



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Opracowanie dotyczące oceny zasadności wprowadzenia zmian w dotychczasowym opisie programu lekowego: B.82 „Leczenie pacjentów z aktywną postacią spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10: M46.8)”

oraz

etanercept we wskazaniu:

leczenie postaci obwodowej SpA
w programie lekowym B.82

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności finansowania leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Opracowanie nr: OT.4221.37.2022

Data ukończenia: 3 sierpnia 2022 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców: Pfizer Europe MA EEIG, Sandoz GmbH, UCB Pharma SA, Eli Lilly Polska Sp. z o.o., Novartis Poland sp. z o.o.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Pfizer Europe MA EEIG, Sandoz GmbH, UCB Pharma SA, Eli Lilly Polska Sp. z o.o., Novartis Poland 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 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Pfizer Europe MA EEIG, Sandoz GmbH, UCB Pharma SA, Eli Lilly Polska Sp. z o.o., Novartis Poland sp. z o.o.

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe (nie dotyczy).

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

Wykaz wybranych skrótów

ACR	American College of Rheumatology
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AIAT	aminotransferaza alaninowa
ASAS	Assessment in Ankylosing Spondylitis Working Group
ASDAS	poziom aktywności ZZSK (ang. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score)
AspAT	aminotransferaza asparaginianowa
ASQoL	kwestionariusz jakości życia w ZZSK (ang. Ankylosing Spondylitis Quality of Life)
AUC	pole pod krzywą (ang. area under curve)
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
axSpA	spondyloartropatia osiowa (ang. axial spondyloarthritis)
BASDAI	wskaźnik aktywności ZZSK (ang. Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index)
BASFI	Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index
bDMARDs	Biological disease-modifying antirheumatic drugs
BIP	Biuletyn informacji publicznej
BSC	najlepsze leczenie wspomagające (ang. best supportive care)
BSR-BHPR	British Society for Rheumatology
CER	certolizumab pegol
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
CRA	Canadian Rheumatology Association
CRP	stężenie białka C-reaktywnego
csDMAR	Conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs
DGL	Departament Gospodarki Lekami
DMARD	leki modyfikujące przebieg choroby
EAN	europejski kod towarowy (ang. european article number)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
ETA	Etanercept
EULAR	European League Against Rheumatism
FDA	Agencja Żywności i Leków
GKS	Glikokortykosteroidy
HAS	Haute Autorité de Santé
HLA-B27	ludzki antygen leukocytarny B27
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
ICD-10	międzynarodowa klasyfikacja chorób i stanów zdrowia
iIL-17	inhibitor interleukiny 17
IKS	Iksekizumab
IL-17	interleukina 17
iTNF	inhibitor czynnika nekrozy nowotworów (ang. tumor necrosis factor inhibitor)
ITT	analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. Intention-To-Treat)

JAK	kinazy janusowe (ang. Janus activated kinases)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
LEF	Leflunomid
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2022 r., poz. 830 z późn. zm.)
LMPCh	leki modyfikujące przebieg choroby
ŁZS	łuszczycowe zapalenie stawów
MASES	zmodyfikowana skala aktywności ZZSK (modified Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score)
MRI	obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (ang. magnetic resonance imaging)
MTX	Metotreksat
MZ	Ministerstwo Zdrowia
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NLPZ	niesteroidowe leki przeciwzapalne
NMA	metaanaliza sieciowa
nr-axSpA	nieradiograficzna spondyloartropatia osiowa
OB	odczyn Biernackiego
p	wartość p (ang. p-value)
PGA	ogólna aktywność pacjenta mierzona skalą wizualną
PL	program lekowy
PLC	Placebo
PLT	płytki krwi
pSpA	obwodowa spondyloartropatia
PTR	Polskie Towarzystwo Reumatologiczne
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)
RCT	randomizowane badanie kliniczne (ang. randomised clinical trial)
RR	ryzyko względne (ang. relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme)
RTG	radiografia (zdjęcie rentgenowskie)
RZS	reumatoidalne zapalenie stawów
SCR	Scottish Society of Rheumatology
SD	odchylenie standardowe
SEK	Sekukinumab
SFR	French Society for Rheumatology
sLMPCh	standardowe (konwencjonalne) leki modyfikujące przebieg choroby
SMC	Scottish Medicines Consortium
SpA	Spondyloartropatia
SPARCC	Kanadyjskie Konsorcjum Badawcze Spondyloartropatii
SSZ	Sulfasalazyna

Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
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 2022 r., poz. 463 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.)
VAS	wizualna skala analogowa (ang. visual analogue scale)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WHOCC	Centrum Współpracy nad Metodologią Statystyczną Leków podlegające Światowej Organizacji Zdrowia (World Health Organization Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology)
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
WOMAC	wskaźnik Western Ontario i McMaster Universities
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
ZZSK	zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści.....	6
1. Podstawowe informacje o zleceniu.....	7
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie.....	9
2.2. Opis zmian w ocenianym programie lekowym wraz z odniesieniem do ChPL.....	9
3. Problem decyzyjny	11
3.1. Problem zdrowotny	11
4. Interwencja oceniania i alternatywne technologie medyczne.....	13
4.1. Charakterystyka wnioskowanych technologii	13
4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą	14
4.3. Alternatywne technologie medyczne	17
5. Rekomendacje kliniczne.....	18
6. Opinie ekspertów klinicznych	23
7. Dowody naukowe.....	29
8. Wpływ na budżet płatnika.....	33
8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	33
8.2. Analiza wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	33
9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych	37
10. Podsumowanie	38
11. Źródła	40
12. Załączniki	42
12.1. Załącznik 1 – projekt programu lekowego B.82.....	42
12.2. Załącznik 2 – technologie refundowane w ramach PL B.82	50
12.3. Załącznik 3 – świadczenia realizowane w ramach PL B.82.....	51
12.4. Załącznik 4 – strategia wyszukiwania publikacji.....	52
12.5. Załącznik 5 – diagram metodologii dotyczącej włączenia badań	53

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (RR-MM-DD)
i znak pisma zlecającego

06.07.2022
PLR.4504.671.2022.RB

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

Ocena zmian w treści programu lekowego:

- „Leczenie pacjentów z aktywną postacią spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10: M46.8)”
- Etanercept we wskazaniu:
leczenie obwodowej postaci SpA w ramach programu lekowego B.82

Typ zlecenia: art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.) – realizacja innych zadań zleconych przez ministra właściwego do spraw zdrowia

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

Oceniana technologia medyczna:

- Etanercept

Produkty lecznicze zawierające substancję czynną etanercept, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 czerwca 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r. poz. 64) w ramach PL B.82:

Tabela 1. Zestawienie refundowanych produktów leczniczych zawierających etanercept

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Producent/podmiot odpowiedzialny dla ocenianej technologii
Enbrel, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 25 mg/ml	4 fiole. + 4 amp.-strz. + 4 igły + 4 nasadki na fiole. + 8 gazików	5909990777938	Pfizer Europe MA EEIG
Enbrel, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg	4 amp.-strz.po 1 ml + 4 gaziki z alkoholem	5909990618255	
Enbrel, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 50 mg	4 wstrz.po 1 ml + 4 gaziki z alkoholem	5909990712755	
Erelzi, roztwór do wstrzykiwań, 25 mg	4 amp.-strzyk. 0,5 ml	9002260025770	Sandoz GmbH
Erelzi, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg	4 amp.-strzyk.	9002260025794	
Erelzi, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg	4 wstrzykiwacze 1 ml	9002260025787	

Dodatkowo w ramach programu lekowego B.33 refundowany jest produkt leczniczy Enbrel, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań do stosowania u dzieci, 10 mg/ml (opakowanie: 4 fiol. + 4 amp.-strz.+ 4 igły + 4 nasadki na fiol. + 8 gazików).

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

- Etanercept do stosowania w obwodowej postaci SpA w ramach programu lekowego B.82

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r., o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.), pismem znak: PLR.4504.671.2022.RB (data wpływu do AOTMiT 6.07.2022 r.), Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zlecenie dotyczące przygotowania opinii oceniającej zasadność wprowadzenia zmian w programie lekowym:

- B.82 „Leczenie pacjentów z aktywną postacią spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10: M46.8)”

oraz odniesienia się w materiałach analitycznych do aspektu oceny klinicznej proponowanych zmian, do oceny populacji pacjentów leczonych w projekcie nowego programu lekowego B.82, jak również zmian obciążenia budżetu płatnika publicznego na realizację tego programu lekowego po wprowadzeniu modyfikacji.

W ramach opracowania przedstawiono komentarz analityków do proponowanych zmian w programie lekowym, podsumowano opinie ekspertów, a także proponowaną zmianę skonfrontowano z odnalezionymi rekomendacjami klinicznymi, badaniami klinicznymi i treścią ChPL. Przedstawiono również informacje dotyczące liczebności analizowanej populacji i wpływu zmian na budżet.

Na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2022 r., poz. 463 z późn. zm.), w związku z art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r., o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.), Minister Zdrowia zlecił jednocześnie AOTMiT ocenę zasadności objęcia refundacją ze środków publicznych leków zawierających substancję czynną:

- etanercept,

w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. do stosowania w obwodowej postaci SpA w ramach programu lekowego B.82.

Ze względu na fakt, iż stosowanie etanerceptu we wskazaniu pozarejstracyjnym jest elementem proponowanej zmiany w programie lekowym, analiza możliwości stosowania etanerceptu off-label została przeprowadzona w ramach tego samego raportu.

Zgodnie z zapisami programu lekowego B.82 substancje czynne obecnie refundowane w postaci obwodowej SpA to certolizumab pegol (Cimzia), iksekizumab (Taltz) oraz sekukinumab (Cosentyx). Wymienione produkty lecznicze są zarejestrowane w leczeniu postaci osiowej, jednak nie w postaci obwodowej spondyloartropatii, zatem obecnie analizowane zmiany stanowią niejako ujednoczenie kryteriów kwalifikacji do programu lekowego i umożliwienie stosowania kolejnego leku biologicznego w ramach wskazania off-label.

2.2. Opis zmian w ocenianym programie lekowym wraz z odniesieniem do ChPL

Do zmian proponowanych w programie lekowym B.82 należy umożliwienie stosowania produktów zawierających etanercept pacjentom również z obwodową postacią spondyloartropatii (SpA). Wg dotychczasowych zapisów PL B.82, etanercept był refundowany jedynie pacjentom z osiową postacią tej choroby.

Zgodnie z ChPL Enbrel oraz ChPL Erelzi etanercept zarejestrowany jest do stosowania w leczeniu:

- reumatoidalnego zapalenia stawów,
- młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów,
- łuszczykowego zapalenia stawów,
- zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa,
- osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych,
- łuszczycy zwykłej (również u dzieci i młodzieży).

Proponowane zapisy programu lekowego w zestawieniu z zapisami charakterystyk produktów leczniczych zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 2. Fragmenty aktualnej treści programu lekowego B.82, propozycji zapisów z oznaczeniem różnic wraz z zapisami ChPL (Enbrel oraz Erelzi)

ZMIANA PROGRAMU LEKOWEGO B.82		
Proponowany zapis	Dotychczasowy zapis	Zapis wynikający z ChPL/ komentarz analityków
ŚWIADCZENIOBIORCY		
<p>4. Kryteria i warunki zamiany terapii na inną. 4.2 W ramach programu lekowego dotyczącego leczenia <u>nieradiograficznej SpA postaci osiowej i obwodowej</u> nie jest możliwe zastosowanie więcej niż dwóch inhibitorów TNF alfa (certolizumab pegol, etanercept) oraz dwóch inhibitorów IL-17 (sekukinumab, iksekizumab).</p>	<p>4. Kryteria i warunki zamiany terapii na inną. 4.2 W ramach programu lekowego dotyczącego leczenia SpA nie jest możliwe zastosowanie więcej niż dwóch inhibitorów TNF alfa (certolizumab pegol, etanercept) oraz więcej niż dwóch inhibitorów IL-17 (ksekizumab, sekukinumab) w przypadku postaci osiowej oraz nie więcej niż jednego inhibitora TNF alfa (certolizumab pegol) oraz nie więcej niż dwóch inhibitorów IL-17 (iksekizumab, sekukinumab) w przypadku postaci obwodowej.</p>	<p>Wg zapisu zamiana terapii na inną, stosowaną w PL B.82, będzie warunkowana stosowaniem etanerceptu również w postaci obwodowej choroby.</p> <p>Należy zwrócić uwagę, iż obecnie etanercept, zgodnie z ChPL nie jest wskazany w leczeniu obwodowej spondyloartropatii, natomiast jest wskazany w „<i>leczeniu dorosłych z ciężką postacią osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia, w tym zwiększonym stężeniem białka C-reaktywnego (ang. C-reactive protein, CRP) i (lub) zmianami w badaniu rezonansu magnetycznego (MR), którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)</i>”.</p>
SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE		
<p>2) U pacjentów z zapaleniem stawów obwodowych należy rozważyć stosowanie certolizumabu pegol <u>lub etanerceptu</u> lub ksekizumabu lub sekukinumabu łącznie z metotreksatem lub sulfasalazyną w skutecznych klinicznie i dobrze tolerowanych dawkach.</p>	<p>2) U pacjentów z zapaleniem stawów obwodowych należy rozważyć stosowanie certolizumabu pegol lub iksekizumabu lub sekukinumabu łącznie z metotreksatem lub sulfasalazyną w skutecznych klinicznie i dobrze tolerowanych dawkach.</p>	<p>Uwzględniono etanercept w dawkowaniu u pacjentów z zapaleniem stawów obwodowych.</p> <p>Brak informacji w ChPL na temat dawkowania w obwodowej postaci SpA.</p>

Skróty: ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego, CRP – białko C-reaktywne, MR – rezonans magnetyczny (ang. magnetic resonance imaging), NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne, PL – program lekowy, SpA – spondyloartropatia

3. Problem decyzyjny

3.1. Problem zdrowotny

ICD-10: M46.8 – Inne określone zapalne choroby kręgosłupa

Definicja i podział

Spondyloartropatie zapalne to grupa chorób, w których dochodzi do zapalenia stawów kręgosłupa i tkanek okołokręgosłupowych, stawów obwodowych, przyczepów ścięgniastych oraz zmian zapalnych w wielu innych układach i narządach. Przyczyna spondyloartropatii nie jest znana. Jak w wielu chorobach reumatycznych, bierze się pod uwagę udział czynników genetycznych i zakażeń. W surowicy nie stwierdza się czynnika reumatoidalnego klasy IgM. Często obecny jest antygen HLA-B27.

