicznych. W Grecji lek jest finansowany w 100%, nie odnotowano ograniczeń dotyczących jego finansowania oraz nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka.

¹⁵ <http://epp.eurostat.ec.europa.eu/tgm/refreshTableAction.do?tab=table&plugin=1&pcode=tec00114&language=en>


11. Opinie ekspertów


Opinie ekspertów klinicznych

Poniższa tabela zawiera zestawienie opinii ekspertów klinicznych w sprawie finansowania wnioskowanego w rozpatrywanych wskazaniach.

Tabela 88. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania certolizumabu pegol w terapii ZZSK oraz nr-axSpA.

Ekspert		Płk prof. dr hab. n. med. Witold Tlustochowicz – Konsultant Krajowy w dziedzinie reumatologii	[REDACTED]	Prof. dr hab. n. med. Maria Majdan – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie reumatologii	Dr n. med. Bogdan Batko – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie reumatologii
Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	ZZSK	Powinna być refundowana po zmianach w zaproponowanym opisie programu. Leki anty TNF alfa stanowią istotny postęp w leczeniu ciężkich postaci ZZSK które nie odpowiadają na leczenie Niesteroidowymi Lekami Przeciwzapalnymi (NLPZ).	Powinna być finansowana ze środków publicznych – w istniejącym już programie lekowym znajdują się już inne inhibitory TNF jak adalimumab, etanercept, golimumab, infliksymab.	Dotychczas dostępne są 4 leki biologiczne-inhibitory TNF w programie lekowym leczenia ZZSK (infliksymab, adalimumab, etanercept, golimumab) W wyniku stosowania leczenia w dotychczasowym programie lekowym część chorych zaprzestała leczenia w wyniku nieskuteczności terapii i oczekuje na zmianę leku na inny inhibitor TNF; staje się to możliwe w nowym programie lekowym. Lek Cimzia będzie nową opcją terapeutyczną do wyboru u chorych rozpoczynających terapię lekiem biologicznym oraz u chorych u których trzeba zmienić lek biologiczny	Skuteczność i bezpieczeństwo leku potwierdzono w dużym, wielośrodkowym, randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu klinicznym (RAPID-axSpA), w którym uczestniczyło łącznie 325 pacjentów z osiową postacią SpA, w tym 178 pacjentów (54,8%) spełniających kryteria ZZSK. W badaniu RAPID-axSpA uzyskano istotnie wyższe wskaźniki poprawy w tygodniu 12 i 24 u pacjentów leczonych CZP w porównaniu z grupą placebo w zakresie głównych i dodatkowych punktów końcowych (ASAS20, ASAS40, ASAS partial remission, BASFI, BASMI, ból kręgosłupa, zmęczenie, kwestionariusz SF-36 oraz objawów zapalenia w stawach krzyżowo-biodrowych i trzonach kręgow).

Ekspert		Płk prof. dr hab. n. med. Witold Tlustochowicz – Konsultant Krajowy w dziedzinie reumatologii		Prof. dr hab. n. med. Maria Majdan – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie reumatologii	Dr n. med. Bogdan Batko – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie reumatologii
Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	nr-axSpA	Powinna być refundowana po zmianach w zaproponowanym opisie programu. Leki anty TNF alfa stanowią istotny postęp w leczeniu ciężkich postaci spondyloartropatii osiowych bez zmian radiologicznych które nie odpowiadają na leczenie Niesteroidowymi Lekami Przeciwzapalnymi (NLPZ).	Powinno być finansowane ze środków publicznych, daje szansę leczenia chorych z obecnymi zmianami w MRI, jeszcze przed nieodwracalnymi zmianami w RTG, w tych przypadkach jest większa szansa na utrzymanie się remisji objawów chorobowych w porównaniu do chorych na ZZSK.	Jw. Szczególnie wskazana możliwość leczenia u chorych z wysokimi parametrami ostrej fazy co niekorzystnie rokuje co do długotrwałego przebiegu choroby oraz u kobiet planujących macierzyństwo.	Skuteczność i bezpieczeństwo leku potwierdzono w dużym, wielośrodkowym, randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu klinicznym (RAPID-axSpA), w którym uczestniczyło łącznie 325 pacjentów z osiową postacią SpA, w tym 147 pacjentów (45,2%) spełniających kryteria nr-axSpA. W badaniu RAPID-axSpA uzyskano istotnie wyższe wskaźniki poprawy w tygodniu 12 i 24 u pacjentów leczonych CZP w porównaniu z grupą placebo w zakresie głównych i dodatkowych punktów końcowych (ASAS20, ASAS40, ASAS partial remission, BASFI, BASMI, ból kręgosłupa, zmęczenie, kwestionariusz SF-36 oraz objawów zapalenia w stawach krzyżowo-biodrowych i trzonach kręgów).
	ZZSK	W chwili obecnej w programie lekowym refundowane są 4 leki anty TNF. Brak jest konieczności wprowadzanie kolejnego leku o tej samej wartości terapeutycznej. Cimzia nie powinna być refundowana jeśli cena leku jest wyższa od innych leków tej grupy. Cena leku, jako kolejnego, powinna być zdecydowanie niższa i porównywalna do kosztów leczenia biopodobnym infliksymabem stosowanym w tym wskazaniu w dawce 5 mg/kg.c.c.	Nie znajduję argumentów przeciw.	Uważam, że lek powinien być refundowany	-
Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	nr-axSpA	W chwili obecnej w programie lekowym refundowane są 4 leki anty TNF. Brak jest konieczności wprowadzanie kolejnego leku o tej samej wartości terapeutycznej. Cimzia nie powinna być refundowana jeśli cena leku jest wyższa od innych leków tej grupy. Cena leku, jako kolejnego, powinna być zdecydowanie niższa i porównywalna do kosztów leczenia biopodobnym infliksymabem stosowanym w tym wskazaniu w dawce 5 mg/kg.c.c.	Nie znajduję argumentów przeciw.	Uważam, że lek powinien być refundowany	-

Ekspert		Płk prof. dr hab. n. med. Witold Tiustochowicz – Konsultant Krajowy w dziedzinie reumatologii		Prof. dr hab. n. med. Maria Majdan – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie reumatologii	Dr n. med. Bogdan Batko – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie reumatologii
Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu	ZZSK		Powinno być finansowane ze środków publicznych.	W wyniku stosowania leczenia w dotychczasowym programie lekowym część chorych zaprzestała leczenia w wyniku nieskuteczności terapii i oczekuje na zmianę leku na inny inhibitor TNF; staje się to możliwe w nowym programie lekowym. Lek Cimzia będzie nową opcją terapeutyczną do wyboru u chorych rozpoczynających terapię lekiem biologicznym oraz u chorych u których trzeba zmienić lek biologiczny. Uważam, że lek powinien być refundowany	Uwzględniając dostępne dowody naukowe wydaje się zasadnym refundowanie certolizumabu w leczeniu zdefiniowanej w ramach programu lekowego populacji pacjentów z aktywną postacią ZZSK (zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym leku) przy założeniu co najmniej porównywalnej efektywności kosztowej z innymi lekami neutralizującymi TNF alfa.
	nr-axSpA			Jw. Szczególnie w postaciach choroby ze stale podwyższonymi parametrami ostrej fazy, niereagującymi na standardową terapię	Uwzględniając dostępne dowody naukowe wydaje się zasadnym refundowanie certolizumabu w leczeniu zdefiniowanej w ramach programu lekowego populacji pacjentów z aktywną postacią nr-axSpA (zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym leku) przy założeniu co najmniej porównywalnej efektywności kosztowej z innymi lekami neutralizującymi TNF alfa. Zgodnie z zaleceniami EMA stosowanie CZP wymaga dodatkowo obiektywnych cech zapalenia, tj. zwiększonego stężenia CRP we krwi i/lub objawów zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych w badaniu MRI.

CZP – certolizumab pegol.

[Źródło: stanowiska ekspertów]

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Cimzia (certolizumab pegol), roztwór do wstrzykiwań w amp.-strzyk., 200 mg/ml, 2 amp.-strzyk., EAN: 5909990734894, w ramach programu lekowego „Leczenie certolizumabem pacjentów z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) oraz spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD10: M45, M46.8)” wpłynął do AOTM dnia 24 listopada 2014 r., pismem znak: MZ-PLR-4610-854(1)/KB/14, w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji. Do wniosku dołączono komplet analiz farmakoekonomicznych.

Problem zdrowotny

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

Do spondyloartropatii zalicza się m.in. **zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK)**, łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS) i reaktywne zapalenie stawów. Odróżnia się postać osiową SpA (axSpA), w której dominują objawy ze strony kręgosłupa, oraz postać obwodową, manifestująca się głównie zapaleniem stawów (najczęściej niesymetrycznym) kończyn dolnych, a także stawów krzyżowo-biodrowych oraz zapaleniem ścięgien i palców.

Częstość występowania ZZSK ocenia się na 0,3-1,5% populacji, a w Europie Środkowej wynosi 0,3-0,5%. Roczna zapadalność wynosi 0,5-14/100 000. Mężczyźni chorują 2-3 razy częściej niż kobiety. Choroba rozpoczyna się najczęściej pod koniec okresu dojrzewania lub u młodych dorosłych, bardzo rzadko występuje po 40. rż. – u ok 80% chorych pierwsze objawy choroby pojawiają się przed 30 rż., a u <5% po 45% rż.

Alternatywne technologie medyczne

Jako komparatory dla certolizumabu pegol w analizie wnioskodawcy wskazano inne inhibitory TNF-alfa: adalimumab, etanercept, infliksymab, golimumab (w leczeniu ZZSK) oraz adalimumab (w leczeniu nr-axSpA).

Skuteczność kliniczna

Analiza badania RAPID-axSpA wykazała, że w populacji pacjentów z ZZSK certolizumab pegol jest istotnie statystycznie skuteczniejszy od placebo, w zakresie następujących punktów końcowych:

- **odpowiedź ASAS20**, dla dawki CZP 200 mg w 12 tyg. – RR= 1,55 (95% CI: 1,04; 2,31) oraz 24 tyg. badania – RR= 2,03 (95% CI: 1,36; 3,04); dla dawki CZP 400 mg w 12 tyg. – RR= 1,74 (95% CI: 1,18; 2,58) oraz 24 tyg. badania – RR= 2,09 (95% CI: 1,39; 3,14); dla dawki CZP 200 mg + CZP 400 mg w 12 tyg. – RR= 1,64 (95% CI: 1,13; 2,37) oraz 24 tyg. badania – RR= 2,06 (95% CI: 1,40; 3,03);
- **odpowiedź ASAS40**, dla dawki CZP 200 mg w 12 tyg. – RR= 2,07 (95% CI: 1,13; 3,81) oraz 24 tyg. badania – RR= 3,02 (95% CI: 1,57; 5,79); dla dawki CZP 400 mg w 12 tyg. – RR= 2,59 (95% CI: 1,43; 4,68) oraz 24 tyg. badania – RR= 3,73 (95% CI: 1,97; 7,06); dla dawki CZP 200 mg + CZP 400 mg w 12 tyg. – RR= 2,31 (95% CI: 1,31; 4,08) oraz 24 tyg. badania – RR= 3,35 (95% CI: 1,80; 6,24);
- **aktywność choroby w skali ASDAS**, dla dawki CZP 200 mg w 12 tyg. – MD= -1,20 (95% CI: -1,90; -0,50) oraz 24 tyg. badania – MD= -1,30 (95% CI: -2,06; -0,54) oraz dla dawki CZP 400 mg w 12 tyg. – MD= -1,00 (95% CI: -1,58; -0,42) oraz 24 tyg. badania – MD= -1,10 (95% CI: -1,74; -0,46);
- **aktywność choroby w skali BASDAI**, dla dawki CZP 200 mg w 12 tyg. – MD= -1,50 (95% CI: -2,37; -0,63) oraz 24 tyg. badania – MD= -1,90 (-3,00; -0,80) oraz dla dawki CZP 400 mg w 12 tyg. – MD= -1,40 (95% CI: -2,21; -0,59) oraz 24 tyg. badania – MD= -1,90 (95% CI: -3,00; -0,80);
- **ruchomość kręgosłupa i stawów krzyżowo-biodrowych w skali BASMI**, dla dawki CZP 200 mg w 24 tyg. – MD= -0,30 (95% CI: -0,60; -0,003);

- **sprawność fizyczna w skali BASFI**, dla dawki CZP 200 mg w 12 tyg. – MD= -1,10 (95% CI: -2,19; -0,01) oraz 24 tyg. badania – MD= -1,70 (-2,69; -0,71) oraz dla dawki CZP 400 mg w 12 tyg. – MD= -1,10 (-2,19; -0,01) oraz 24 tyg. badania – MD= -1,60 (-2,53; -0,67).

W porównaniach pośrednich w żadnym z analizowanych punktów końcowych nie wykazano istotnej statystycznie przewagi CZP nad innymi inhibitorami TNF- α .

Istotną statystycznie przewagę na korzyść komparatora zaobserwowano w następujących punktach końcowych:

- **na korzyść infliksymabu**: odpowiedź ASAS20 w 12 tyg. badania w przypadku dawki CZP 200 mg – RR= 0,59 (95% CI: 0,35; 0,98);
- **na korzyść adalimumabu**: ruchomość kręgosłupa i stawów krzyżowo-biodrowych w skali BASMI w 24 tyg. w przypadku dawki CZP 200 mg – WMD= 0,30 (95% CI: 0,0008; 0,60); sprawność fizyczna w skali BASFI w 24 tyg. dla dawki CZP 200 mg – WMD= 1,22 (95% CI: 0,23; 2,21) oraz dawki CZP 400 mg – WMD= 1,32 (95% CI: 0,39; 2,25).

W zakresie wszystkich pozostałych punktów końcowych nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie pomiędzy porównywanymi interwencjami, co wskazuje na porównywalną skuteczność zestawianych technologii we wskazaniu ZZSK.

Analiza badania RAPID-axSpA wykazała, że w populacji pacjentów z spondyloartropatią osiową bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK certolizumab pegol jest istotnie statystycznie skuteczniejszy od placebo, w zakresie następujących punktów końcowych:

- **odpowiedź ASAS20**, dla dawki CZP 200 mg tylko w 24 tyg. badania – RR= 2,72 (95% CI: 1,59; 4,65), ale już nie w 12 tyg. badania; dla dawki CZP 400 mg w 12 tyg. – RR= 1,57 (95% CI: 1,05; 2,34) oraz 24 tyg. badania – RR= 2,94 (95% CI 1,74; 4,97); dla dawki CZP 200 mg + CZP 400 mg w 12 tyg. – RR= 1,52 (95% CI: 1,04; 2,21) oraz 24 tyg. badania – RR= 2,84 (95% CI: 1,70; 4,73);

- **odpowiedź ASAS40**, dla dawki CZP 200 mg w 12 tyg. – RR= 2,99 (95% CI: 1,48; 6,04) oraz 24 tyg. badania – RR= 4,04 (95% CI: 1,94; 8,40); dla dawki 400 mg w 12 tyg. – RR= 2,94 (95% CI: 1,46; 5,91) oraz 24 tyg. badania – RR= 3,22 (95% CI: 1,52; 6,82); dla dawki CZP 200 mg + CZP 400 mg w 12 tyg. – RR = 2,96 (95% CI: 1,52; 5,79) oraz 24 tyg. badania – RR= 3,61 (95% CI: 1,77; 7,37);