Wyróżnia się postać osiową (ang. axial Spondyloarthritis, axSpA), w której dominują objawy ze strony kręgosłupa oraz obwodową (ang. peripheral Spondyloarthritis, pSpA) manifestującą się głównie zapaleniem stawów (najczęściej niesymetrycznym) kończyn dolnych, a także stawów krzyżowo-biodrowych oraz zapaleniem ścięgien i palców.

Objawy dotyczą wielu układów w tym: ruchu, wzroku, krążenia, oddechowego, moczowo-płciowego, nerwowego i pokarmowego.

Tabela 3. Kryteria rozpoznania axSpA i pSpA

axSpA	pSpA
<p>Zapalny ból krzyża, który wystąpił przed 45. okiem życia i utrzymuje się ≥ 3 miesiące z jednoczesnym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zapaleniem stawów krzyżowo-biodrowych udokumentowane badaniem obrazowym (rezonansu magnetycznego lub radiologicznym) oraz występowaniem ≥ 1 innej cechy SpA albo • występowaniem antygenu HLA-B27 oraz obecnością ≥ 2 innych cech SpA. <p>Dodatkowe cechy SpA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zapalny ból krzyża, • zapalenie stawów obwodowych, • zapalenie przyczepów ścięgniastych (enthesitis; w obrębie pięty), • zapalenie błony naczyniowej oka, • zapalenie palców (dactylitis), • łuszczyca, • choroba Leśniowskiego-Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego, • dobra odpowiedź na niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), • SpA w wywiadzie rodzinnym, • HLA-B27 • zwiększone stężenie CRP w surowicy. 	<p>Występowanie zapalenia stawów lub przyczepów ścięgniastych lub palców oraz</p> <ul style="list-style-type: none"> • obecność ≥ 1 z cech SpA, takich jak: <ul style="list-style-type: none"> ○ zapalenie błony naczyniowej oka, ○ łuszczyca, ○ choroba Leśniowskiego i Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego, ○ poprzedzające zakażenie, ○ HLA-B27 ○ zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych w badaniu obrazowym, • obecność ≥ 2 z cech SpA, takich jak: <ul style="list-style-type: none"> ○ zapalenie stawów, ○ zapalenie przyczepów ścięgniastych, ○ zapalenie palców, ○ zapalny ból krzyża (kiedykolwiek) ○ SpA w wywiadzie rodzinnym.

Do spondyloartropatii głównie osiowych należą ZZSK i nieradiologiczna axSpA, czyli stan, gdy w obrębie stawów krzyżowo-biodrowych nie można wykazać zmian zapalnych w RTG. W praktyce klinicznej zapalenie stawów obwodowych, zapalenie przyczepów ścięgien (enthesitis) i zapalenia palców (dactylitis) występują odpowiednio u około 30%, 13,5% i 5,5% pacjentów z ZZSK i w podobnym odsetku u chorych z nr-axSpA. U około 12-20% chorych z pSpA występuje zapalny ból pleców, natomiast subkliniczne zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych w badaniu MRI może dotyczyć nawet 2-krotnie większego odsetka pacjentów. Dla axSpA charakterystyczna jest obecność stanu zapalnego stawów biodrowo-krzyżowych widocznego w MRI, bez zmian w obrazie RTG.

Podział SpA z uwagi na kryteria klasyfikacyjne w praktyce klinicznej bardzo często nie jest istotny. U jednego pacjenta mogą występować zarówno objawy osiowe, jak i obwodowe, a także subkliniczne aktywne zapalenie

stawów krzyżowo-biodrowych równoczesne z manifestacją kliniczną zapalenia stawów obwodowych, przyczepów ścięgnistych czy palców.

Epidemiologia

SpA występuje z częstością 0,9-1,7%. Według różnych badań nieradiograficzna axSpA dotyczy od około 0,1-0,5% do nawet >1% populacji. Natomiast wśród chorych z SpA odsetek pacjentów spełniających kryteria klasyfikacyjne ASAS dla pSpA wynosi około 25%.

Rokowanie

Początek choroby ma miejsce w młodym wieku, a szczyt zachorowań przypada na około 30. r.ż. Rozpoznanie choroby względem pierwszych objawów bywa opóźnione nawet do 10 lat, co znacząco zmniejsza szanse na skuteczne leczenie i zachowanie prawidłowej ruchomości kręgosłupa oraz sprawności fizycznej. Obciążenie chorobą i jej wpływ na jakość życia w obu postaciach — radiograficznej i nieradiograficznej — nie różni się istotnie. Oczekiwana długość życia u chorych z ZZSK jest krótsza w porównaniu z populacją ogólną z uwagi na występujące powikłania, w tym kardiologiczne. Dodatkowo w związku z postępującym ograniczeniem sprawności około 10-30% chorych rezygnuje z pracy zawodowej po 10 latach trwania choroby.

Źródło: OT.4231.38.2021

4. Interwencja oceniania i alternatywne technologie medyczne

4.1. Charakterystyka wnioskowanych technologii

Zlecenie MZ dotyczy substancji czynnej etanercept. Obecnie ze środków publicznych w Polsce refundowane są 2 leki zawierające tę substancję: Enbrel (lek oryginalny) oraz Erelzi (refundowany od listopada 2017 roku), które dostępne są w postaci roztworu do wstrzykiwań oraz proszku i rozpuszczalnika do sporządzania roztworu do wstrzykiwań. Leki te refundowane są w ramach programów lekowych: B.33, B.35, B.36, B.47 oraz B.82.

Tabela 4. Charakterystyka refundowanych produktów leczniczych zawierających etanercept

Refundowane prezentacje	<ul style="list-style-type: none"> • Enbrel, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań do stosowania u dzieci, 10 mg/ml; • Enbrel, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 25 mg/ml; • Enbrel, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg; • Enbrel, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 50 mg; • Erelzi, roztwór do wstrzykiwań 25 mg; • Erelzi, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg (w ampułko-strzykawce); • Erelzi, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg (we wstrzykiwaczu);
Kod ATC	L04AB01
Substancja czynna	Etanercept
Droga podania	Wstrzyknięcie podskórne
Dawkowanie	<p><u>Łuszczycowe zapalenie stawów, zeszytniające zapalenie stawów kręgosłupa i osiowa spondyloartropatia bez zmian radiologicznych:</u></p> <p>Zalecane dawkowanie polega na podawaniu dwa razy w tygodniu 25 mg etanerceptu lub 50 mg raz w tygodniu. Dostępne dane wskazują, że w powyższych wskazaniach odpowiedź kliniczną uzyskuje się zwykle w ciągu 12 tygodni leczenia. Należy starannie rozważyć kontynuowanie terapii u pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie w tym okresie czasu.</p>
Wskazania zarejestrowane	<ul style="list-style-type: none"> ○ reumatoidalne zapalenie stawów; ○ młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów; ○ łuszczycowe zapalenie stawów; ○ zeszytniające zapalenie stawów kręgosłupa; ○ osiowa spondyloartropatia bez zmian radiologicznych; ○ łuszczyca zwykła (również u dzieci i młodzieży).
Zakres wskazań objętych refundacją	<p>W ramach programów lekowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • B.33 „Leczenie chorych z aktywną postacią reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (ICD-10: M05, M06, M08); • B.35 „Leczenie chorych z aktywną postacią łuszczycowego zapalenia stawów (łZS) (ICD-10: L40.5, M07.1, M07.2, M07.3); • B.36 „Leczenie chorych z aktywną postacią zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10: M45); • B.47 „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10: L40.0); • B.82 „Leczenie pacjentów z aktywną postacią spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10: M46.8)“.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Większość patologicznych zmian stawowych występujących w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów, zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa i patologii skóry w łuszczycy zwykłej (plackowatej) przebiega z udziałem cząsteczek prozapalnych, połączonych w sieć kontrolowaną przez TNF.</p> <p>Mechanizm działania etanerceptu polega na kompetycyjnym hamowaniu łączenia się TNF z jego powierzchniowymi receptorami komórkowymi TNFR i zapobieganiu w ten sposób zależnej od TNF odpowiedzi komórkowej, co w rezultacie sprawia, że TNF staje się biologicznie nieaktywny. Etanercept może także modulować odpowiedzi biologiczne kontrolowane przez inne cząsteczki (np. cytokiny, cząsteczki adhezyjne lub proteiny), które są indukowane lub regulowane przez TNF.</p>

Podmiot odpowiedzialny dla leku oryginalnego	Pfizer Europe MA EEIG Boulevard de la Plaine 17 1050 Bruxelles Belgia
Dopuszczenie do obrotu	Enbrel – data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 03 luty 2000 r. Erelzi – data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23 czerwca 2017 r.

Źródło: ChPL Enbrel, ChPL Erelzi (dostęp: 21.07.2022 r.)

Komentarz Agencji

Z ChPL Enbrel oraz Erelzi wynika, iż leki te nie są zarejestrowane w analizowanym wskazaniu, tj. w leczeniu obwodowej postaci spondyloartropatii (SpA). Natomiast Enbrel i Erelzi zarejestrowane są m.in. w leczeniu:

- dorosłych z ciężką postacią osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia, w tym zwiększonym stężeniem białka C-reaktywnego (CRP) i (lub) zmianami w badaniu rezonansu magnetycznego (MR), którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ).

Wg opinii eksperta klinicznego, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie reumatologii prof. Joanny Makowskiej, etanercept w obwodowej postaci SpA będzie stosowany tak samo jak w przypadku osiowej postaci tej choroby.

4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

Produkty lecznicze Enbrel i Erelzi, zawierające substancję czynną etanercept podlegały wcześniej ocenom Agencji.

Produkt Enbrel (etanercept) oceniany był w ramach programu lekowego „Leczenie etanerceptem świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia (ICD-10 M 46)” w 2015 roku (OT-4351-13/2015). Zarówno Rada Przejrzystości, jak i Prezes Agencji ocenili złożony wniosek negatywnie ze względu na brak efektywności kosztowej.

Lek Erelzi (etanercept) podlegał dotychczas ocenie we wskazaniu rejestracyjnym w 2018 r. (OT.4331.34.2018), w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z ciężką, aktywną postacią spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10 M 46.8)”, otrzymując pozytywną opinię Rady Przejrzystości i Prezesa Agencji.

W poniższej tabeli zestawiono dotychczasowe oceny rozpatrywanych technologii.

Tabela 5. Dotychczasowe oceny produktów leczniczych zawierających etanercept

Uchwała/Opinia/Stanowisko	Stanowisko / opinia RP	Stanowisko / opinia / rekomendacja Prezesa
Enbrel		
<p>Stanowisko RP nr 73/2015 z dnia 25.05.2015 r.</p> <p>Stanowisko RP nr 74/2015 z dnia 25.05.2015 r.</p> <p>Stanowisko RP nr 75/2015 z dnia 25.05.2015 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa Agencji nr 46/2015 z dnia 25.05.2015 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Enbrel (etanercept):</p> <ul style="list-style-type: none"> • proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 25 mg, EAN: 5909990777938, • roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg, kod EAN: 5909990618255, • roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 50 mg, kod EAN: 5909990712755, <p>w ramach programu lekowego „Leczenie etanerceptem świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych z obiektywnymi objawami</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Enbrel (etanercept):</p> <ul style="list-style-type: none"> • proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 25 mg, EAN: 5909990777938, • roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg, EAN: 5909990618255, • roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 50 mg, EAN: 5909990712755. <p>w ramach programu lekowego „Leczenie etanerceptem świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia (ICD-10 M 46)”.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, (...) stwierdza, że etanercept jest terapią porównywalną pod względem</p>

Uchwała/Opinia/ Stanowisko	Stanowisko / opinia RP	Stanowisko / opinia / rekomendacja Prezesa
	<p>przedmiotowymi zapalenia (ICD-10 M46)” zgodnie z zapisami uzgodnionego programu lekowego.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Obraz kliniczny ciężkiej aktywnej nr-axSpA (osiowa spondyloartropatia bez zmian radiologicznych z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia) nie jest jeszcze dokładnie opisany i może być utożsamiany z początkowym stadium ZZSK (zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa). W przeglądzie systematycznym nie odnotowano istotnej różnicy efektywności inhibitorów TNF pomiędzy chorymi z ZZSK i nr-axSpA. Istniejące dowody naukowe umiarkowanej jakości wskazują, że antagoniści TNF mogą być lekami skutecznymi w ZZSK oraz ciężkiej postaci nr-axSpA (ICD 10: M 46). Porównania pośrednie nie rozstrzygają jednoznacznie, który z inhibitorów TNF stosowanych w tym wskazaniu jest skuteczniejszy, jednak wyniki leczenia etanerceptem w zakresie oceny aktywności choroby, sprawności fizycznej, ruchomości kręgosłupa ustępują uzyskanym po certolizumabie pegol. Działania niepożądane etanerceptu występują z częstością podobną jak w populacji chorych na nr-axSpA. Trzy rekomendacje kliniczne organizacji i towarzystw naukowych są pozytywne i wskazują na skuteczność inhibitorów TNF zarówno w ZZSK, jak i nr-axSpA. Dalsze rekomendacje kliniczne są obecnie w trakcie opracowania. Jedną rekomendacją refundacyjną jest pozytywna, jedna negatywna. Lek nie został w tym wskazaniu zaakceptowany przez FDA. Lek jest refundowany w 15 wśród 39 krajów UE i EFTA, w tym w 5/7 państwach o PKB zbliżonym do Polski. W opiniach polskich ekspertów inhibitory TNF są lekami zalecanymi po niewystarczającej odpowiedzi na dwa niesteroidowe leki przeciwzapalne; zwrócono jednak uwagę na wysoką cenę leku. Etanercept jest nieefektywny kosztowo. Aktualnie w Polsce żaden antagonistą TNF nie jest refundowany w ocenianym wskazaniu.</p>	<p>efektywności klinicznej z innymi antagonistami TNF, ale nie jest terapią kosztowo efektywną.</p> <p>Przedstawione dowody naukowe wskazują istotną statystycznie skuteczność w porównaniu do leczenia placebo, ale dokonane porównanie pośrednie z certolizumabem pegol wykazało niższą skuteczność wnioskowanej technologii. Należy mieć na względzie, że nie odnaleziono badań dokładnie odzwierciedlających charakterystykę chorych objętych leczeniem w ramach programu lekowego. W efekcie przeprowadzona analiza przedstawia wyniki dla populacji innej niż wnioskowana. Ponadto, badania zostały przeprowadzone na niedużej grupie chorych. Obraz kliniczny ciężkiej aktywnej osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia nie został dokładnie opisany, ponadto może być utożsamiany z początkiem zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa.</p> <p>W analizie ekonomicznej przeprowadzono dwa porównania, w ramach jednego z nich zastosowano analizę minimalizacji kosztów w stosunku do porównania obejmującego zastosowanie etanerceptu i certolizumabu pegol. Analiza kliniczna w porównaniu pośrednim wykazała, że certolizumab pegol ma wyższą skuteczność, w związku z czym przeprowadzona technika analityczna nie wydaje się być właściwa.</p> <p>Dodatkowo, w analizie ekonomicznej jako komparator zostało przedstawione leczenie objawowe (BSC) w oparciu o wyniki badania ankietowego przeprowadzonego wśród ekspertów, które nie jest spójne z komparatorem uwzględnionym w badaniach klinicznych i uwzględniało bardzo szerokie spektrum technologii. W założeniach przeprowadzonego modelu uznano także, że stosowanie BSC nie daje poprawy stanu zdrowia, co nie jest zgodne z badaniem Dougados 2014 zawartym w analizie klinicznej.</p>
Erelzi		
<p>Stanowisko RP nr 100/2018 z dnia 15.10.2018 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa Agencji nr 98/2018 z dnia 18.10.2018 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych Erelzi (etanercept):</p> <ul style="list-style-type: none"> • roztwór do wstrzykiwań we ampułko-strzykawce, 25 mg, 4 amp.-strzyk. 0,5 ml, EAN 9002260025770, • roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 50 mg, 4 wstrzykiwacze 1 ml, EAN 9002260025787, • roztwór do wstrzykiwań we ampułko-strzykawce, 50 mg, 4 amp.-strzyk., EAN 9002260025794, <p>w ramach programu lekowego: „Leczenie pacjentów z ciężką, aktywną postacią spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10 M 46.8)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie. Rada Przejrzystości nie zgłasza uwag do propozycji instrumentu dzielenia ryzyka (RSS). Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> (...) We wszystkich odnalezionych wytycznych klinicznych zarekomendowano stosowanie etanerceptu we wnioskowanym wskazaniu, jako inhibitora TNF-α, obok adalimumabu, certolizumabu, infliximabu i golimumabu, oraz wskazano, że mimo braku badań</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Erelzi (etanercept):</p> <ul style="list-style-type: none"> • roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 25 mg, 4 amp.-strzyk. 0,5 ml, EAN 9002260025770, • roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 50 mg, 4 wstrzykiwacze 1 ml, EAN 9002260025787, • roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg, 4 amp.-strzyk., kod EAN 9002260025794, <p>we wskazaniu: w ramach programu lekowego: „Leczenie pacjentów z ciężką, aktywną postacią spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10 M 46.8)”.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, (...) stwierdza, że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej jest zasadne.</p> <p>Oceniana technologia należy do tzw. inhibitorów TNF-α (czynnik martwicy nowotworów, ang. tumor necrosis factor). Ww. grupa leków jest zalecana do stosowania w leczeniu schorzeń obejmujących spondyloartropatię osiową. Inhibitory TNF-α są wskazane do stosowania przy utrzymującej się dużej aktywności choroby, najczęściej po niepowodzeniu lub niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ). Warto podkreślić, że zgodnie z aktualnymi rekomendacjami National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2018) wybór inhibitora TNF-α powinien być dokonany</p>