- **aktywność choroby w skali ASDAS**, dla dawki CZP 200 mg w 12 tyg. – MD= -1,20 (95% CI: -1,89; -0,51) oraz 24 tyg. badania – MD= -1,40 (95% CI: -2,21; -0,59), dla dawki CZP 400 mg w 12 tyg. – MD= -1,20 (95% CI: -1,89; -0,51) oraz 24 tyg. – MD= -1,30 (95% CI: -2,05; -0,55);

- **aktywność choroby w skali BASDAI**, dla dawki CZP 200 mg w 12 tyg. – MD= -1,80 (95% CI: -2,84; -0,76) oraz 24 tyg. – MD= -2,30 (95% CI: -3,63; -0,97); dla dawki CZP 400 mg w 12 tyg. – MD= -1,90 (95% CI: -2,10; -0,80) oraz 24 tyg. badania – MD= -2,20 (95% CI: -3,47; -0,93);

- **ruchomość kręgosłupa i stawów krzyżowo-biodrowych w skali BASMI**, dla dawki CZP 200 mg w 12 tyg. – MD= -0,60 (95% CI: -0,95; -0,25) oraz 24 tyg. badania – MD= -0,60 (95% CI: -0,95; -0,25); dla dawki 400 mg w 12 tyg. – MD= -0,50 (95% CI: -0,79; -0,21) oraz 24 tyg. badania – MD= -0,50 (95% CI: -0,99; -0,01);

- **sprawność fizyczna w skali BASFI**, dla dawki CZP 200 mg w 12 tyg. – MD= -1,90 (95% CI: -2,30; -0,80) oraz 24 tyg. badania – MD= -2,40 (95% CI: -3,78; -1,02); dla dawki CZP 400 mg w 12 tyg. – MD= -1,90 (95% CI: -2,10; -0,80) oraz 24 tyg. badania – MD= -2,10 (95% CI: -3,31; -0,89).

W populacji chorych z spondyloartropatią osiową (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie pomiędzy ocenianą technologią a aktywnym komparatorem, tj. adalimumabem w żadnym z analizowanych punktów końcowych, co pozwala wnioskować o porównywalnej skuteczności analizowanych interwencji w rozważanym wskazaniu.

Bezpieczeństwo

Analiza bezpieczeństwa wykazała, że terapia certolizumabem charakteryzuje się profilem bezpieczeństwa nieistotnie statystycznie różnym od placebo w odniesieniu do następujących zdarzeń niepożądanych: poważne zdarzenia niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane, poważne infekcje, infekcje górnych dróg oddechowych, zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania badania. Certolizumab w porównaniu z placebo powodował istotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia:

- zdarzeń niepożądanych ogółem (certolizumab 200 mg oraz 200 + 400 mg);
- zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem (wszystkie dawki certolizumabu);

- infekcji (wszystkie dawki certolizumabu).

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Wyniki wnioskodawcy:

Zastąpienie terapii standardowej terapią certolizumabem pegol w przypadku nr-axSpA wiąże się ze wzrostem kosztów na poziomie 236 128 PLN bez RSS ([redacted] z RSS) i skutkuje zyskaniem dodatkowo 1,195 QALY. Współczynnik ICUR oszacowano na 197 599 PLN/QALYG bez RSS ([redacted] z RSS). Terapia produktem leczniczym Cimzia nie jest kosztowo użyteczna (zarówno w opcji bez RSS jak również z RSS).

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej i proggu opłacalności wynoszącym 119 577 PLN, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Cimzia wynosi 2 393,98 PLN.

Podstawowa analiza minimalizacji kosztów dla ZZSK wykazała, że terapia certolizumabem pegol w 2-letnim horyzoncie czasowym, bez uwzględnienia RSS, jest droższa od wszystkich pozostałych interwencji. Terapia certolizumabem jest droższa od: terapii adalimumabem o [redacted], terapii etanerceptem o [redacted], terapii infliksymabem o [redacted] i terapii golimumabem o [redacted]. Uwzględniając zaproponowany RSS terapia certolizumabem jest tańsza od terapii adalimumabem [redacted], tańsza od terapii etanerceptem o [redacted] tańsza od terapii infliksymabem o [redacted] oraz droższa od terapii golimumabem o [redacted].

W przypadku ZZSK zachodzą okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji. Interwencją o najkorzystniejszym współczynniku CUR jest infliksymab. Cena zbytu netto produktu leczniczego Cimzia, przy której koszt stosowania tej technologii nie jest wyższy od kosztu stosowania infliksymabu wynosi [redacted].

Analiza wrażliwości:

W przypadku nr-axSpA wyniki analizy wrażliwości można odnieść łącznie do opcji z RSS i bez RSS (różnice między opcjami nie przekraczają 1%). Wnioskowanie na temat wpływu poszczególnych parametrów na wyniki analizy kosztów użyteczności będzie takie same dla opcji bez RSS i z RSS.

W przypadku nr-axSpA jednoczynnikowa analiza wrażliwości wykazała, że parametrami w sposób najbardziej istotny wpływającymi na wyniki analizy są parametry związane ze zmianą wyniku BASDAI i BASFI. Największą zmianę we współczynniku ICUR zanotowano przyjmując założenie, że zmiana w ocenie wg BASDAI w grupie placebo wynosi -1,5, co skutkowało wzrostem wartości ICUR o ok. 39%. Dodatkowo analitycy AOTMiT oszacowali wspólny wpływ zmiany BASFI oraz BASDAI dla przyjmujących placebo na wyniki analizy. Zakładając, że pacjenci leczeni tylko terapią standardową (placebo) uzyskują zmianę wg BASDAI równą -1,5 oraz zmianę wg BASFI równą -0,4 wartość współczynnika ICUR wzrośnie o ok. 53% (wartość ICUR bez RSS wyniesie 300 986 PLN/QALYG; z RSS ICUR wyniesie [redacted]). Należy zauważyć, że przyjęcie założenia o braku wpływu terapii standardowej na stan zdrowia pacjenta jest mało prawdopodobne.

Z uwagi na fakt, że model wykorzystany przez wnioskodawcę daje możliwość alternatywnego szacowania użyteczności, zgodnie ze wzorem:

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

analitycy wykonali obliczenia własne – wartość współczynnika ICUR oszacowana z uwzględnieniem powyższego wzoru wynosi 236 435 PLN/QALYG bez RSS; [redacted] z RSS, co oznacza wzrost o ok. 20% w stosunku do analizy podstawowej.

W przypadku ZZSK analiza wrażliwości wykazała, że niezależnie od przyjętych założeń, terapia certolizumabem pegol przy cenie nieuwzględniającej RSS pozostaje droższa od terapii adalimumabem, etanerceptem, infliksymabem i golimumabem w każdym testowanym scenariuszu. Analiza oparta na cenie certolizumabu pegol uwzględniającej RSS wykazała, że dla większości scenariuszy terapia certolizumabem pegol pozostaje tańsza (zgodnie z wynikami analizy podstawowej) od terapii adalimumabem, etanerceptem oraz infliksymabem i droższa od terapii golimumabem. Minimalne i maksymalne koszty terapii z wykorzystaniem adalimumabu, etanerceptu, infliksymabu i golimumabu pozostają jak w opcji bez RSS.

W porównaniu z infliksymabem największy wpływ miało założenie dotyczące masy ciała pacjentów (od niej zależna była dawka infliksymabu). Przyjmując minimalną bądź maksymalną wartość tego parametru różnica kosztów inkrementalnych, w opcji bez RSS, wzrastała / zmniejszała się o ok. 67%. W opcji bez RSS certolizumab pozostawał ciągle terapią droższą (odpowiednio o [redacted]). W opcji z RSS przyjęcie minimalnej masy pacjenta skutkowało tym, że terapia infliksymabem pozostawała terapią

tańszą (o wartość [redacted] natomiast przyjęcie wartości maksymalnej skutkowało tym, że terapia infliksymabem stawała się droższa o [redacted]. Masa ciała pacjenta jest kluczowym parametrem dla terapii infliksymabem, parametr ten nie ma wpływu na wyniki uzyskiwane dla pozostałych komparatorów. Duży wpływ na wyniki dla terapii infliksymabem ma również założenie o sposobie podawania tego leku – przyjęcie założenia o podawaniu infliksymabu w trybie ambulatoryjnym (poza pierwszą dawką) znacznie obniża koszty związane z tą terapią.

Założenie o odsetku pacjentów stosujących certolizumab w dawce 200 mg co dwa tygodnie lub 400 mg co 4 tygodnie miało wpływ na koszty terapii certolizumabem, wynika to jednak ze struktury modelu i w rzeczywistości parametr ten nie powinien wpływać na koszty stosowania certolizumabu.

Zauważalny wpływ na wyniki inkrementalne miały również założenia dotyczące długości leczenia pacjenta (przerwanie leczenia: brak odpowiedzi, uzyskanie remisji czy rezygnacja z leczenia z innych powodów).

Obliczenia własne Agencji:

W przypadku nr-axSpA wyniki obliczeń własnych Agencji przedstawiono powyżej w opisie wyników analizy wrażliwości.

W przypadku ZZSK analiza minimalizacji kosztów uwzględniająca koszty komparatorów oszacowane przez analityków AOTMiT na podstawie komunikatów NFZ wykazała, że terapia certolizumabem pegol w 2-letnim horyzoncie czasowym, bez uwzględnienia RSS, jest droższa od wszystkich pozostałych interwencji. Terapia certolizumabem jest droższa od: terapii adalimumabem o [redacted], terapii etenarceptem o [redacted], terapii infliksymabem o [redacted] i terapii golimumabem o [redacted]. Uwzględniając zaproponowany RSS terapia certolizumabem jest tańsza od terapii adalimumabem o [redacted] tańsza od terapii etenarceptem o [redacted] tańsza od terapii infliksymabem o [redacted] PLN oraz droższa od terapii golimumabem o [redacted].

Na podstawie obliczeń analityków interwencją o najkorzystniejszym współczynniku CUR jest golimumab. Cena zbytu netto produktu leczniczego Cimzia, przy której koszt stosowania tej technologii nie jest wyższy od kosztu stosowania golimumabu wynosi [redacted], przyjmując koszty komparatora na podstawie Obwieszczenia MZ. Uwzględniając koszty komparatora oszacowane na podstawie komunikatów NFZ cena zbytu netto produktu leczniczego Cimzia, przy której koszt stosowania tej technologii nie jest wyższy od kosztu stosowania golimumabu wynosi [redacted].

Wpływ na budżet płatnika publicznego

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji leku Cimzia w ramach proponowanego programu lekowego, uwzględniając wszystkie założenia autorów BIA przyjęte w wariantcie podstawowym oszacowano, że wydatki inkrementalne związane z refundacją certolizumabu dla pacjentów z ZZSK wyniosą [redacted] lub [redacted] w zależności od dawkowania (200 mg co 2 tygodnie lub 400 mg co 4 tygodnie) w pierwszym roku refundacji (2015 r.), a w kolejnym roku – 2016, odpowiednio [redacted] lub [redacted] przy założeniu braku wdrożenia proponowanego RSS. W wariantcie z uwzględnieniem zaproponowanego RSS wydatki płatnika publicznego zmniejszą się o [redacted] lub [redacted] w pierwszym roku refundacji oraz w drugim roku o [redacted] lub o [redacted] – odpowiednio gdy CZP będzie stosowane w dawce 200 mg lub 400 mg.

Refundacja leku Cimzia dla subpopulacji pacjentów z rozpoznaniem nr-axSpA będzie z kolei wiązała się z dodatkowymi wydatkami z budżetu NFZ w wariantcie bez RSS w wysokości [redacted] lub [redacted] w pierwszym roku refundacji (odpowiednio dla dawkowania 200 mg lub 400 mg) oraz [redacted] lub [redacted] w drugim roku refundacji. Założenie o wdrożeniu zaproponowanego RSS wiąże się natomiast z inkrementalnym kosztem [redacted] lub [redacted] w pierwszym roku refundacji oraz [redacted] lub [redacted] w drugim roku refundacji, odpowiednio dla przyjętego schematu dawkowania 200 mg i 400 mg.

Inkrementalne wydatki płatnika publicznego związane z refundacją leku Cimzia wyniosą zatem dla obydwu wnioskowanych wskazań łącznie (ZZSK i nr-axSpA) w wariantcie bez RSS **14 315 867 PLN** lub [redacted] w pierwszym roku refundacji (odpowiednio wg schematu dawkowania: 200 mg lub 400 mg) oraz [redacted] lub [redacted] w drugim roku refundacji. Z kolei wariant z uwzględnieniem RSS zakłada [redacted] lub [redacted] w pierwszym roku refundacji oraz [redacted] lub [redacted] w drugim roku refundacji (odpowiednio dla schematu dawkowania 200 mg i 400 mg).

Wyniki analizy wpływu na budżet przedłożonej przez wnioskodawcę są spójne z wynikami przeprowadzonymi przez AOTMiT. Kierunek wnioskowania nie uległ zmianie, a rozbieżności między szacunkami są nieznaczne. W dwuletnim horyzoncie analizy włączenie certolizumabu na listę leków

refundowanych przynosi dla budżetu NFZ oszczędności, zarówno z uwzględnieniem zawarcia umowy o podziale ryzyka jak i bez niego.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Brak uwag.

Uwagi do zapisów programu lekowego

W zestawieniu z obowiązującym programem lekowym „Leczenie inhibitorami TNF alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M 45)” dotyczącym leczenia aktywnej, ciężkiej postaci ZZSK inhibitorami TNF-alfa: adalimumabem, etanerceptem, golimumabem lub infliksymabem, proponowany program lekowy różni się – poza zakresem wskazań – kryteriami i zasadami kwalifikacji do programu, które są względniejsze dla pacjentów w programie wnioskowanym. M.in. do programu obowiązującego kwalifikuje się pacjentów z aktywną, ciężką postacią choroby, udokumentowaną podczas 2 wizyt lekarskich w odstępie przynajmniej **12 tygodni** (a nie **4 tygodni** jak w programie wnioskowanym), przy braku zmian leczenia w tym okresie.

W programie wnioskowanym choroba aktywna musi się utrzymywać:

1. przy dominujących objawach ze strony kręgosłupa mimo stosowania co najmniej dwóch niesteroidowych leków przeciwzapalnych stosowanych kolejno przez co najmniej **4 tygodnie** (podawanych w różnym czasie) w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez pacjenta dawce;
2. przy dominujących objawach ze strony stawów obwodowych mimo leczenia syntetycznymi, konwencjonalnymi lekami modyfikującymi przebieg choroby:
 - a. sulfasalazyna w dawce 2 g – 3 g na dobę lub maksymalnej tolerowanej dawce
lub
 - b. metotreksat 25 mg/tydzień
- przez okres minimum 4 miesięcyoraz po niepowodzeniu leczenia co najmniej jednym wstrzyknięciem dostawowym metylprednizolonu.
3. przy zapaleniu ścięgien pomimo stosowania co najmniej dwóch niesteroidowych leków przeciwzapalnych kolejno przez co najmniej **4 tygodnie** (podawanych w różnym czasie) w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez pacjenta dawce oraz więcej niż jednokrotnego miejscowego podania metylprednizolonu w postaci o przedłużonym działaniu.