Uchwała/Opinia/ Stanowisko	Stanowisko / opinia RP	Stanowisko / opinia / rekomendacja Prezesa
	<p>head-to-head skuteczność wskazanych substancji w odniesieniu do zmian i objawów ze strony układu mięśniowo-szkieletowego wydaje się podobna.(...) W rozważanym przypadku populacja wnioskowana do objęcia refundacją jest węższa w stosunku do zarejestrowanego wskazania, co wynika z kryteriów selekcji programu lekowego. Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W przypadku uwzględnienia proponowanego RSS, wnioskowany lek będzie prawdopodobnie tańszy od innych inhibitorów TNF-alfa.</p>	<p>ze względu na cenę – powinno się wybrać najtańszy z dostępnych produktów z ww. grupy leków. Analizę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa leku Erelzi oparto na dwóch badaniach klinicznych: EMBARK - porównującym stosowanie etanerceptu (ETA) z placebo (PLC) oraz RAPID-axSpA – porównującym stosowanie certolizumabu (CERT) z placebo. Wyniki analizy skuteczności dla porównania bezpośredniego ETA vs CERT wykazały istotne statystycznie różnice na niekorzyść ocenianej technologii w zakresie drugorzędowych punktów końcowych (zmienne ciągłe: zmiana wartości BASDAI, BASFI, BASMI i ASDAS w stosunku do wartości wyjściowych), jednak obserwowane różnice są relatywnie niewielkie. Natomiast nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic w odniesieniu do odsetka odpowiedzi na leczenie wg ASAS40, ASDAS40, częściowej remisji wg ASAS, ASDAS ID. W zakresie oceny profilu bezpieczeństwa ETA vs CERT nie odnotowano różnic znamienych statystycznie. Wyniki porównania pośredniego ETA vs CERT wskazują na porównywalny profil bezpieczeństwa obu leków w zakresie częstości występowania jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych, poważnych zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia oraz poważnych infekcji (wyniki nieistotne statystycznie). W żadnej z grup (ETA, CERT) nie odnotowano zgonów. Należy podkreślić, że głównym czynnikiem, który wpływa na wiarygodność wnioskowania jest brak badań dla populacji zgodnej z kryteriami włączenia do programu lekowego. Badania uwzględnione w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii obejmują szerszą populację pacjentów. Brak jest również badań porównujących bezpośrednio ocenianą technologię z komparatorem. Badania włączone do analizy klinicznej charakteryzowały się krótkimi okresami obserwacji i relatywnie niewielką liczebnością populacji. Ponadto brak jest danych o długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwie etanerceptu. Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że stosowanie wnioskowanej interwencji w miejsce CERT wiąże się z perspektywy płatnika publicznego ze wzrostem kosztów w wariantach bez RSS oraz zmniejszeniem kosztów w wariantach z RSS. Wyniki należy jednak traktować z ostrożnością z uwagi na ograniczenia analizy klinicznej, (...). W odnalezionej francuskiej rekomendacji refundacyjnej pozytywnie odniesiono się do finansowania ocenianej technologii w zakresie wnioskowanego wskazania. W ocenie Prezesa Agencji, zgodnie ze stanowiskiem Rady Przejrzystości, warto rozważyć leczenie pacjentów z ciężką, aktywną postacią spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK w ramach jednolitego, wspólnego programu lekowego.</p>

Skróty: axSpA –spondyloartropatia osiowa (ang. *Axial Spondyloarthritis*), ASAS – ang. *Assessment of Spondylo Arthritis International Society*, ASDAS – ang. *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*, ASDAS CII – klinicznie istotna poprawa w ocenie w skali ASDAS (ang. *ASDAS Clinically Important Improvement*), ASDAS ID – odsetek pacjentów z nieaktywną chorobą (jako zmiana oceny aktywności choroby w skali ASDAS) (ang. *ASDAS Inactive Disease*), BASDAI – skala służąca do pomiaru aktywności choroby (ang. *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*), BASFI – skala służąca do oceny funkcjonowania (sprawności fizycznej) (ang. *Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*), BASMI – skala służąca do oceny ruchomości kręgosłupa (ang. *Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index*), BSC – najlepsza terapia wspomagająca, terapia paliatywna (ang. *best supportive care*), CERT – certolizumab pegol, EFTA – Europejskie Stowarzyszenie Wolnego Handlu, ETA – etanercept, FDA – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration*), NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia, NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne, nr-axSpA – spondyloartropatia osiowa bez zmian radiograficznych (ang. *Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis*), PKB – Produkt Krajowy Brutto, PLC – placebo, RP – Rada Przejrzystości, RSS – mechanizm podziału ryzyka (ang. *Risk Sharing Scheme*), SpA – spondyloartropatia (ang. *Spondyloarthritis*), TNF-α – czynnik martwicy guza, czynnik nekrozy nowotworów (ang. *Tumor Necrosis Factor-alpha*), ZZSK – Zesztywniające Zapalenie Stawów Kręgosłupa

4.3. Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z zapisami programu lekowego B.82 substancje czynne obecnie refundowane w postaci obwodowej SpA to certolizumab pegol (Cimzia), iksekizumab (Taltz) oraz sekukinumab (Cosentyx). Szczegóły przedstawiono w rozdziale 8.1.

Wymienione produkty lecznicze są zarejestrowane w leczeniu postaci osiowej, jednak nie w postaci obwodowej spondyloartropatii. W analizach Agencji AWA Cimzia 2016 nr OT.4351.13.2016, AWA Cosentyx nr OT.4231.33.2021 oraz AWA Taltz 2021 nr OT.4231.38.2021 nie odnaleziono i nie przedstawiono dowodów klinicznych dotyczących populacji ze spondyloartropatią obwodową. W powyższych analizach weryfikacyjnych przedstawiono dowody wyłącznie dla SpA osiowej.

W AWA Cosentyx oraz AWA Taltz 2021 zwrócono uwagę na niejednorodność kliniczną pacjentów z obwodową postacią SpA (po wyłączeniu pacjentów z ŁZS) i jako konsekwencję brak włączania tej grupy chorych do kontrolowanych badań klinicznych. Ponadto, wskazano na trudności związane z klasyfikacją SpA i przytoczono wypowiedź dr Marcina Stajszczyka, Przewodniczącego Komisji ds. Polityki Zdrowotnej i Programów Lekowych Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego: „*podział SpA z uwagi na kryteria klasyfikacyjne w praktyce klinicznej nie jest bardzo często istotny z uwagi na współwystępowanie u jednego pacjenta zarówno objawów osiowych, jak i obwodowych, a także subkliniczne występowanie aktywnego zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych u pacjentów z manifestacją kliniczną zapalenia stawów obwodowych, przyczepów ścięgniastych czy palców.*”¹

¹Rynek Zdrowia, M. Stajszczyk. „Nowe opcje terapeutyczne dla pacjentów z osiową i obwodową spondyloartropatią” 29.04.2021 r. <https://www.rynekzdrowia.pl/Serwis-Reumatologia/Nowe-opcje-terapeutyczne-dla-pacjentow-z-osiowa-i-obwodowa-spondyloartropatia,221283,1011.html> (data dostępu: 27.07.2022 r.)

5. Rekomendacje kliniczne

Przeszukano następujące strony polskich i zagranicznych towarzystw naukowych obejmujących swoją działalnością wnioskowane wskazanie w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Reumatologiczne (PTR) <https://reumatologia.ptr.net.pl/>;
- Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS) <https://www.asas-group.org/>;
- European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR) <https://www.eular.org/index.cfm>;
- American College of Rheumatology (ACR) <https://www.rheumatology.org/>;
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) <http://www.nice.org.uk/>;
- British Society for Rheumatology (BSR) www.rheumatology.org.uk;
- Scottish Society of Rheumatology (SCR) www.scottishrheumatology.org.uk;
- Canadian Rheumatology Association (CRA) www.rheum.ca;
- Spondyloarthritis research Consortium of Canada (SPARCC) www.sparcc.ca.