W programie obowiązującym zaś wymagana jest niezadowolająca odpowiedź na co najmniej dwa tradycyjnie stosowane niesteroidowe leki przeciwzapalne, z których każdy zastosowany był w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez chorego dawce przez co najmniej **3 miesiące** w monoterapii. Aby wykazać, że odpowiedź na tradycyjnie stosowane leki jest niezadowolająca, należy udokumentować nieskuteczność leczenia objawów zajęcia kręgosłupa lub stawów obwodowych, lub przyczepów ścięgniastych.

Zasada stosowania co najmniej 2 NLPZ przez co najmniej 3 miesiące przed kwalifikacją do leczenia biologicznego jest zgodna z wytycznymi Zespołu Konsultanta Krajowego ds. Reumatologii z 2008 r. (także z wytycznymi Spanish Society of Rheumatology z 2010 r.). Zasada stosowania co najmniej 2 NLPZ przez co najmniej 4 tygodnie odpowiada zaś zasadom wyrażonym w wytycznych British Society for Rheumatology z 2005 r. (które podlegają aktualizacji) czy wytycznych Scottish Medicines Consortium z 2014 r., a przede wszystkim jest zgodna z aktualnymi rekomendacjami ASAS.

Program proponowany uszczegóławia zasady dokonywania oceny aktywności choroby przez drugiego lekarza. Ponadto, szczegółowiej opisany jest zakres badań wykonywanych w ramach monitorowania leczenia.

Nieco inaczej zdefiniowano adekwatną odpowiedź na leczenie:

- w programie wnioskowanym: zmniejszenie wartości BASDAI $\geq 50\%$ w stosunku do wartości sprzed leczenia jeżeli wyjściowy BASDAI był > 6 lub o ≥ 2 jednostki (skala 0-10) jeżeli wyjściowy był ≤ 6 ;
- w programie obowiązującym: adekwatną odpowiedź definiuje się jako zmniejszenie wartości BASDAI przynajmniej o 50% w stosunku do wartości sprzed leczenia (lub o 2 jednostki) oraz zmniejszenie bólu kręgosłupa na skali VAS o co najmniej 2 cm.

Obecnie leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu zgodnie z kryteriami wyłączenia, natomiast w programie proponowanym u pacjentów, u których wystąpiła adekwatna odpowiedź na leczenie czas leczenia w programie wynosi 18 miesięcy, a wydłużenie jest możliwe tylko po uzyskaniu indywidualnej zgody.

Wskazane różnice powodują, że w przypadku objęcia refundacją certolizumabu pegol w zakresie zgodnym z ocenianym wnioskiem refundacyjnym zasady stosowania tego leku odbiegałyby od obowiązujących warunków stosowania leków biologicznych określonych dla komparatorów, tj. innych inhibitorów TNF alfa już refundowanych w ocenianym wskazaniu (ZZSK). Różnicowanie zasad stosowania inhibitorów TNF alfa nie znajduje merytorycznego uzasadnienia.

Uwagi do programu zgłosili również eksperci, w tym Konsultant Krajowy w dziedzinie reumatologii Płk prof. dr hab. n. med. Witold Tlustochowicz.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 4 wytyczne kliniczne dotyczące stosowania inhibitorów TNF- α (tylko jedna rekomendacja odnosi się bezpośrednio do certolizumabu pegol) we wnioskowanych wskazaniach. Wszystkie odnalezione rekomendacje są pozytywne. Brytyjska rekomendacja (**NHSC** 2011) odnosząca się bezpośrednio do wnioskowanego leku rekomenduje stosowanie certolizumabu pegol jako drugiej lub trzeciej linii leczenia ZZSK po niepowodzeniu lub nietolerancji co najmniej 2 NLPZ.

Wszystkie odnalezione rekomendacje refundacyjne dotyczące stosowania certolizumabu pegol we wnioskowanych wskazaniach zostały wydane w 2014 r. Wszystkie rekomendacje (francuska/**HAS**, szkocka/**SMC**, walijska/**AWMSG** oraz australijska/**TGA**) odnoszą się pozytywnie do stosowania certolizumabu pegol zarówno w leczeniu zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa jak i spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych.

13. Źródła

Piśmiennictwo

Problem zdrowotny, Analiza kliniczna

- Bykerk 2013** Bykerk VP, Cush J, Winthrop K, Calabrese L, Lortholary O, de Longueville M, van Vollenhoven R, Mariette X. Update on the safety profile of certolizumab pegol in rheumatoid arthritis: an integrated analysis from clinical trials. *Ann Rheum Dis*. 2015 Jan;74(1):96-103. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203660. Epub 2013 Oct 3.
- Jeleniewicz 2011** Jeleniewicz R, Suszek D, Majdan M. Opis przypadku Seronegatywna spondyloartropatia zapalna w przebiegu nieswoistego zapalenia jelit. *Reumatologia* 2011; 49, 6: 450–455.
- Reumatologia Kliniczna 2009** Zimmermann-Górska I. *Reumatologia kliniczna Tom 2. Wyd 1. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2009: 727-740.*
- Sieper 2014** 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 i Maksymowych WP. Effect of Certolizumab Pegol over 96 Weeks in Patients with Axial Spondyloarthritis: Results from a Phase 3 Randomized Trial. *Arthritis Rheumatol*. 2014 Dec 2. [Epub ahead of print]
- Szczeklik 2014** Szczeklik A, Gajewski P. *Interna Szczeklika - Podręcznik chorób wewnętrznych 2014. Wyd.6. Kraków; MP: 1899-1904.*
- Wiland 2008** Wiland P. Czy jesteśmy w stanie wcześniej rozpoznawać zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa? *Borgis - Postępy Nauk Medycznych* 2/2012, s. 115-119.

Rekomendacje kliniczne i refundacyjne

- ACR 2015** Clinical Practice Guidelines. Guidelines in Progress. Axial Spondyloarthritis: Final publication anticipated in early 2015
http://www.rheumatology.org/Practice/Clinical/Guidelines/Clinical_Practice_Guidelines/ [dostęp: 30/12/2014 r.]
- ASAS-EULAR 2010** J Braun, R van den Berg, X Baraliakos, H Boehm, R Burgos-Vargas, E Collantes-Estevez, H Dagfinrud, B Dijkmans, M Dougados, P Emery, P Geher, M Hammoudeh, RD Inman, M Jongkees, MA Khan, U Kiltz, TK Kvien, M Leirisalo-Repo, WP Maksymowych, I Olivieri, K Pavelka, J Sieper, E Stanislawski-Biernat, D Wendling, S Özgocmen, C van Drogen, BJ van Royen, D van der Heijde. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:896-904. <http://ard.bmj.com/content/70/6/896.abstract?etoc>
- AWMSG 2014** certolizumab pegol (Cimzia®) <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/1211> [dostęp: 30/12/2014 r.]
- BSR 2005** Keat A, Barkham N, Bhalla A, Gaffney K, Marzo-Ortega H, Paul S, Rogers F, Somerville M, Sturrock R, Wordsworth P; BSR Standards, Guidelines and Audit Working group. BSR guidelines for prescribing TNF-alpha blockers in adults with ankylosing spondylitis. Report of a working party of the British Society for Rheumatology. *Rheumatology (Oxford)*. 2005 Jul;44(7):939-47. Epub 2005 May 18.
- CADTH 2014** Cimzia. Indication: Ankylosing spondylitis.
http://www.cadth.ca/media/cdr/tracking/cdr_SR0385_Cimzia.pdf [dostęp: 29/12/2014 r.]
- ESPOGUIA 2010** ESPOGUIA. Clinical guidelines for patients with spondyloarthritis.
<http://www.ser.es/practicaClinica/espoquia/anexos/Espoquia-ENG.pdf>
- HAS 2014** CIMZIA (certolizumab pegol), anti-TNFα http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1758668/fr/cimzia-certolizumab-pegol-anti-tnf [dostęp: 29/12/2014 r.]
- KK 2008** Wiland P, Filipowicz-Sosnowska A, Głuszko P i wsp. Rekomendacje w postępowaniu diagnostycznym i terapeutycznym u chorych na zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa. Opracowane przez Zespół Konsultanta Krajowego z dziedziny Reumatologii. *Reumatologia* 2008; 46: 191-197.