Dokonano również przeszukania zasobów internetowych z wykorzystaniem wyszukiwarki google.com.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 22 lipca 2022 r. Poszukiwano najnowszych wytycznych polskich, europejskich, amerykańskich i międzynarodowych opublikowanych w trakcie ostatnich 5 lat (od 2017 roku). W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 7 dokumentów. Najważniejsze informacje w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Wytyczne zagraniczne	
<p>PTR 2022 (Polska)</p> <p><i>Konflikt interesów: Brak informacji</i></p> <p><i>Źródło finansowania: Brak informacji</i></p>	<p><u>Raport Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego z 2022 roku obejmujący leczenie osiowych spondyloartropatii</u></p> <p>Raport poświęcony jest rekomendacjom PTR, dotyczących leczenia pacjentów z osiową postacią spondyloartropatii. Jednocześnie dokument przedstawia część zaleceń odnoszących się do pacjentów z obwodową postacią tego schorzenia.</p> <p>Autorzy raportu wskazują, iż brak refundacji wszystkich leków w postaci osiowej i obwodowej SpA stanowi istotny problem w praktyce klinicznej.</p> <p><u>Zalecenia dotyczące postępowania w obwodowej spondyloartropatii.</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>W przypadku pacjentów z zajęciem stawów obwodowych, przyczepów ścięgniętych lub palców, oprócz stosowania NLPZ w łagodnych przypadkach zaleca się sulfasalazynę lub metotreksat oraz w uzasadnionych przypadkach – miejscowe leczenie glikokortykosteroidami.</i> • <i>Pozycjonowanie leków biologicznych u pacjentów ze SpA w codziennej praktyce klinicznej wymaga znajomości mechanizmu działania, profilu bezpieczeństwa oraz skuteczności klinicznej zarówno w odniesieniu do objawów stawowych – osiowych i obwodowych, w tym np. zapalenia przyczepów ścięgniętych i palców, jak i manifestacji pozastawowych, np. zapalenia błony naczyniowej oka, łuszczycy oraz zapalnej choroby jelit.</i> • <i>Na podstawie wyników badań klinicznych dotyczących skuteczności iIL-17 w leczeniu obwodowych manifestacji SpA w przebiegu ŁZS, leki te mogą stanowić istotną opcję leczenia także u pacjentów spełniających kryteria klasyfikacyjne ASAS dla obwodowej postaci SpA, przebiegającej z zapaleniem stawów lub przyczepów ścięgniętych lub palców. Analogicznie do przypadku osiowych SpA i ŁZS, iIL-17 mogą być zastosowane zarówno w pierwszej, jak i kolejnych liniach leczenia biologicznego.</i> <p>Część raportu stanowi rozdział omawiający dostęp do leczenia biologicznego w Polsce w osiowych spondyloartropatiach z uwzględnieniem także pacjentów z obwodową postacią SpA w ramach programu lekowego: Leczenie pacjentów z aktywną postacią spondyloartropatii (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK – program lekowy B.82.</p> <p>Wytyczne nie przedstawiają zastosowania etanerceptu w leczeniu pacjentów z obwodową spondyloartropatią.</p> <p><i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie podano.</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Wytyczne zagraniczne	
<p>UpToDate 2022 (międzynarodowe)</p>	<p><u>Międzynarodowe zalecenia kliniczne UpToDate z 2022 roku dotyczące postępowania w leczeniu spondyloartropatii obwodowej</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Wybór i cel terapii powinien być zindywidualizowany, oparty na objawach choroby i preferencjach pacjenta oraz lekarza. • U pacjentów z obwodowym zapaleniem stawów, niewystarczającą odpowiedzią na leczenie NLPZ, dostawowymi i doustnymi GKS w małych dawkach, zaleca się nie biologiczne DMARD takie jak: sulfasalazyna (SSZ, 2 do 3g dziennie), metotreksat (MTX, do 25mg raz w tygodniu) lub leflunomid (LEF, 20mg na dobę) zamiast biologicznych DMARD. Wybór leku zależy od chorób współistniejących oraz preferencji lekarza i pacjenta. • U pacjentów z obwodowym zapaleniem stawów, opornych na terapię nie biologicznymi DMARD zaleca się biologiczne DMARD. Preferowany jest jeden z inhibitorów czynnika martwicy nowotworu (TNF): <ul style="list-style-type: none"> ○ adalimumab (40mg co dwa tygodnie), ○ golimumab (50 mg co cztery tygodnie), ○ etanercept (50 mg tygodniowo). <p>Stosuje się takie same dawki jak w innych postaciach SpA.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Infliksymab (brak randomizowanych badań kontrolnych u pacjentów z obwodową SpA), ○ ertolizumab (brak randomizowanych badań kontrolnych u pacjentów z obwodową SpA). • Alternatywny wobec TNF-alfa wybór, obejmuje inhibitory interleukiny (IL) 17: <ul style="list-style-type: none"> ○ sekukinumab (SEK), ○ iksekizumab (IKS), <p>oraz inhibitory kinazy janusowej (JAK, w zależności od obecności lub braku cech klinicznych innych niż obwodowe SpA oraz ograniczeń wynikających z wymogów prawnych i kosztów):</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ tofacitin b ○ upadacitinib. <p><i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie podano.</i></p>
<p>SFR 2022 (Francja)</p> <p><i>Konflikt interesów: Brak konfliktu</i></p> <p><i>Źródło finansowania: French Society for Rheumatology</i></p>	<p><u>Zalecenia French Society for Rheumatology z 2022 roku dotyczące codziennego postępowania u pacjentów z spondyloartropatią, w tym łuszczykowym zapaleniem stawów</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • NLPZ (w maksymalnych dawkach) są rekomendowane jako pierwsza linia leczenia. Jeśli terapia jest skuteczna, należy kontynuować ich stosowanie, mając na uwadze stosunek ryzyka do korzyści (siła rekomendacji: A, poziom zgodności: 9,7). • U większości pacjentów, systemowa terapia kortykosteroidami nie jest uzasadniona. Można rozważyć miejscowe wstrzyknięcia kortykosteroidów (siła rekomendacji: C, poziom zgodności: 9,1). <p><u>Obwodowe zapalenia stawów, nieodpowiadające na leczenie systemowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Należy rozważyć leczenie csDMARDs jeśli terapia NLPZ nie jest skuteczna. W przypadku łuszczycy preferowanym leczeniem jest terapia metotreksatem (siła rekomendacji: B, poziom zgodności: 9,1). • U pacjentów, którzy nie odpowiadają na leczenie konwencjonalne (mają uszkodzenia strukturalne, aktywne IBD lub oporne/nawracające zapalenie błony naczyniowej oka), należy rozważyć terapię celowaną (siła rekomendacji: A, poziom zgodności: 9,7). • Preferowaną terapią pierwszej linii są inhibitory TNF lub antagoniści IL17 (siła rekomendacji: A, poziom zgodności: 9,0). • U pacjentów z IBD lub opornym/nawracającym zapaleniem błony naczyniowej oka preferowaną terapią są przeciwciała monoklonalne anti-TNF (siła rekomendacji: A, poziom zgodności: 9,3). • U pacjentów z łuszczyką, preferowanym leczeniem są selektywni antagoniści IL17, IL 12/23 lub IL23 (siła rekomendacji: B, poziom zgodności: 9,2). • W przypadku towarzyszących objawów osiowych preferowanym leczeniem są: inhibitory anti-TNF, anti-IL17 lub JAK (siła rekomendacji: B, poziom zgodności: 9,2). • Metotreksatu, nie należy stosować rutynowo z terapiami celowanymi (siła rekomendacji: B, poziom zgodności: 8,7). • We wszystkich fenotypach klinicznych, jeśli pierwsza terapia celowana nie jest skuteczna, należy wykluczyć wszystkie inne niż SpA przyczyny (compliance, mechaniczną patologię, fibromialgię) przed wprowadzeniem drugiej terapii celowanej (siła rekomendacji: A, poziom zgodności: 9,7). • W wszystkich fenotypach, u pacjentów, u których uzyskano remisję choroby lub niski poziom aktywności przez co najmniej 6 miesięcy po terapii biologicznej, można rozważyć stopniowe zwiększanie odstępu między dawkami lub zmniejszenie dawki (siła rekomendacji: B, poziom zgodności: 9,6).

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><u>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji:</u> A – oparta na dowodach z poziomu 1 (metaanaliza RCT lub co najmniej 1 badanie RCT); B – oparta na dowodach z poziomu 2 (co najmniej 1 nierandomizowane badanie z grupą kontrolną lub badanie quasykperymentalne) lub ekstrapolacji dowodów z 1 poziomu; C – oparta na dowodach z poziomu 3 (badania opisowe) lub ekstrapolacji dowodów z poziomu 1 lub 2; D – oparta na dowodach z poziomu 4 (opinie ekspertów) lub ekstrapolacji dowodów z poziomu 1, 2 lub 3; a – leczenie pierwszego wyboru. Poziom zgodności autorów w skali 0-10, gdzie 0 to kompletny brak zgody ze stwierdzeniem, a 10 to całkowita zgoda.</p>
<p>EULAR 2020 (Europa)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Nie zgłoszono konfliktu interesów</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji</p>	<p><u>Zalecenia kliniczne European Alliance of Associations for Rheumatology z 2020 roku dotyczące leczenia spondyloartropatii obwodowej</u></p> <p>Wytyczne opierają się na rekomendacjach EULAR i GRAPPA z 2016 roku dotyczących leczenia łuszczykowego zapalenia stawów (najczęściej występującej spondyloartropatii obwodowej) i uwzględniają także zastosowanie leków biologicznych w tej grupie pacjentów.</p> <p>NLPZ zalecane są jako terapia I wyboru, u pacjentów z obwodowym zapaleniem przyczepów ścięgniętych lub zapalenia palców.</p> <p>Badano skuteczność i skutki uboczne doustnych lub pozajelitowych glikokortykoidów w pSpA. W codziennej praktyce dość często stosowane są niskie dawki gl kokortykoidów ogólnoustrojowych i dostawowych. Terapia z użyciem dostawowych gl kokortykoidów, a następnie sulfasalazyny w przypadku oporności, zmniejszyła zapalenie błony maziowej po 12 miesiącach skuteczniej, w porównaniu z początkowym leczeniem jedynie za pomocą NPLZ. Miejscowe otrzewnowe wstrzyknięcia glikokortykoidów mogą przynieść korzyści u pacjentów z zapaleniem przyczepów ścięgniętych (np. krętarza większego lub powięzi podeszwowej, ograniczona ilość dowodów naukowych).</p> <p>U chorych z aktywną chorobą pomimo stosowania NLPZ i miejscowych iniekcji, należy wprowadzić schemat oparty na:</p> <ul style="list-style-type: none"> • csDMARDs <ul style="list-style-type: none"> ○ sulfasalazyna (2-3g dziennie), ○ metotreksat (MTX, do 25 mg, raz w tygodniu) ○ leflunomid (20mg dziennie) <p>W przeglądzie systematycznym csDMARD okazały się nieskuteczne w przypadku obwodowego zapalenia przyczepów ścięgniętych,</p> <p>a następnie w razie potrzeby:</p> <ul style="list-style-type: none"> • bDMARD tj. iTNF-alfa, celowane biologicznie IL12/23 lub IL17 • syntetyczne celowane tsDMARD. <p>Autorzy zaznaczają, że istnieją ograniczone dowody (RCT) na temat skuteczności leczenia DMARD, wszystkie dotyczą zastosowania iTNF-alfa. Rozważa się zastosowanie iTNF-alfa off-label w pSPA.</p> <p><u>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji:</u> nie podano.</p>
<p>ACR 2019 (Stany Zjednoczone)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Przedstawiono informacje dotyczące konfliktu interesów</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji</p>	<p><u>Zalecenia American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network z 2019 roku dotyczące i leczenia zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) oraz spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych (SpA)</u></p> <p>Rekomendacje nie omawiają schematu leczenia w przypadku spondyloartropatii obwodowej, obejmują jedynie zalecenia dotyczące terapii zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) oraz spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych (SpA).</p> <p>Niemniej jednak w wytycznych autorzy wskazują, że:</p> <ul style="list-style-type: none"> • u dorosłych pacjentów z aktywnym obwodowym zapaleniem stawów rekomendowane (pomimo leczenia NLPZ), zalecane jest warunkowe stosowanie miejscowych gl kokortykosteroidów. (poziom dowodów: bardzo niski).² • sulfasalazyna i metotreksat powinny być rozważane jedynie u pacjentów z wyraźnym zapaleniem stawów obwodowych lub gdy iTNF nie są dostępne (poziom dowodów: bardzo niski do umiarkowanego). <ul style="list-style-type: none"> ○ wykazano korzyści w leczeniu sulfalazyną zapalenia stawów obwodowych (8 badań z grupą kontrolną), niewystarczające dowody na temat korzyści w przypadku objawów osiowych. <p>Wytyczne nie wymieniają etanerceptu jako terapii u pacjentów z obwodową spondyloartropatią.</p> <p><u>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji:</u> nie podano.</p>

² Rekomendacja pochodzi z wytycznych z 2015 roku i nie była weryfikowana w aktualizacji.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>SER 2018 (Hiszpania)</p> <p><i>Konflikt interesów:</i> Przedstawiono informacje dotyczące konfliktu interesów.</p> <p><i>Źródło finansowania:</i> Spanish Rheumatology Foundation</p>	<p><u>Zalecenia Spanish Society for Rheumatology z 2018 roku dotyczące zastosowania terapii biologicznych w osiowej spondyloartropatii</u></p> <p>Wytyczne obejmują zalecenia dotyczące postępowania u pacjentów ze spondyloartropatią osiową. Wspomniano w nich jednak, iż u pacjentów z aktywną, uporczywą pSpA nieodpowiadającą na standardową terapię (NLPZ, sLMPCh, miejscowych iniekcjach) należy rozważyć leczenie iTNF (stopień rekomendacji: D; poziom dowodów: 5; stopień zgody ≥4: 78%).</p> <p>Wytyczne nie wymieniają etanerceptu jako terapii u pacjentów z obwodową spondyloartropatią. Etanercept jest uwzględniany w schematach leczenia pacjentów z osiową postacią tej choroby.</p> <p><i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji:</i> opracowano na podstawie Oxford Centre for Evidence-based Medicine (OCEBM), nie podano szczegółów, dotyczących konkretnych poziomów (https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/ocbm-levels-of-evidence).</p>
<p>NICE 2017 (Wielka Brytania)</p> <p><i>Konflikt interesów:</i> Brak informacji</p> <p><i>Źródło finansowania:</i> Brak informacji</p>	<p><u>Zalecenia National Institute for Health and Care Excellence z 2017 roku dotyczące diagnostyki i leczenia spondyloartropatii u pacjentów powyżej 16 roku życia</u></p> <p>Postępowanie farmakologiczne u pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów i innymi obwodowymi spondyloartropatiami:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Należy rozważyć stosowanie miejscowych kortykosteroidów (w formie iniekcji) w monoterapii u pacjentów z niepostępującym jednostawowym zapaleniem stawu. • Leki modyfikujące przebieg choroby (DMARD) powinny być oferowane pacjentom z: obwodowym zapaleniem wielostawowym, zapaleniem skąpostawowym oraz długotrwałym lub postępującym jednostawowym zapaleniem stawu związanym z obwodową spondyloartropatią. • Jeśli stosowanie standardowych DMARD w maksymalnie tolerowanych dawkach przez co najmniej 3 miesiące nie jest skuteczne, należy rozważyć zmianę lub dodanie innego standardowego DMARD. • NLPZ należy rozważyć jako dodatek do standardowych DMARD lub biologicznych DMARD. Doustne NLPZ powinno się stosować w najmniejszych skutecznych dawkach, przez możliwie najkrótszy czas, mając na uwadze ocenę kliniczną, stałe monitorowanie czynników ryzyka i zastosowanie leczenia gastroprotekcijnego. • Jeśli NLPZ nie są wystarczające, należy rozważyć wdrożenie terapii sterydami w formie iniekcji (miejscowych lub domięśniowych) lub krótkotrwałą doustną terapię sterydową jako uzupełnianie leczenia standardowymi lub biologicznymi DMARD. <p>Wytyczne obejmują stosowanie biologicznych DMARD w leczeniu pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Etanercept, inflixymab i adalimumab są rekomendowane w przypadku aktywnej lub progresywnej postaci łuszczycowego zapalenia skóry u dorosłych pacjentów: <ul style="list-style-type: none"> ○ z zapaleniem stawów obwodowych z 3 lub więcej tkliwymi stawami i 3 lub więcej opuchniętymi stawami, ○ u których, leczenie dwoma standardowymi DMARD podawanymi pojedynczo lub w połączeniu było nieskuteczne. <p>Leczenie należy przerwać u pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedzi na leczenie po 12 tygodniach.</p> • golimumab • ustekinumab w monoterapii lub skojarzeniu z metotreksatem, u pacjentów, u których leczenie inhibitorami TNF-alfa jest przeciwwskazane lub pacjentów, u których stosuje się leczenie jednym lub więcej inhibitorami TNF-alfa. <p><i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji:</i> nie podano.</p>

Skróty: ACR – American College of Rheumatology, ASAS – Assessment of SpondyloArthritis International Society, bDMARDs – Biological disease-modifying antirheumatic drugs, BSR – British Society for Rheumatology, csDMARD – Conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs, CRA – Canadian Rheumatology Association, DMARD – leki modyfikujące przebieg choroby, EULAR – European Alliance of Associations for Rheumatology, iIL17 – inhibitor interleukiny 17, IKS – iksekizumab, iTNF – czynnik martwicy nowotworów (ang. tumor necrosis factor α), JAK – kinazy janusowe (ang. Janus activated kinases), LEF – leflunomid, ŁZS – Łuszczycowe zapalenie stawów, MTX – metotreksat, NICE – National Institute for Health and Care Excellence, NLPZ – Niesteroidowe leki przeciwzapalne, PTR – Polskie Towarzystwo Reumatologiczne, RCT – randomizowane kontrolowane badania kliniczne (ang. randomized controlled trial), SCR – Scottish Society of Rheumatology, SEK – sekukinumab, sLMPCh – syntetyczne biologiczne leki modyfikujące przebieg choroby, SpA – spondyloartropatia, SPAPCC – Spondyloarthritis research Consortium of Canada, SSZ – sulfasalazyna, ZZSK – zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Większość odnalezionych rekomendacji poświęconych zostało wyłącznie postępowaniu w leczeniu pacjentów ze spondyloartropatią osiową, jednak autorzy części wytycznych zawarli w nich informację na temat obwodowej postaci tego schorzenia. Rekomendacje przedstawiające schemat leczenia ukierunkowany na spondyloartropatię obwodową, zostały opisane w najnowszych wytycznych UpToDate z 2022 r. oraz rekomendacjach europejskich (EULAR 2020). W opisanych wytycznych u pacjentów z obwodową

spondyloartropatią i niewystarczającą odpowiedzią na leczenie NLPZ oraz GKS (dostawowymi i doustnymi) zaleca się nie biologiczne DMARD (sulfasalazyna, metotreksat, leflunomid), a następnie włączenie biologicznych DMARD w tym także iTNF, wśród których obok wnioskowanego etanerceptu najczęściej wymieniane są adalimumab i golimumab.

Leczenie etanerceptem opisywano również w wytycznych brytyjskich (NICE 2017), jednak rekomendacje te dotyczyły ogólnie diagnostyki i leczenia spondyloartropatii u pacjentów powyżej 16. roku życia, a zalecenia odnoszą się do etanerceptu stosowanego u pacjentów z aktywną lub progresywną postacią łuszczycowego zapalenia skóry u dorosłych z zapaleniem stawów obwodowych. Zastosowanie iTNF zostało wymienione także w wytycznych francuskich (SFR 2022) u pacjentów z obwodowym zapaleniem stawów oraz rekomendacjach hiszpańskich (SER 2018), jednak w tym przypadku dotyczyły one pacjentów z osiową postacią spondyloartropatii. W wytycznych SFR 2022 nie uwzględniono zastosowania etanerceptu, natomiast w rekomendacjach SER 2018 autorzy wskazali na zastosowanie etanerceptu w postaci osiowej.

Wytyczne amerykańskie (ACR 2019) nie omawiają schematu leczenia w przypadku spondyloartropatii obwodowej, obejmują jedynie zalecenia dotyczące terapii zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa oraz spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych.

Najnowsze wytyczne Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego nie przedstawiają zastosowania etanerceptu w leczeniu pacjentów z obwodową spondyloartropatią. Raport dotyczy leczenia pacjentów z osiową spondyloartropatią. Do dnia zakończenia prac nad niniejszym raportem nie opublikowano odrębnych wytycznych dotyczących obwodowej postaci tego schorzenia.

6. Opinie ekspertów klinicznych

W ramach prac nad raportem otrzymano trzy opinie od ekspertów klinicznych. Zostały one przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

W opinii wszystkich ankietowanych ekspertów proponowane zmiany w programie lekowym B.82 są uzasadnione klinicznie i nie będą miały dużego wpływu na populację pacjentów leczonych w ramach tego programu (wg prognoz populacja wzrośnie od 5% do 8%) oraz na koszty ponoszone przez płatnika publicznego.

Wg prof. Brygidy Kwiatkowskiej, Konsultanta Krajowego w dziedzinie reumatologii, wszystkie inhibitory TNF alfa w tym etanercept działają zarówno na objawy obwodowe, jak i osiowe spondyloartropatii, a pacjenci, którzy najbardziej skorzystają na proponowanych zmianach, to chorzy z wczesnymi postaciami spondyloartropatii i ŁZS, którzy jeszcze nie spełniają wszystkich kryteriów diagnostycznych dla tych chorób.

W opinii prof. Jerzego Świerkota, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie reumatologii, podobnie jak w postaci osiowej nie wszyscy pacjenci odpowiadają dobrze na pierwszy stosowany lek biologiczny w leczeniu obwodowej postaci SpA, zatem możliwość zastosowania kolejnego inhibitora TNF poszerzy możliwości terapeutyczne w ramach tej choroby.

Według prof. Joanny Makowskiej, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie reumatologii, stosowanie etanerceptu w postaci obwodowej SpA jest zgodne ze stanowiskami ekspertów międzynarodowych, ACR oraz EULAR. Ekspert zwróciła również uwagę, że *„Leki z grupy anty-TNF są skuteczne w różnych manifestacjach klinicznych postaci obwodowej zarówno zapaleniu stawów, zapaleniu przyczepów ścięgniastych, jak i zapalenia palców. Jako lek oddziałujący na liczne domeny kliniczne spondyloartropatii wskazane jest, aby był dostępny dla pacjentów ze spondyloartropatią obwodową”*.

Szczegóły otrzymanych opinii przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 7. Opinie ekspertów odnoszące się do zasadności wprowadzenia zmian w programie lekowym B.82

Zmiana	Proponowany zapis	Dotychczasowy zapis	Szacowany wpływ na wielkość populacji w programie lekowym	Szacowany wpływ na koszty ponoszone przez NFZ	Czy zaproponowana zmiana jest uzasadniona klinicznie? Inne uwagi lub komentarz
ŚWIADCZENIOBIORCY					
Umożliwienie stosowania etanerceptu w postaci obwodowej SpA	<p>4. Kryteria i warunki zamiany terapii na inną.</p> <p>4.2 W ramach programu lekowego dotyczącego leczenia <u>nieradiograficznej SpA postaci osiowej i obwodowej</u> nie jest możliwe zastosowanie więcej niż dwóch inhibitorów TNF alfa (certolizumab pegol, etanercept) oraz dwóch inhibitorów IL-17 (sekukinumab, iksekizumab).</p>	<p>4. Kryteria i warunki zamiany terapii na inną.</p> <p>4.2 W ramach programu lekowego dotyczącego leczenia SpA nie jest możliwe zastosowanie więcej niż dwóch inhibitorów TNF alfa (certolizumab pegol, etanercept) oraz więcej niż dwóch inhibitorów IL-17 (ksekizumab, sekukinumab) w przypadku postaci osiowej oraz nie więcej niż jednego inhibitora TNF alfa (certolizumab pegol) oraz nie więcej niż dwóch inhibitorów IL-17 (iksekizumab, sekukinumab) w przypadku postaci obwodowej.</p>	Prof. dr hab. n. med. Brygida Kwiatkowska Konsultant Krajowy w dziedzinie reumatologii		
			<p>Wzrost liczby chorych leczonych etanerceptem w tych wskazaniach może wynieść około 8%.</p>	<p>Ze względu na małą liczbę chorych wpływ będzie niewielki.</p>	<p>1. Zaproponowana zmiana jest uzasadniona klinicznie: 1. Według kryteriów ASAS z 2010 roku osiową nieradiograficzną spondyloartropatię można rozpoznać kiedy chory spełnia tzw. „ramię kliniczne” tj. kiedy jest obecny antygen HLA B27 a nie stwierdza się zmian zapalnych w stawach krzyżowo-biodrowych w badaniach obrazowych i występują jeszcze inne minimum 2 objawy spondyloartropatii np. takie jak enthesitis, dactylitis czy zapalenie stawów obwodowych, ale chorzy ci nie spełniają pierwszych kryteriów aktualnego programu czyli nie stwierdza się u nich zmian zapalnych w badaniu MRI.</p> <p>2. Zapalenie stawów obwodowych, zapalenie palców (dactylitis), zapalenie przyczepów ścięgniastych (enthesitis) występują we wszystkich typach spondyloartropatii (ZZSK, ŁZS nieradiograficzna spondyloartropatia) jednak na wczesnych etapach choroby chory może nie spełniać kryteriów diagnostycznych dla żadnej z tych chorób, mimo że jest duża aktywność choroby mimo stosowanego leczenia np. w ŁZS kiedy zmiany stawowe wyprzedzają pojawienie się tłuszczycy co dotyczy około 10% chorych na ŁZS. Nadmieniam, że zapalenie palców jest złym czynnikiem rokowniczym świadczącym o agresywnym,</p>

Zmiana	Proponowany zapis	Dotychczasowy zapis	Szacowany wpływ na wielkość populacji w programie lekowym	Szacowany wpływ na koszty ponoszone przez NFZ	Czy zaproponowana zmiana jest uzasadniona klinicznie? Inne uwagi lub komentarz
					<p>przebiegu choroby szybko doprowadzającym do kalectwa i wymagającym szybkiego skutecznego leczenia.</p> <p>3. Wszystkie inhibitory TNF alfa w tym etanercept działają na objawy obwodowe (entehsitis, dactylitis, zapalenie stawów obwodowych) i osiowe spondyloartopatii, zatem etanercept działa też na tzw. postać obwodową nieradiograficznej spondyloartopatii.</p>
Prof. dr hab. n. med. Jerzy Świerkot Konsultant Wojewódzki w dziedzinie reumatologii					
			Nieznaczne zwiększenie populacji – dotyczy chorych leczonych certolizumabem, u których dotychczasowe leczenie było nieskuteczne lub wystąpiły działania niepożądane.	Zgodnie z moją aktualną wiedzą koszty leczenia etanerceptem są niższe niż koszty certolizumab. Czyli jeżeli nawet zwiększy się grupa leczonych chorych to nie powinno mieć to istotnego wpływu na ogólne koszty leczenia.	Możliwość zastosowania drugiego leku hamującego TNF pomoże w personalizacji terapii i przyczyni się do zwiększenia liczby chorych, u których jest szansa na uzyskanie remisji choroby. W przyszłości może przyczynić się do obniżenia kosztów terapii (większa konkurencja).
Dr hab. n. med. Joanna Makowska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie reumatologii					
			W początkowym okresie funkcjonowania zmienionego programu liczba pacjentów najprawdopodobniej może wzrosnąć tylko nieznacznie – około 5% populacji leczonej w programie.	Ponieważ leki z grupy inhibitorów TNF są tańsze niż inhibitory IL-17, zmiana w programie może przyczynić się do częstszego stosowania najpierw inh. TNF i spadku całkowitych kosztów lub może nie wpłynąć na koszty ponoszone przez NFZ.	Tak, proponowane zmiany są zgodne ze stanowiskami ekspertów międzynarodowych, ACR, EULAR.
SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE					
Uwzględniono etanercept	2) U pacjentów z zapaleniem stawów obwodowych należy				Prof. dr hab. n. med. Brygida Kwiatkowska Konsultant Krajowy w dziedzinie reumatologii

Zmiana	Proponowany zapis	Dotychczasowy zapis	Szacowany wpływ na wielkość populacji w programie lekowym	Szacowany wpływ na koszty ponoszone przez NFZ	Czy zaproponowana zmiana jest uzasadniona klinicznie? Inne uwagi lub komentarz		
w dawkowaniu u pacjentów z zapaleniem stawów obwodowych	rozważyć stosowanie certolizumabu pegol lub etanerceptu lub ksekizumabu lub sekukinumabu łącznie z metotreksatem lub sulfasalazyną w skutecznych klinicznie i dobrze tolerowanych dawkach.	2) U pacjentów z zapaleniem stawów obwodowych należy rozważyć stosowanie certolizumabu pegol lub iksekizumabu lub sekukinumabu łącznie z metotreksatem lub sulfasalazyną w skutecznych klinicznie i dobrze tolerowanych dawkach.	<i>Wzrost liczby chorych leczonych etanerceptem w tych wskazaniach może wynieść około 8%.</i>	<i>Ze względu na małą liczbę chorych wpływ będzie niewielki.</i>	-		
			Prof. dr hab. n. med. Jerzy Świerkot Konsultant Wojewódzki w dziedzinie reumatologii				
			<i>Nieznaczne zwiększenie populacji – dotyczy chorych leczonych certolizumabem, u których dotychczasowe leczenie było nieskuteczne lub wystąpiły działania niepożądane.</i>	<i>Zgodnie z moją aktualną wiedzą koszty leczenia etanerceptem są niższe niż koszty certolizumab. Czyli jeżeli nawet zwiększy się grupa leczonych chorych to nie powinno mieć to istotnego wpływu na ogólne koszty leczenia.</i>	<i>Możliwość zastosowania drugiego leku hamującego TNF pomoże w personalizacji terapii i przyczyni się do zwiększenia liczby chorych, u których jest szansa na uzyskanie remisji choroby. W przyszłości może przyczynić się do obniżenia kosztów terapii (większa konkurencja).</i>		
			Dr hab. n. med. Joanna Makowska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie reumatologii				
			<i>Brak wpływu na wielkość populacji.</i>	<i>Brak wzrostu kosztów.</i>	<i>Tak, stosowanie leków biologicznych w połączeniu z klasycznymi LMPCh zwiększa skuteczność terapii, obniża ryzyko progresji zmian strukturalnych a co za tym idzie sprzyja utrzymaniu pacjenta na rynku pracy i obniżeniu kosztów ogólnych związanych z chorobą.</i>		

Skróty: ACR – American College of Rheumatology, EULAR – European League Against Rheumatism, IL-17 – interleukina 17, LMPCh – leki modyfikujące przebieg choroby, SpA – Spondyloartropatia, TNF – czynnik nekrozy nowotworów (ang. tumor necrosis factor inhibitor)

Tabela 8. Opinie ekspertów klinicznych odnoszące się do stosowania etanerceptu w obwodowej postaci SpA

Pytanie	Prof. dr hab. n. med. Brygida Kwiatkowska Konsultant Krajowy w dziedzinie reumatologii	Prof. dr hab. n. med. Jerzy Świerkot Konsultant Wojewódzki w dziedzinie reumatologii	Dr hab. n. med. Joanna Makowska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie reumatologii
Czy w Państwa opinii etanercept w obwodowej postaci SpA będzie stosowany (dawka, długość leczenia) tak samo jak w przypadku postaci osiowej (które jest wskazaniem zarejestrowanym)?	<i>Etanercept w obwodowej postaci SpA będzie stosowany w takiej samej dawce i czasie stosowania jak w przypadku postaci osiowej.</i>	<i>W mojej opinii etanercept w obwodowej postaci nRTG SpA będzie stosowany tak samo jak w przypadku postaci osiowej, jeżeli chodzi o dawkę i długość leczenia.</i>	<i>Tak, etanercept jest inhibitorem TNF, czyli należy do grupy leków skutecznych zarówno w ZZSK, jak i w postaci nieradiograficznej spondyloartropatii osiowej.*</i>
Jakie widzą Państwo problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji w leczeniu obwodowej postaci SpA?	<i>Nie widzę żadnych problemów.</i>	<i>Aktualnie jest zbyt mało opcji terapeutycznych w leczeniu obwodowej postaci nRTG SpA. Podobnie jak w typowej postaci osiowej nie wszyscy pacjenci odpowiadają dobrze na pierwszy stosowany lek biologiczny, w przypadku programu lekowego B.82 chodzi o certolizumab pegol. W takiej sytuacji w ramach obecnego programu lekowego nie można było stosować innego iTNF. Możliwość zastosowania kolejnego iTNF poszerzy możliwości terapeutyczne. Należy pamiętać, że przerwanie leku może nastąpić nie tylko z powodu braku skuteczności, ale także z powodu działań niepożądanych. Z doświadczeń w innych programach lekowych wiemy, że po nieskuteczności lub po wystąpieniu działań niepożądanych po jednym iTNF, może z zadowalającym efektem być zastosowany drugi lek blokujący TNF.</i>	<i>Nie widzę problemów.</i>
Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w leczeniu obwodowej postaci SpA?	<i>Wprowadzenie szybkiej ścieżki diagnostycznej dla tej grupy chorych.</i>	<ul style="list-style-type: none"> - szerszy dostęp do leków, które mają rejestracje w leczeniu SpA osiowych – leki biologiczne (iTNF, iL-17), a w przyszłości może iJAK; - w przyszłości umożliwienie leczenia nowoczesnymi lekami lekarzom reumatologom nie tylko w ramach istniejących ośrodków leczenia biologicznego, ale także w ramach poradni reumatologicznych. 	<i>Zwiększenie liczby dostępnych leków biologicznych.</i>
Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem etanerceptu w leczeniu obwodowej postaci SpA?	<i>Nie widzę żadnych problemów.</i>	<ul style="list-style-type: none"> - nie ma innych problemów niż stosowanie tego leku w pozostałych programach lekowych - tak jak w przypadku innych leków musi być prowadzona ocena skuteczności i działań niepożądanych, ale nie jest to problem tylko rutynowe postępowanie. 	<i>Nie widzę problemów.</i>