- NHSC 2011** Certolizumab pegol (Cimzia) for active ankylosing spondylitis (AS) - second or third line; after intolerance or inadequate response to at least one non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) <http://www.hsc.nihr.ac.uk/topics/certolizumab-pegol-cimzia-for-active-ankylosing-sp/>
- NICE 2015** Ankylosing spondylitis and axial spondyloarthritis (non-radiographic) <http://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/GID-TAG355> [dostęp: 29/12/2014 r.]
- SFR 2014** Wendling D, Lukas C, Paccou J, Claudepierre P, Carton L, Combe B, Goupille P, Guillemin F, Hudry C, Miceli-Richard C, Dougados M; French Society for Rheumatology (SFR). Recommendations of the French Society for Rheumatology (SFR) on the everyday management of patients with spondyloarthritis. *Joint Bone Spine*. 2014 Jan;81(1): 6-14. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24412120>
- SMC 2014** certolizumab pegol (Cimzia) https://www.scottishmedicines.org.uk/SMCAdvice/Advice/960_14_certolizumab_pegol_Cimzia/certolizumab_pegol_Cimzia [dostęp: 29/12/2014 r.]
- TGA 2014** AusPAR: Certolizumab <https://www.tga.gov.au/auspar/auspar-certolizumab> [dostęp: 29/12/2014 r.]

Badania pierwotne

- ABILITY-1** Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, Mease PJ, Maksymowych WP, Brown MA, Arora V, Pangan AL. Efficacy and safety of adalimumab in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis: results of a randomised placebo-controlled trial (ABILITY-1). *Ann Rheum Dis*. 2013 Jun;72(6):815-22.
- van der Heijde D, Landewé R, Baraliakos X, Houben H, van Tubergen A, Williamson P, Xu W, Baker D, Goldstein N, Braun J; Ankylosing Spondylitis Study for the Evaluation of Recombinant Infliximab Therapy Study Group. Radiographic findings following two years of infliximab therapy in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2008 Oct;58(10):3063-70.
- Braun J, Deodhar A, Dijkmans B, Geusens P, Sieper J, Williamson P, Xu W, Visvanathan S, Baker D, Goldstein N, van der Heijde D; Ankylosing Spondylitis Study for the Evaluation of Recombinant Infliximab Therapy Study Group. Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis over a two-year period. *Arthritis Rheum*. 2008 Sep 15;59(9):1270-8.
- ASSERT** Braun J, Landewé R, Hermann KG, Han J, Yan S, Williamson P, van der Heijde D; ASSERT Study Group. Major reduction in spinal inflammation in patients with ankylosing spondylitis after treatment with infliximab: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled magnetic resonance imaging study. *Arthritis Rheum*. 2006 May;54(5):1646-52.
- van der Heijde D, Dijkmans B, Geusens P, Sieper J, DeWoody K, Williamson P, Braun J; Ankylosing Spondylitis Study for the Evaluation of Recombinant Infliximab Therapy Study Group. Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, placebo-controlled trial (ASSERT). *Arthritis Rheum*. 2005 Feb;52(2):582-91.
- Braun J, van der Heijde D, Doyle MK, Han C, Deodhar A, Inman R, de Vlam K, Burmester GR, Van den Bosch F, Xu S, Visvanathan S, Rahman MU. Improvement in hemoglobin levels in patients with ankylosing spondylitis treated with infliximab. *Arthritis Rheum*. 2009 Aug 15;61(8):1032-6.
- Visvanathan S, van der Heijde D, Deodhar A, Wagner C, Baker DG, Han J, Braun J. Effects of infliximab on markers of inflammation and bone turnover and associations with bone mineral density in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2009 Feb;68(2):175-82.
- van der Heijde D, Kivitz A, Schiff MH, Sieper J, Dijkmani BA, Braun J, Dougados M, Reveille JD, Wong RL, Kupper H, Davis JC Jr; ATLAS Study Group. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2006 Jul;54 (7):2136-46.
- Davis JC Jr, Revicki D, van der Heijde DM, Rentz AM, Wong RL, Kupper H, Luo MP. Health-related quality of life outcomes in patients with active ankylosing spondylitis treated with adalimumab: results from a randomized controlled study. *Arthritis Rheum*. 2007 Aug 15;57 (6):1050-7.
- ATLAS** van der Heijde D, Pangan AL, Schiff MH, Braun J, Borofsky M, Torre J, Davis JC Jr, Wong RL, Kupper H, Collantes E. Adalimumab effectively reduces the signs and symptoms of active ankylosing spondylitis in patients with total spinal ankylosis. *Ann Rheum Dis*. 2007 Dec 4. Epub D. *Ann Rheum Dis*. 2008 Sep;67 (9):1218-21.
- Revicki DA, Luo MP, Wordsworth P, Wong RL, Chen N, Davis JC Jr; ATLAS Study Group. Adalimumab reduces pain, fatigue, and stiffness in patients with ankylosing spondylitis: results from the adalimumab trial evaluating long-term safety and efficacy for ankylosing spondylitis (ATLAS). *J Rheumatol*. 2008 Jul;35 (7):1346-53.
- van der Heijde DM, Revicki DA, Gooch KL, Wong RL, Kupper H, Harnam N, Thompson C, Sieper J; ATLAS Study Group. Physical function, disease activity, and health-related quality-of-life outcomes after 3 years of adalimumab treatment in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Res Ther*. 2009;11 (4).

- Dougados M, Luo MP, Maksymowych WP, Chmiel JJ, Chen N, Wong RL, Davis JC Jr, van der Heijde D; ATLAS STUDY GROUP. Evaluation of the patient acceptable symptom state as an outcome measure in patients with ankylosing spondylitis: data from a randomized controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2008 Apr 15;59 (4):553-60.
- van der Heijde D, Schiff MH, Sieper J, Kivitz AJ, Wong RL, Kupper H, Dijkmani BA, Mease PJ, Davis JC Jr; ATLAS Study Group. Adalimumab effectiveness for the treatment of ankylosing spondylitis is maintained for up to 2 years: long-term results from the ATLAS trial. *Ann Rheum Dis.* 2009 Jun;68 (6):922-9.
- Revicki DA, Rentz AM, Luo MP, Wong RL. Psychometric characteristics of the short form 36 health survey and functional assessment of chronic illness Therapy-Fatigue subscale for patients with ankylosing spondylitis. *Health Qual Life Outcomes.* 2011 May 22;9:36.
- Maksymowych WP, Gooch K, Dougados M, Wong RL, Chen N, Kupper H, van der Heijde D. Thresholds of patient-reported outcomes that define the patient acceptable symptom state in ankylosing spondylitis vary over time and by treatment and patient characteristics. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010 Jun;62(6):826-34.
- Reilly MC, Gooch KL, Wong RL, Kupper H, van der Heijde D. Validity, reliability and responsiveness of the Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire in ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford).* 2010 Apr;49(4):812-9.
- Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, Brown LS, Lavie F, Pangan AL. Early response to adalimumab predicts long-term remission through 5 years of treatment in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2012 May;71(5):700-6.
- Kimel M, Revicki D, Rao S, Fryback D, Feeny D, Harnam N, Thompson C, Cifaldi M. Norms-based assessment of patient-reported outcomes associated with adalimumab monotherapy in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol.* 2011 Jul-Aug;29(4):624-32.
- Barkham 2010**
Barkham N, Coates LC, Keen H, Hensor E, Fraser A, Redmond A, Cawkwell L, Emery P. Double-blind placebo-controlled trial of etanercept in the prevention of work disability in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2010 Nov;69 (11):1926-8.
- Braun J, Brandt J, Listing J, Zink A, Alten R, Golder W, Gromnica-Ihle E, Kellner H, Krause A, Schneider M, Sørensen H, Zeidler H, Thriene W, Sieper J. Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomized controlled multicentre trial. *Lancet.* 2002 Apr 6;359(9313):1187-93.
- Braun J, Brandt J, Listing J, Zink A, Alten R, Burmester G, Golder W, Gromnica-Ihle E, Kellner H, Schneider M, Sørensen H, Zeidler H, Reddig J, Sieper J. Long-term efficacy and safety of infliximab in the treatment of ankylosing spondylitis: an open, observational, extension study of a three-month, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2003 Aug;48(8):2224-33.
- Braun 2002**
Baraliakos X, Listing J, Fritz C, Haibel H, Alten R, Burmester GR, Krause A, Schewe S, Schneider M, Sørensen H, Schmidt R, Sieper J, Braun J. Persistent clinical efficacy and safety of infliximab in ankylosing spondylitis after 8 years--early clinical response predicts long-term outcome. *Rheumatology (Oxford).* 2011 Sep;50(9):1690-9.
- Braun J, Baraliakos X, Golder W, Brandt J, Rudwaleit M, Listing J, Bollow M, Sieper J, Van Der Heijde D. Magnetic resonance imaging examinations of the spine in patients with ankylosing spondylitis, before and after successful therapy with infliximab: evaluation of a new scoring system. *Arthritis Rheum.* 2003 Apr;48(4):1126-36.
- Calin A, Dijkmani BA, Emery P, Hakala M, Kalden J, Leirisalo-Repo M, Mola EM, Salvarani C, Sanmartí R, Sany J, Sibilia J, Sieper J, van der Linden S, Veys E, Appel AM, Fatenejad S. Outcomes of a multicentre randomised clinical trial of etanercept to treat ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2004 Dec;63 (12):1594-600.
- Calin 2004**
Dijkmani B, Emery P, Hakala M, Leirisalo-Repo M, Mola EM, Paolozzi L, Salvarani C, Sanmartí R, Sibilia J, Sieper J, Van Den Bosch F, van der Heijde D, van der Linden S, Wajdula J. Etanercept in the longterm treatment of patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 2009 Jun;36 (6):1256-64.
- Martín-Mola E, Sieper J, Leirisalo-Repo M, Dijkmans BA, Vlahos B, Pedersen R, Koenig AS, Freundlich B. Sustained efficacy and safety, including patient-reported outcomes, with etanercept treatment over 5 years in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol.* 2010 Mar-Apr;28 (2):238-45.
- Davis JC Jr, Van Der Heijde D, Braun J, Dougados M, Cush J, Clegg DO, Kivitz A, Fleischmann R, Inman R, Tsuji W; Enbrel Ankylosing Spondylitis Study Group. Recombinant human tumor necrosis factor receptor (etanercept) for treating ankylosing spondylitis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2003 Nov;48 (11):3230-6.
- Davis 2003**
Davis JC Jr, Van der Heijde DM, Dougados M, Braun J, Cush JJ, Clegg DO, Inman RD, de Vries T, Tsuji WH. Baseline factors that influence ASAS 20 response in patients with ankylosing spondylitis treated with etanercept. *J Rheumatol.* 2005 Sep;32 (9):1751-4.
- Baraliakos X, Davis J, Tsuji W, Braun J. Magnetic resonance imaging examinations of the spine in

- patients with ankylosing spondylitis before and after therapy with the tumor necrosis factor alpha receptor fusion protein etanercept. *Arthritis Rheum.* 2005 Apr;52 (4):1216-23.
- Davis JC, van der Heijde DM, Braun J, Dougados M, Cush J, Clegg D, Inman RD, Kivitz A, Zhou L, Solinger A, Tsuji W. Sustained durability and tolerability of etanercept in ankylosing spondylitis for 96 weeks. *Ann Rheum Dis.* 2005 Nov;64 (11):1557-62.
- Inman RD, Davis JC Jr, Heijde D, Diekman L, Sieper J, Kim SI, Mack M, Han J, Visvanathan S, Xu Z, Hsu B, Beutler A, Braun J. Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Arthritis Rheum.* 2008 Nov;58 (11):3402-12.
- Deodhar A, Braun J, Inman RD, Mack M, Parasuraman S, Buchanan J, Hsu B, Gathany T, van der Heijde D. Golimumab reduces sleep disturbance in patients with active ankylosing spondylitis: results from a randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010 Sep;62 (9):1266-71.
- Xu ZH, Lee H, Vu T, Hu C, Yan H, Baker D, Hsu B, Pendley C, Wagner C, Davis HM, Zhou H. Population pharmacokinetics of golimumab in patients with ankylosing spondylitis: impact of body weight and immunogenicity. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2010 Sep;48 (9):596-607.
- Braun J, Baraliakos X, Hermann KG, van der Heijde D, Inman RD, Deodhar AA, Baratelle A, Xu S, Xu W, Hsu B. Golimumab reduces spinal inflammation in ankylosing spondylitis: MRI results of the randomised, placebo- controlled GO-RAISE study. *Ann Rheum Dis.* 2012 Jun;71(6):878-84.
- GO-RAISE** Braun J, Deodhar A, Inman RD, van der Heijde D, Mack M, Xu S, Hsu B. Golimumab administered subcutaneously every 4 weeks in ankylosing spondylitis: 104-week results of the GO-RAISE study. *Ann Rheum Dis.* 2012 May;71(5):661-7.
- Braun J, Baraliakos X, Hermann KG, Deodhar A, van der Heijde D, Inman R, Beutler A, Zhou Y, Xu S, Hsu B. The effect of two golimumab doses on radiographic progression in ankylosing spondylitis: results through 4 years of the GO-RAISE trial. *Ann Rheum Dis.* 2013 May 3. [Epub ahead of print]
- van der Heijde D, Braun J, Deodhar A, Inman RD, Xu S, Mack ME, Hsu B. Comparison of three enthesitis indices in a multicentre, randomized, placebo-controlled trial of golimumab in ankylosing spondylitis (GO-RAISE). *Rheumatology (Oxford).* 2013 Feb;52(2):321-5. van der Heijde D, Braun J, Deodhar A, Inman RD, Xu S, Mack ME, Hsu B. Comparison of three enthesitis indices in a multicentre, randomized, placebo-controlled trial of golimumab in ankylosing spondylitis (GO-RAISE). *Rheumatology (Oxford).* 2013 Feb;52(2):321-5.
- Wagner C, Visvanathan S, Braun J, van der Heijde D, Deodhar A, Hsu B, Mack M, Elashoff M, Inman RD. Serum markers associated with clinical improvement in patients with ankylosing spondylitis treated with golimumab. *Ann Rheum Dis.* 2012 May;71(5):674- 80.
- Gorman JD, Sack KE, Davis JC Jr. Treatment of ankylosing spondylitis by inhibition of tumor necrosis factor alpha. *N Engl J Med.* 2002 May 2;346 (18):1349-56.
- Gorman 2002** Wanders AJ, Gorman JD, Davis JC, Landewe RB, van der Heijde DM. Responsiveness and discriminative capacity of the assessments in ankylosing spondylitis disease-controlling antirheumatic therapy core set and other outcome measures in a trial of etanercept in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 2004 Feb 15;51 (1):1-8.
- Haibel 2008** Haibel H, Rudwaleit M, Listing J, Heldmann F, Wong RL, Kupper H, Braun J, Sieper J. Efficacy of adalimumab in the treatment of axial spondylarthritis without radiographically defined sacroiliitis: results of a twelve-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial followed by an open-label extension up to week fifty-two. *Arthritis Rheum.* 2008 Jul;58(7):1981-91.
- Hu 2012** Hu Z, Xu M, Li Q, Lin Z, Liao Z, Cao S, Wei Q, Zhang YL, Li T, Jin O, Huang J, Pan Y, Wu Y, Deng X, Gu J. Adalimumab significantly reduces inflammation and serum DKK-1 level but increases fatty deposition in lumbar spine in active ankylosing spondylitis. *Int J Rheum Dis.* 2012 Aug;15(4):358-65.
- Huang 2013** Huang F, Gu J, Zhu P, Bao C, Xu J, Xu H, Wu H, Wang G, Shi Q, Andhivarothai N, Anderson J, Pangan AL. Efficacy and safety of adalimumab in Chinese adults with active ankylosing spondylitis: results of a randomised, controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2013 Mar 8. [Epub ahead of print]
- M03-606** Lambert RG, Salonen D, Rahman P, Inman RD, Wong RL, Einitein SG, Thomson GT, Beaulieu A, Choquette D, Maksymowych WP. Adalimumab significantly reduces both spinal and sacroiliac joint inflammation in patients with ankylosing spondylitis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum.* 2007 Dec;56 (12):4005-14.
- Maksymowych WP, Rahman P, Shojania K, Olszyniki WP, Thomson GT, Ballal S, Wong RL, Inman RD; M03-606 Study Group. Beneficial effects of adalimumab on biomarkers reflecting structural damage in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 2008 Oct;35 (10):2030-7.
- Marzo-Ortega 2005** Marzo-Ortega H, McGonagle D, Jarrett S, Haugeberg G, Hensor E, O'connor P, Tan AL, Conaghan PG, Greenstein A, Emery P. Infliximab in combination with methotrexate in active ankylosing spondylitis: a clinical and imaging study. *Ann Rheum Dis.* 2005 Nov;64(11):1568-75.
- 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. *Ann Rheum Dis*. 2013 Sep 6. [Epub ahead of print]