Pytanie	Prof. dr hab. n. med. Brygida Kwiatkowska Konsultant Krajowy w dziedzinie reumatologii	Prof. dr hab. n. med. Jerzy Świerkot Konsultant Wojewódzki w dziedzinie reumatologii	Dr hab. n. med. Joanna Makowska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie reumatologii
Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją etanerceptu w leczeniu obwodowej postaci SpA?	<i>Nie widzę żadnych możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania.</i>	<i>Nie widzę tu innych możliwości nadużyć niż te, które mogą być przy stosowaniu każdego innego leku biologicznego, czy csLMPCh.</i>	<i>Nie widzę zagrożeń.</i>
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania etanerceptu w obwodowej postaci SpA?	<i>Wczesne postaci SpA osiowej i ŁZS, które jeszcze nie spełniają wszystkich kryteriów diagnostycznych dla tych chorób.</i>	<i>- pacjenci, u których certolizumab okazał się nieskuteczny lub wystąpiły działania niepożądane -pacjenci z większym ryzykiem gruźlicy lub wirusowego zapalenia wątroby.</i>	<i>Leki z grupy anti-TNF są skuteczne w różnych manifestacjach klinicznych postaci obwodowej zarówno w zapaleniu stawów, zapaleniu przyczepów ścięgnistych, jak i zapalenia palców. Jako lek oddziałujący na liczne domeny kliniczne spondyloartropatii wskazane jest, aby był dostępny dla pacjentów ze spondyloartropatią obwodową.</i>
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania etanerceptu w obwodowej postaci SpA?	<i>Nie ma.</i>	<i>- jeżeli wcześniej stosowałyby już dwa iTNF i przerwano by ich stosowanie z powodu nieskuteczności terapii.</i>	<i>Tak, np. pacjenci z współistniejącą chorobą zapalną jelit.</i>

Skróty: TNF – czynnik nekrozy nowotworów (ang. tumor necrosis factor inhibitor), ZZSK – zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa

* Źródło: Rios Rodriguez, V., & Poddubny, D. (2016). Etanercept for the treatment of non-radiographic axial spondyloarthritis. Expert Review of Clinical Immunology, 12(5), 493-500. <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/1759720X20987700> (data dostępu: 27.07.2022 r.).

7. Dowody naukowe

Przeprowadzono wyszukiwanie w bazach medycznych: Medline via Pubmed, Embase via Ovid oraz Cochrane Library w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania produktów zawierających etanercept w leczeniu obwodowej postaci spondyloartropatii. Wyszukiwanie przeprowadzono 25 lipca 2022 r.

Wyszukiwania nie zawężano do konkretnego komparatora.

Podczas wyszukiwania wykorzystano strategie opisane w załączniku 12.4. Zastosowano kwerendy dotyczące ocenianej interwencji i populacji. Selekcji abstraktów dokonało trzech analityków. W przypadku niezgodności, wątpliwości rozstrzygano z udziałem czwartego analityka.

Na etapie selekcji badań do analizy włączano badania spełniające kryteria przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 9. Kryteria włączenia badań do analizy

PICOS	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
Populacja	Pacjenci z obwodową postacią spondyloartropatii (SpA). Nie włączano pacjentów z łuszczykowym zapaleniem stawów ani z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów ze względu na istnienie dedykowanych im osobnych programów lekowych.	Niezgodna ze wskazaną w kryteriach włączenia
Interwencja	Etanercept w podaniu podskórnym	Niespełniające kryteriów włączenia
Komparator	Nie zawężano	-
Punkty końcowe	Dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ocenianej interwencji w analizowanej populacji pacjentów	Dotyczące farmakokinetyki i farmakodynamiki
Typ badań	Przeglądy systematyczne z metaanalizą lub bez; randomizowane, kontrolowane badania kliniczne; badania nierandomizowane; badania jednoramienne; badania obserwacyjne. W pierwszej kolejności wyszukiwano przeglądów systematycznych.	Niespełniające kryteriów włączenia
Inne	Publikacje w języku angielskim lub polskim	Publikacje w innych językach niż wskazane w kryteriach włączenia

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 badania spełniające kryteria włączenia do analizy klinicznej niniejszego raportu:

- Dougados 2010, randomizowane, podwójnie zaślepienie, badanie kliniczne, oceniające skuteczność etanerceptu w porównaniu z placebo wśród 24 pacjentów z opornym na leczenie zapaleniem przyczepów piętowych (ang. heel enthesitis);
- Kruithof 2005, prospektywne badanie wśród 20 chorych ze spondyloartropatią, spełniających kryteria Europejskiej Grupy Badawczej Spondyloartropatii;
- Fiocco 2012, prospektywne badanie typu „open-label” wśród 27 dorosłych pacjentów ze spondyloartropatią, spełniających kryteria klasyfikacji ASAS dla obwodowych SpA.

Dodatkowo do analizy włączono publikację w formie abstraktu Pinto 2022, w której skróto opisano wyniki retrospektywnego badania obserwacyjnego przeprowadzonego m.in. wśród pacjentów z obwodową postacią spondyloartropatii.

Dougados 2010

Do badania Dougados 2010 włączono 24 dorosłych pacjentów z Francji, Niemiec i Holandii. Wśród nich 2/3 stanowili mężczyźni, a średnia wieku wszystkich pacjentów wyniosła 37,3 lat. 12 pacjentów randomizowano do grupy etanerceptu (podawanego przez wstrzyknięcie 50 mg leku raz w tygodniu przez 12 tygodni), a 12 do grupy placebo.

Kryteriami włączenia była spondyloartropatia wg kryteriów AMOR oraz potwierdzone za pomocą MRI, oporne na leczenie zapalenie przyczepów pięty.

Z badania wykluczano pacjentów, jeśli: otrzymali miejscowe wstrzyknięcie steroidów w ciągu 2 tygodni od badania przesiewowego; stosowali wcześniej jakiegokolwiek inhibitor TNF, w tym etanercept; ich dawka NLPZ

zmieniła się w ciągu 2 tygodni od oceny początkowej lub jeśli stosowane leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby zmieniły się w ciągu 4 tygodni przed rozpoczęciem leczenia. Pacjenci byli również wykluczeni, jeśli mieli istotne współistniejące zaburzenia zdrowotne, nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych lub przeciwwskazanie/wrażliwość na etanercept lub jego substancje pomocnicze.

Pierwszorzędownym punktem końcowym był znormalizowany przyrost pola pod krzywą (AUC) dla ogólnej aktywności pacjenta (PGA), mierzonej wizualną skalą VAS, pomiędzy randomizacją a 12. tygodniem leczenia. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały zmianę w stosunku do wartości wyjściowej dla PGA, ból pięty, zmianę wskaźnika WOMAC (Western Ontario i McMaster Universities) oraz poprawę wskaźników BASDAI i MASES.

Bezpieczeństwo i tolerancję oceniono przez częstość występowania i nasilenie zdarzeń niepożądanych (AE), jak również przedwczesne wycofanie się z badania. Badania fizykalne przeprowadzono na początku badania oraz w 2., 4., 8. i 12. tygodniu, wraz z monitorowaniem parametrów życiowych i wynikami testów laboratoryjnych.

W przypadku średniej znormalizowanej przyrostowej wartości AUC dla ogólnej aktywności choroby w ciągu 12 tygodni leczenia wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść etanerceptu. Istotną statystycznie poprawę odnotowano również w grupie etanerceptu w porównaniu z placebo dla drugorzędowych punktów końcowych: zmiany PGA w stosunku do wartości początkowej, bólu pięty oraz wskaźnika WOMAC. Natomiast nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą etanerceptu, a grupą placebo w wynikach mierzonych wskaźnikami BASDAI oraz MASES.

Tabela 10. Analiza kliniczna - wyniki badania Dougados 2010

Punkt końcowy	Okres obserwacji	ETA (±SD)	PLC (±SD)	Wartość p
Przyrost AUC dla ogólnej aktywności choroby	12 tyg.	-28,5 (±18,0)	-11,1 (±18,0)	0,029
Zmiana PGA w stosunku do wartości początkowej		-37,6 (±22,0)	-11,6 (±22,0)	0,007
Ból pięty		-36,7 (±24,0)	-10,5 (±24,0)	0,013
WOMAC		-23,2 (±16,0)	-7,8 (±16,0)	0,024
BASDAI		-19,83 (±20,8)	-4,64 (±20,8)	0,09
MASES		-0,55 (±1,6)	0,13 (±1,6)	0,296

Skróty: AUC – pole pod krzywą (ang. area under curve), BASDAI – wskaźnik Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity, PGA – ogólna aktywność pacjenta mierzona skalą wizualną, WOMAC – wskaźnik Western Ontario i McMaster Universities, MASES – zmodyfikowana skala aktywności ZZSK (modified Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score)

W ciągu 12 tygodni leczenia pięciu pacjentów wycofało się z badania (jeden pacjent w grupie etanerceptu z powodu ciężkiej infekcji, trzech pacjentów w grupie placebo z powodu braku skuteczności i jeden pacjent w grupie placebo z powodu niewłaściwego *compliance*).

W sumie 10 pacjentów w grupie etanerceptu i 6 pacjentów w grupie placebo doświadczyło co najmniej 1 zdarzenia niepożądanego uważanego za związane z leczeniem. Jedno ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiło u pacjenta leczonego etanerceptem (vs 0 w grupie PLC). Zakażenia (głównie górnych dróg oddechowych) zgłoszono u pięciu pacjentów w grupie etanerceptu i u jednego pacjenta w grupie placebo. Reakcje w miejscu wstrzyknięcia wystąpiły u trzech pacjentów w grupie etanerceptu.

Kruithof 2005

Badanie Kruithof 2005 to eksperymentalne, prospektywne badanie, którego celem była ocena efektywności etanerceptu w populacji pacjentów z różnymi rodzajami SpA (ZZSK, ŁZS i nieodróżnicowane SpA). Do badania trwającego 2 lata włączono 20 pacjentów, w tym 9 chorych ze spondyloartropatią nieodróżnicowaną (z zajęciem stawów obwodowych). Mediana wieku badanych chorych wynosiła 38 lat, a mediana trwania choroby – 10 lat. Pacjenci dwa razy w tygodniu otrzymywali 25 mg etanerceptu we wstrzyknięciu podskórnym.

Standardowe oceny kliniczne i oceny bezpieczeństwa przeprowadzono na początku badania, a następnie co 4 tygodnie do tygodnia 104. Globalne oceny kliniczne obejmowały: ocenę bólu przez pacjenta (wg wizualnej skali analogowej VAS), ogólną ocenę aktywności choroby przez pacjenta (VAS), ogólną ocenę aktywności choroby przez lekarza (VAS), szybkość sedimentacji erytrocytów (OB) i poziom białka C-reaktywnego (CRP). Aktywność choroby obwodowej mierzono za pomocą liczby obrzękniętych stawów, liczby bolesnych stawów, czasu trwania (w minutach) porannej sztywności w stawach obwodowych oraz oceny przez lekarza stanu

docelowego stawu kolanowego (VAS). Biopsje błony maziowej wykonano na początku badania, w 12. i 52. tygodniu metodą artroskopii igłowej stawu kolanowego. Podczas każdej wizyty przeprowadzono ocenę bezpieczeństwa, obejmującą samodzielne zgłaszanie przez pacjentów skutków ubocznych leczenia oraz rutynowe badania laboratoryjne.

Wyniki badania wskazują, że znaczną poprawę ogólnego stanu pacjentów oraz poprawę mierzoną markerami stanu zapalnego zaobserwowano już po 12 tygodniach leczenia, a poprawa ta utrzymywała się przez cały okres badania. Wg autorów badania odpowiedź na leczenie była podobna we wszystkich grupach z różnymi podtypami SpA.

Nastąpił znaczny spadek mediany obrzękniętych stawów (z 3 na początku badania do 0,5 w 12. tygodniu, $p<0,001$) oraz mediany bolesnych stawów (z 5 na początku badania do 1 w 12. tygodniu, $p<0,001$). Zaobserwowano również skrócenie czasu trwania sztywności porannej stawów obwodowych (z mediany 75 minut na początku badania do 12 minut w 12. tygodniu; $p<0,001$) oraz poprawę w ocenie przez lekarza docelowego/stawu kolanowego (od mediany 53,5 na początku badania do <10 w 12. tygodniu, $p<0,001$). Zapalenie błony maziowej stawu kolanowego było obecne u wszystkich pacjentów (20 stawów) na początku badania i zmniejszyło się do 12 stawów kolanowych w 12. tygodniu i do 6 stawów w 52. tygodniu. Również ogólny stopień nacieku komórek zapalnych błony maziowej uległ znacznemu zmniejszeniu w 12. tygodniu leczenia (z 2,0 do 0,5).

Podczas badania wystąpiły cztery poważne zdarzenia niepożądane, z których wszystkie uznano za niezwiązane z leczeniem (wycięcie wyrostka robaczkowego, planowa laparoskopowa histerektomia, planowa cholecystektomia oraz hospitalizacja z powodu ostrego bólu brzucha o nieznannej przyczynie, który ustąpił samoistnie). Pozostałe zdarzenia niepożądane obejmowały 79 epizodów infekcji, które uznano za łagodne (do umiarkowanych), i wg autorów badania, prawdopodobnie nie były związane z leczeniem. Żadne ze zdarzeń niepożądanych nie wymagało przerwania leczenia, a wszystkich 20 pacjentów ukończyło badanie.