Dougados M, Braun J, Szanto S, Combe B, Elbaz M, Geher P, Thabut G, Leblanc V, Logeart I. Efficacy of etanercept on rheumatic signs and pulmonary function tests in advanced ankylosing spondylitis: results of a randomised double-blind placebo-controlled study (SPINE). *Ann Rheum Dis*. 2011 May;70 (5):799-804.

SPINE

Dougados M, Braun J, Szanto S, Combe B, Geher P, Leblanc V, Logeart I. NSAID-intake according to the ASAS score in clinical trials evaluating TNF blockers: The example of etanercept in advanced ankylosing spondylitis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011 Oct 17.

Dougados M, Braun J, Szanto S, Combe B, Geher P, Leblanc V, Logeart I. Continuous efficacy of etanercept in severe and advanced ankylosing spondylitis: results from a 12- week open-label extension of the SPINE study. *Rheumatology (Oxford)*. 2012 Sep;51(9):1687-96.

van der Heijde 2006

van der Heijde D, Da Silva JC, Dougados M, Geher P, van der Horst-Bruinima I, Juanola X, Olivieri I, Raeman F, Settas L, Sieper J, Szechiniki J, Walker D, Boussuge MP, Wajdula JS, Paolozzi L, Fatenejad S; Etanercept Study 314 Investigators. Etanercept 50 mg once weekly is as effective as 25 mg twice weekly in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2006 Dec;65 (12):1572-7.

Braun J, McHugh N, Singh A, Wajdula JS, Sato R. Improvement in patient-reported outcomes for patients with ankylosing spondylitis treated with etanercept 50 mg once-weekly and 25 mg twice-weekly. *Rheumatology (Oxford)*. 2007 Jun;46 (6):999-1004.

Analiza ekonomiczna, analiza wpływu na budżet:

McLoed 2007

McLeod C, Bagust A, Boland A, et al. Adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of ankylosing spondylitis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2007;11(28).

NICE 2008

National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Ankylosing spondylitis - adalimumab, etanercept and infliximab (TA143). 2008. Available at: <http://guidance.nice.org.uk/TA143>. Accessed August 30 2013.

PTR

Stajszczyk M, Leczenie biologiczne w chorobach reumatycznych w Polsce, listopad 2013 <http://www.reumatologia.ptr.net.pl/?raport-leczenie-biologiczne-w-chorobach-reumatycznych-2013,123>

Wailoo 2008

Wailoo A, Bansback N, Chilcott J. Infliximab, etanercept and adalimumab for the treatment of ankylosing spondylitis: cost-effectiveness evidence and NICE guidance. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47(2):119-120.

14. Załączniki

- Zal. 1. Analiza efektywności klinicznej „Certolizumab pegol (Cimzia®) w terapii zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa i spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych”, [redacted] HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k., Warszawa, listopad 2014 r.;
- Zal. 2. Analiza minimalizacji kosztów "Certolizumab pegol w terapii zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK)", [redacted] HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k., Warszawa, listopad 2014 r.;
- Zal. 3. Analiza ekonomiczna "Certolizumab pegol (Cimzia®) w terapii osiowej spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK", [redacted] HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k., Warszawa, listopad 2014 r.;
- Zal. 4. Analiza wpływu na budżet „Certolizumab pegol w terapii zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa”, [redacted] HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k., Warszawa, listopad 2014 r.;
- Zal. 5. Analiza wpływu na budżet „Certolizumab pegol w terapii spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych” [redacted] HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k., Warszawa, listopad 2014 r.;
- Zal. 6. Analiza racjonalizacyjna "Certolizumab pegol w terapii zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa i spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych", [redacted] HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k., Warszawa, listopad 2014 r.;
- Zal. 7. Przegląd interwencji alternatywnych refundowanych w Polsce w danym wskazaniu (poniżej).

Tabela 89. Przegląd interwencji refundowanych we wskazaniu leczenie ZZSK i nr-axSpA na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 19 grudnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2015 r. [<http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia>]

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Limit finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego opis programu lekowego określającego zakres refundacji	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Golimumabum	Simponi, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg	1 wstrzykiwacz	5909990717187	1050.4, blokery TNF - golimumab	3696,84	3881,68	B.35.; B.33.; B.36.	bezpłatne	0,00
	Simponi, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg	1 ampułkostrzykawka	5909990717200	1050.4, blokery TNF - golimumab	3696,84	3881,68		bezpłatne	0,00

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Limit finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego opis programu lekowego określającego zakres refundacji	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Adalimumabum	Humira, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg	2 amp.-strz. (+2 gaziki)	5909990005055	1050.1, blokery TNF - adalimumab	4155,84	4363,63	B.35.; B.33.; B.36.; B.32.; B.47.	bezpłatne	0,00
Infliximabum	Inflectra, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	5909991078881	1050.3, blokery TNF - infliksimab	1584,36	1508,22	B.35.; B.33.; B.36.; B.32.; B.55.	bezpłatne	0,00
	Remicade, proszek do sporządzania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 0,1 g	1 fiol.a 20 ml	5909990900114	1050.3, blokery TNF - infliksimab	2113,8	1508,22		bezpłatne	0,00
	Remsima, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	5909991086305	1050.3, blokery TNF - infliksimab	1436,4	1508,22		bezpłatne	0,00
Etanerceptum	Enbrel, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg	4 amp.-strz. (+8gazik.z alkoh.)	5909990618255	1050.2, blokery TNF - etanercept	3996,0	4195,8	B.35.; B.33.; B.36.; B.47.	bezpłatne	0,00

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

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

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

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

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

B.55. - Indukcja remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)

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

[Źródło: Obwieszczenie MZ]