Fiocco 2012

Badanie Fiocco 2012 to prospektywne badanie, które było kontynuacją randomizowanego badania klinicznego NCT00678782 (brak dostępnych wyników tego badania). Do badania Fiocco 2012 włączono 27 dorosłych pacjentów ze spondyloartropatią obwodową, którzy cierpieli na przewlekłe zapalenie stawów kolanowych i jednocześnie nie odnieśli poprawy z leczenia chirurgicznego czy farmakologicznego (wstrzyknięcia kortykosteroidów, LMPCh i/lub iTNF). Dopuszczalne było wcześniejsze leczenie etanerceptem. Średnia wieku włączonych pacjentów wynosiła 41,8 lat, a średnia czasu od zdiagnozowania choroby – 6,3 lata. Pacjentów poddano leczeniu etanerceptem (4 wstrzyknięcia 12,5 mg w staw kolanowy co 2 tygodnie przez okres 8 tygodni).

Pierwszorzędownym punktem końcowym był wynik ThompsonKnee Index (THOMP), zmodyfikowanego wskaźnika oceniającego bolesność i obrzęk kolan. Drugorzędowe punkty końcowe, oceniane na początku i na końcu badania, obejmowały: punktację wg wskaźnika stawu kolanowego (KJAI), który obejmował aktywność choroby, jak i zakres ruchliwości stawów, liczbę obrzękniętych i bolesnych stawów (ACR-SJC, ACR-TJC), poziomy białka C-reaktywnego w surowicy (CRP) oraz kwestionariusz oceny zdrowia (HAQ-DI). Dodatkowo leczenie oceniano za pomocą USG, rezonansu magnetycznego oraz biopsji błony maziowej.

Pod koniec badania, w porównaniu z wartością wyjściową, wskaźnik ogólnoustrojowej aktywności choroby CRP był znacząco obniżony ($p<0,001$). Pacjenci poddani wstrzyknięciom etanerceptu wykazywali istotną poprawę we wskaźnikach THOMP ($p<0,001$) i KJAI ($p<0,001$) oraz wyniku HAQ-DI ($p<0,01$). Nie odnotowano natomiast istotnej statystycznie różnicy pomiędzy wartością wyjściową w wynikach dotyczących liczby obrzękniętych i bolesnych stawów (ACR-SJC, ACR-TJC).

W porównaniu z wartościami wyjściowymi wyniki zarówno USG, jak i MRI na koniec rozszerzonego badania wykazały istotną statystycznie poprawę (odpowiednio $p<0,01$; $p<0,05$).

Podczas całego badania nie zgłoszono ciężkich oraz umiarkowanych działań niepożądanych ani zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem.

Pinto 2022 (abstrakt)

W badaniu Pinto 2022 porównano skuteczności i bezpieczeństwa oryginalnego (Enbrel) i biopodobnego (Benepali) leku zawierającego etanercept u pacjentów nieleczonych wcześniej biologicznym lekiem przeciwreumatycznym modyfikującym przebieg choroby (bDMARD). Oceny dokonano za pomocą wskaźnika utrzymywania się działania leku w trakcie 36-mies. okresu obserwacji.

W badaniu wykorzystano dane 1693 dorosłych pacjentów zebrane z Portugalskiego Rejestru Chorób Reumatycznych, u których zdiagnozowano reumatoidalne zapalenie stawów (864 pacjentów), łuszczykowe zapalenie stawów (335 pacjentów) oraz sponyloartropatię osiową i obwodową (494 pacjentów). Porównano aktywność choroby w punkcie początkowym i dane kontrolne po 6, 12, 18 i 24 miesiącach leczenia.

Odsetek osób w remisji lub niskiej aktywności choroby w każdej z podgrup w zależności od rodzaju choroby był podobny. Ogółem 535 (31,6%) pacjentów odstawiło etanercept (428 pacjentów stosujących Enbrel i 107 pacjentów stosujących Benepali). Główną przyczyną przerwania leczenia była nieskuteczność (57,8%).

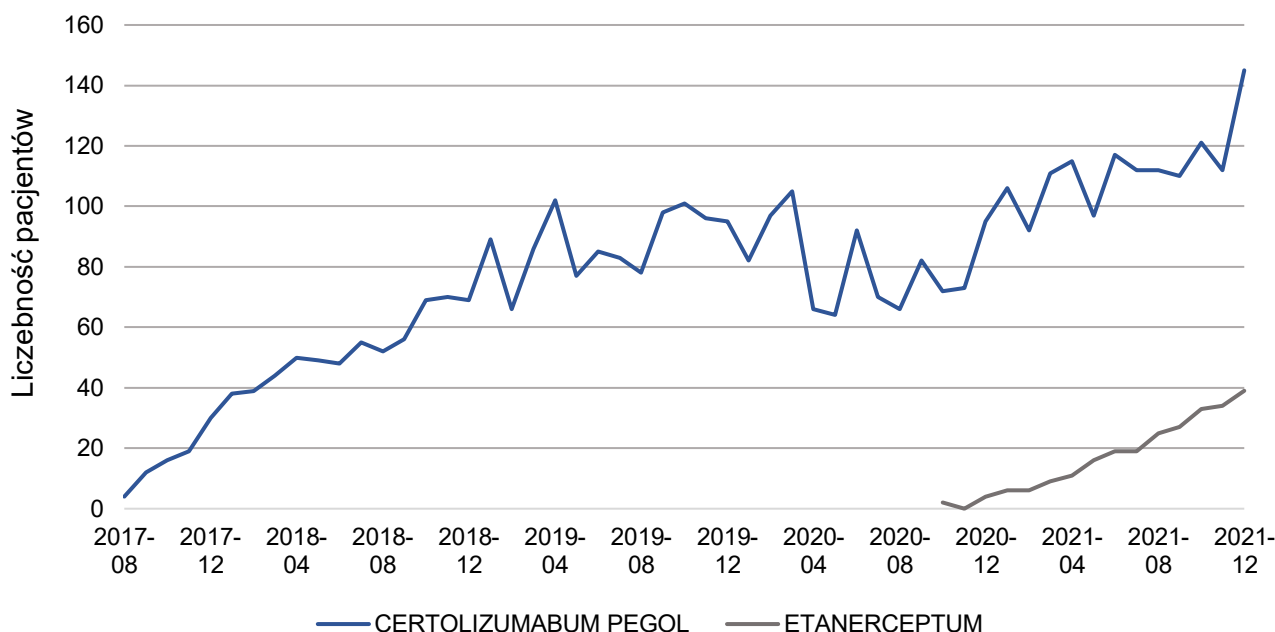
8. Wpływ na budżet płatnika

8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Według danych NFZ liczba pacjentów ogółem (unikalne numery PESEL) leczonych certolizumabem pegol oraz etanerceptem w ramach programu lekowego B.82 „Leczenie pacjentów z aktywną postacią spondyloartropatii (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10: M46.8)” wyniosła 38 w 2017 r., 110 w 2018 r., 196 w 2019 r., 259 w 2020 r. oraz 444 w roku 2021. W latach 2017-2021 w PL leczonych było 521 pacjentów ogółem, wydatki płatnika publicznego wyniosły 19,14 mln zł.³

Produkty lecznicze Taltz (iksekizumab) oraz Cosentyx (sekukinumab) w programie lekowych B.82 są dostępne od 1 lipca 2022 r.

Szczegóły przedstawiono w Tabeli 15 (Załącznik 12.3) i na wykresie poniżej.



Rycina 1. Liczebność populacji w programie lekowych B.82 w zależności od stosowanej substancji czynnej

8.2. Analiza wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy

Wpływ zaproponowanych zmian na liczebność oraz liczbę świadczeń został określony w oparciu o opinie ekspertów, uwzględniono również zapisy ChPL, wytyczne oraz dane NFZ. Przyjęto następujące założenia:

- decyzja obejmująca zmianę wejdzie w życie na początku 4 kwartału 2022 r. (analiza obejmuje okres IV kwartał 2022 r. – III kwartał 2023 r.),
- liczebność pacjentów wchodzących do PL wzrasta zgodnie z trendem liniowym,
- udziały etanerceptu w scenariuszu nowym wzrosną o 4% wśród pacjentów dotychczas leczonych i o 4% wśród pacjentów wchodzących do PL. Eksperti kliniczni wskazali wzrost udziałów etanerceptu w PL na poziomie 5-8%, w oszacowaniach przyjęto wariant maksymalny tj. 8% oraz założono, że zmiany w udziałach rozłożą się po połowie w populacji pacjentów leczonych w PL oraz w populacji nowo włączanej do PL.

³ Jednostki rozliczone.

W tabeli poniżej zebrano dane wejściowe oraz założenia wykorzystane w oszacowaniach.

Tabela 11. Dane wejściowe

Parament	Wartość		Źródło/Komentarz
	Scenariusz istniejący	Scenariusz nowy	
Substancje czynne			
Koszt za mg substancji [zł/mg]	Certolizumab pegol	■	W obliczeniach wykorzystano rozliczoną wartość średnią za 1 mg odnotowaną za grudzień 2021 r. Dane z bazy SWIAD.
	Etanercept	■	
	Iksekizumab	■	
	Sekukinumab	■	
Wielkość dawki* 4 tyg./mies. [mg]	Certolizumab pegol	Dawka nasycająca: 1200 Dawka podtrzymująca: 400	Dawkowanie zgodne z ChPL Cimzia: – Dawka nasycająca: 400 mg (podana jako 2 podskórne wstrzyknięcia po 200 mg każde) w tygodniach 0., 2. i 4. – Dawka podtrzymująca: 200 mg co 2 tygodnie lub 400 mg co 4 tygodnie. Po co najmniej roku leczenia produktem Cimzia u pacjentów z utrzymującą się remisją można rozważyć obniżenie dawki podtrzymującej do 200 mg co cztery tygodnie.
	Etanercept	200	Dawkowanie zgodne z ChPL Enbrel oraz Erlezi: dwa razy w tygodniu 25 mg lub 50 mg raz w tygodniu.
	Iksekizumab	Dawka początkowa: 160 Dawka podtrzymująca: 80	Dawkowanie zgodne z ChPL Taltz: Zalecana dawka to 160 mg (dwa wstrzyknięcia po 80 mg) we wstrzyknięciach podskórnych w tygodniu 0, a następnie 80 mg co 4 tygodnie.
	Sekukinumab	Dawka początkowa 0-4 tyg.: 150 Dawka podtrzymująca: 150	Dawkowanie zgodne z ChPL Cosentyx: Zalecana dawka wynosi 150 mg we wstrzyknięciu podskórnym i podawana jest ona początkowo w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4., a następnie stosuje się comiesięczne dawki podtrzymujące.
Koszt leczenia – dawka początkowa [PLN]	Certolizumab pegol	■	ChPL Cimzia; Koszt za 1 mg dane z bazy SWIAD.
	Etanercept	-	Brak dawki początkowej.
	Iksekizumab	■	ChPL Enbrel i Erlezi; Koszt za 1 mg dane z bazy SWIAD.
	Sekukinumab	■	ChPL Taltz; Koszt za 1 mg dane z bazy SWIAD.
Koszt 4 tyg. leczenia – dawka podtrzymująca [PLN]	Certolizumab pegol	■	ChPL Cimzia; Koszt za 1 mg dane SWIAD.
	Etanercept	■	ChPL Enbrel i Erlezi; Koszt za 1 mg dane z bazy SWIAD.
	Iksekizumab	■	ChPL Taltz; Koszt za 1 mg dane z bazy SWIAD.
	Sekukinumab	■	ChPL Cosentyx; Koszt za 1 mg dane z bazy SWIAD. W ramach uproszczenia przyjęto 1 miesiąc jest równy 4 tygodnie.
Populacja			
Liczebność populacji – wchodząca do programu w skali roku	Ogółem	246	Liczebność populacji za okres IV kwartał 2022 r. – III kwartał 2023 r. uzyskana w oparciu regresję liniową dopasowaną do liczby pacjentów rozpoczynających leczenie w programie lekowym za okres III kwartał 2017 r. – IV kwartał 2021 r.

Parament		Wartość		Źródło/Komentarz
		Scenariusz istniejący	Scenariusz nowy	
	Certolizumab pegol	74	70	<p>Udziały w rynku scenariusz istniejący:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 30% CER, - 35% ETA, - 17,5% IKS, - 17,5% SEK. <p>Komentarz: Zgodnie z danymi NFZ za 3 i 4 kwartał 2021 r. udziały CER w populacji wchodzącej do PL wyniosły odpowiednio 65% i 68%, pozostałe udziały miał ETA tj. 35% oraz 32%. Z uwagi na wprowadzenie dwóch nowych substancji, założono arbitralnie, że przejmą one po 17,5% udziałów od CER, udziały w scenariuszu istniejącym ETA pozostaną na obecnym poziomie tj. 35%.</p> <p>Scenariusz nowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 28% CER, - 39% ETA, - 26% IKS, - 16% SEK. <p>Założono, że w wyniku rozpoczęcia refundacji w obwodowej SpA substancji czynnej etanercept jej udział w populacji pacjentów wchodzących do PL wzrośnie o 4%. Eksperci kliniczni wskazali wzrost udziałów etanerceptu w PL na poziomie 5-8%, w oszacowaniach przyjęto wariant maksymalny tj. 8% oraz założono, że zmiany w udziałach rozłożą się po połowie w populacji pacjentów leczonych w PL oraz w populacji nowo włączanej do PL.</p>
	Etanercept	86	96	
	Iksekizumab	43	40	
	Sekukinumab	43	40	
Liczebność populacji – kontynuująca leczenie w skali roku	Ogółem	597		<p>Liczebność populacji za okres IV kwartał 2022 r. – III kwartał 2023 r. uzyskana w oparciu o dodanie pacjentów, którzy weszli do PL w okresie I-III kwartał 2022 r. tj. 153 do liczebności pacjentów w PL w 2021 r. tj. 444.</p> <p>Liczebności pacjentów za I-III kwartał 2022 r. uzyskano w oparciu o regresję liniową dopasowaną do liczby pacjentów rozpoczynających leczenie w programie lekowym za okres III kwartał 2017 r. – IV kwartał 2021 r.</p> <p>Założono, że żaden pacjent nie jest wyłączany z PL. Zgodnie z obecnymi zapisami PL – nie ma kryterium czasowego leczenia.</p>
	Certolizumab pegol	399	383	<p>Scenariusz istniejący: Założono, że pacjenci kontynuujący leczenie go nie zmieniają, co jest związane z pewnymi ograniczeniami. Zgodnie z danymi z Bazy SWIAD zmianę leczenia CER na ETA odnotowano jednak u 37 pacjentów (ok. 10% pacjentów stosujących CER) od początku refundacji ETA w PL.</p> <p>Wyznaczając liczebności pacjentów postąpiono w sposób analogiczny jak w przypadku oszacowań dot. liczebności pacjentów ogółem.</p> <p>Scenariusz nowy:</p> <p>Założono, że nastąpi 4% przejęcie udziałów przez ETA w populacji z obwodową SpA kontynuującą leczenie. Eksperci kliniczni wskazali wzrost udziałów etanerceptu w PL na poziomie 5-8%, w oszacowaniach przyjęto wariant maksymalny tj. 8% oraz założono, że zmiany w udziałach rozłożą się po połowie w populacji pacjentów leczonych w PL oraz w populacji nowo włączanej do PL.</p> <p>Przyjęto, że ETA będzie przejmował udziały od certolizumabu pegol w oparciu o opinię eksperta.</p>
	Etanercept	144	160	
	Iksekizumab	27	27	
	Sekukinumab	27	27	

* Przyjęto dawkowanie zgodnie ChPL w oparciu o publikację UpToDate 2022 oraz opinie ekspertów klinicznych.

W przypadku rozszerzenia wskazań refundowanych i umożliwienia leczenia etanerceptem pacjentów z postacią obwodową SpA, wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy NFZ wskazują na [REDACTED] wydatków całkowitych na leki w programie lekowych o blisko [REDACTED]

Zgodnie z danymi za styczeń 2022 r. koszt 4-tygodniowej terapii podtrzymującej substancją czynną etanercept w SpA wynoszący [REDACTED] spośród kosztów leków dostępnych w programie lekowym. Koszty leczenia podtrzymującego pozostałymi substancjami czynnymi wynoszą: [REDACTED]

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12. Wyniki analizy wpływu na budżet

Wariant	Kategoria Kosztów	Scenariusz istniejący	Scenariusz nowy	Koszty inkrementalne
Wariant uwzględniający wzrost populacji w programie – 8% (max. opinia eksperta)	Koszty etanerceptu [mln PLN]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Pozostałe koszty leków [mln PLN]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Koszty całkowite leków [mln PLN]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Wśród głównych ograniczeń należy wskazać:

- brak modelowania dynamicznego włączania i wyłączenia pacjentów do programu lekowego,
- przyjęcie, że wszyscy pacjenci będą stosować leczenie przez pełen rok,
- oszacowania przeprowadzono przy wykorzystaniu danych kosztowych za grudzień 2021 r. Należy zaznaczyć, że koszt ponoszony na refundację etanerceptu przez płatnika publicznego nadal wykazuje tendencję spadkową. Zgodnie z najbardziej aktualnym komunikatem DGL⁴ opublikowanym w lipcu bieżącego roku, średnia cena ETA w maju 2022 r. wyniosła ok. 3,92 zł/mg i jest około [REDACTED] niż wykorzystana w niniejszych oszacowaniach,
- brak uwzględnienia kosztów świadczeń tj. diagnostyki, wizyt ambulatoryjnych i hospitalizacji. Ze względu na ograniczenia czasowe oraz fakt, iż koszty leków stanowią główną składową kosztów realizacji (93% w 2021 r.) programu lekowego, w oszacowaniach wpływu na budżet nie uwzględniono pozostałych kosztów.

Powyższe ograniczenia wpływają na niepewność przeprowadzonych oszacowań.

⁴ NFZ. Komunikat DGL Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do maja 2022 r. Data opublikowania: 28.07.2022 r. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosc/aktualnosc-centrali/komunikat-dgl,8240.html> (dostęp: 02.08.2022 r.).

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania etanerceptu we wskazaniu: spondyloartropatia obwodowa przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 26-27.07.2022 r., przy zastosowaniu słów kluczowych: etanercept Erelzi, Enbrel. W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono dokumentów opisujących rekomendacje refundacyjne we wnioskowanym wskazaniu jakim jest obwodowa postać spondyloartropatii (pSpA).

10. Podsumowanie

Przedmiot zlecenia

Na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r., o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.), pismem znak: PLR.4504.671.2022.RB (data wpływu do AOTMiT 6.07.2022 r.), Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zlecenie dotyczące przygotowania opinii oceniającej zasadność wprowadzenia zmian w programie lekowym B.82 „Leczenie pacjentów z aktywną postacią spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10: M46.8)”.

Do zmian proponowanych w programie lekowym B.82 należy umożliwienie stosowania produktów zawierających etanercept pacjentom z obwodową postacią spondyloartropatii (SpA). Wg dotychczasowych zapisów PL B.82, etanercept był refundowany jedynie pacjentom z osiową postacią tej choroby.

Na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2022 r., poz. 463 z późn. zm.), w związku z art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r., o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.), Minister Zdrowia zlecił również AOTMiT ocenę zasadności objęcia refundacją ze środków publicznych leków zawierających substancję czynną etanercept, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. do stosowania w obwodowej postaci SpA w ramach programu lekowego B.82.

Zgodnie z zapisami programu lekowego B.82 substancje czynne obecnie refundowane w postaci obwodowej SpA to certolizumab pegol (Cimzia), iksekizumab (Taltz) oraz sekukinumab (Cosentyx). Wymienione produkty lecznicze są zarejestrowane w leczeniu postaci osiowej, jednak nie w postaci obwodowej spondyloartropatii, zatem obecnie analizowane zmiany stanowią niejako ujednoczenie kryteriów kwalifikacji do programu lekowego i umożliwienie stosowania kolejnego leku biologicznego w ramach wskazania off-label.

Ocena kliniczna

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania dowodów naukowych w bazach medycznych odnaleziono trzy badania spełniające kryteria włączenia do analizy klinicznej niniejszego raportu (Dougados 2010, Kruithof 2005 i Fiocco 2012).

Wyniki randomizowanego badania Dougados 2010, oceniającego skuteczność etanerceptu wśród 24 pacjentów z opornym na leczenie zapaleniem przyczepów piętowych, wykazały istotną statystycznie różnicę na korzyść etanerceptu w porównaniu z PLC odnośnie pierwszorzędnego punktu końcowego, jakim był znormalizowany przyrost pola pod krzywą (AUC) dla ogólnej aktywności pacjenta (PGA), mierzonej wizualną skalą VAS, pomiędzy randomizacją a 12. tygodniem leczenia. Istotną statystycznie różnicę na korzyść etanerceptu odnotowano również w przypadku drugorzędowych punktów końcowych: zmiany PGA w stosunku do wartości początkowej; bólu pięty oraz wskaźnika WOMAC. Natomiast nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą etanerceptu, a grupą placebo w wynikach mierzonych MRI.

W ciągu 12 tygodni leczenia pięciu pacjentów wycofało się z badania (1 leczony ETA i 5 stosujących PLC). W sumie 10 pacjentów w grupie etanerceptu i 6 pacjentów w grupie placebo doświadczyło co najmniej 1 zdarzenia niepożądanego uważanego za związane z leczeniem. Jedno ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiło u pacjenta leczonego etanerceptem (vs 0 w grupie PLC).

Wyniki jednoramiennego badania Kruithof 2005, którego celem była ocena efektywności etanerceptu w populacji 20 pacjentów z różnymi rodzajami SpA, wskazują, że znaczną poprawę ogólnego stanu pacjentów oraz poprawę mierzoną markerami stanu zapalnego zaobserwowano już po 12 tygodniach leczenia ETA, a poprawa ta utrzymywała się przez cały okres badania. Wg autorów badania odpowiedź na leczenie była podobna we wszystkich grupach z różnymi podtypami SpA, w tym z jej obwodową postacią. Podczas badania wystąpiły cztery poważne zdarzenia niepożądane, z których wszystkie uznano za niezwiązane z leczeniem.

Również w prospektywnym badaniu Fiocco 2012 u 27 pacjentów poddanych wstrzyknięciom etanerceptu odnotowano istotną statystycznie poprawę wskaźników THOMP i KJAI oraz wyniku kwestionariusza HAQ-DI. Nie odnotowano natomiast istotnej statystycznie różnicy pomiędzy wartością w wynikach dotyczących liczby obrzękniętych i bolesnych stawów. Podczas całego badania nie zgłoszono ciężkich oraz umiarkowanych działań niepożądanych ani zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem.

Wytyczne kliniczne

W wyniku przeprowadzonego przeglądu odnaleziono 7 rekomendacji: polskie zalecenia PTR 2022, międzynarodowe wytyczne UpToDate 2022, francuskie (SFR 2022), europejskie (EULAR 2020), amerykańskie (ACR 2019), hiszpańskie (SER 2018) oraz brytyjskie (NICE 2017).

Wytyczne UpToDate 2022 oraz EULAR 2020 odnoszą się do pacjentów z obwodową spondyloartropatią i niewystarczającą odpowiedzią na leczenie NLPZ oraz GKS (dostawowymi i doustnymi). Zalecają one stosowanie nie biologicznych DMARD (sulfasalazyna, metotreksat, leflunomid), a następnie włączenie biologicznych DMARD w tym także iTNF (etanercept, adalimumab i golimumab).

Wytyczne NICE 2017 dotyczą ogólnie diagnostyki i leczenia spondyloartropatii u pacjentów powyżej 16 roku życia, a zalecenia odnoszące się do etanerceptu obejmują pacjentów z aktywną lub progresywną postacią łuszczykowego zapalenia skóry u dorosłych z zapaleniem stawów obwodowych. Pozostałe wytyczne nie odnoszą się do spondyloartropatii obwodowej.

Do dnia zakończenia prac nad raportem nie opublikowano odrębnych wytycznych dotyczących obwodowej postaci tego schorzenia.

Rekomendacje refundacyjne

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono dokumentów opisujących rekomendacje refundacyjne we wnioskowanym wskazaniu jakim jest leczenie obwodowej postaci spondyloartropatii (pSpA).

Opinie ekspertów

W ramach prac nad raportem otrzymano trzy opinie od ekspertów klinicznych. W opinii wszystkich ankietowanych ekspertów proponowane zmiany w programie lekowym B.82 są uzasadnione klinicznie i nie będą miały dużego wpływu na populację pacjentów leczonych w ramach tego programu (wg prognoz populacja wzrośnie od 5% do 8%) oraz na koszty ponoszone przez płatnika publicznego. Ekspersi zwracali także uwagę, że stosowanie etanerceptu w postaci obwodowej SpA jest zgodne ze stanowiskami ekspertów międzynarodowych i poszerzy możliwości terapeutyczne w ramach tej choroby.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Oszacowany koszt 4-tygodni leczenia podtrzymującego substancją czynną etanercept w SpA wynoszący [REDAKTOWANE] spośród leków dostępnych w programie lekowym. Koszty leczenia podtrzymującego pozostałymi substancjami czynnymi wynoszą: [REDAKTOWANE].

W przypadku rozszerzenia wskazań refundowanych i umożliwienia leczenia etanerceptem pacjentów z postacią obwodową SpA, wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy NFZ wskazują na [REDAKTOWANE] wydatków całkowitych na leki w programie lekowych o blisko [REDAKTOWANE].

Wśród głównych ograniczeń należy wskazać:

- brak modelowania dynamicznego włączania i wyłączenia pacjentów do programu lekowego,
- przyjęcie, że wszyscy pacjenci będą stosować leczenie przez pełen rok,
- oszacowania przeprowadzono przy wykorzystaniu danych kosztowych za grudzień 2021 r. Należy zaznaczyć, że koszt ponoszony na refundację etanerceptu przez płatnika publicznego nadal wykazuje tendencję spadkową. Zgodnie z najbardziej aktualnym komunikatem DGL z lipca 2022 r., średnia cena ETA w maju 2022 r. wyniosła 3,92 zł/mg i jest około [REDAKTOWANE] niż wykorzystana w niniejszych oszacowaniach,
- brak uwzględnienia kosztów świadczeń tj. diagnostyki, wizyt ambulatoryjnych i hospitalizacji. Ze względu na ograniczenia czasowe oraz fakt, iż koszty leków stanowią główną składową kosztów realizacji (93% w 2021 r.) programu lekowego, w oszacowaniach wpływu na budżet nie uwzględniono pozostałych kosztów.

Powyższe ograniczenia wpływają na niepewność przeprowadzonych oszacowań.

11. Źródła

Wytyczne kliniczne i rekomendacje refundacyjne	
ACR 2019	Ward MM, Deodhar A, Gensler LS, Dubreuil M, Yu D, Khan MA, Haroon N, Borenstein D, Wang R, Biehl A, Fang MA, Louie G, Majithia V, Ng B, Bigham R, Pianin M, Shah AA, Sullivan N, Turgunbaev M, Oristaglio J, Turner A, Maksymowych WP, Caplan L. 2019 Update of the American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. <i>Arthritis Rheumatol</i> . 2019 Oct;71(10):1599-1613. doi: 10.1002/art.41042. Epub 2019 Aug 22. PMID: 31436036; PMCID: PMC6764882. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31436026/ [data dostępu: 26.07.2022r.]
EULAR 2020	Carron P, De Craemer AS, Van den Bosch F. Peripheral spondyloarthritis: a neglected entity-state of the art. <i>RMD Open</i> . 2020 May;6(1):e001136. doi: 10.1136/rmdopen-2019-001136. PMID: 32385142; PMCID: PMC7299516. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32385142/ [data dostępu: 26.07.2022r.]
NICE 2017	NICE: Spondyloarthritis in over 16s: diagnosis and management, https://www.nice.org.uk/guidance/ng65/resources/spondyloarthritis-in-over-16s-diagnosis-and-management-pdf-1837575441349 [data dostępu: 26.07.2022r.]
PRT 2022	Marcin Stajszczyk, Raport „Osiove spondyloartropatie w Polsce. Wczesna diagnoza, dostępność do innowacyjnych terapii oraz personalizacja leczenia kluczem do osiągnięcia sukcesu populacyjnego.”, Warszawa 2022 https://reumatologia.ptr.net.pl/files/raport osiove spondyloartropatie w polsce ptr hcs warszawa 2022.pdf [data dostępu: 26.07.2022 r.]
SER 2018	Gratacós J, Díaz Del Campo Fontecha P, Fernández-Carballido C, Juanola Roura X, Linares Ferrando LF, de Miguel Mendieta E, Muñoz Fernández S, Rosales-Alexander JL, Zarco Montejó P, Guerra Rodríguez M, Navarro Compán V. Recommendations by the Spanish Society of Rheumatology on the Use of Biological Therapies in Axial Spondyloarthritis. <i>Reumatol Clin (Engl Ed)</i> . 2018 Nov-Dec;14(6):320-333. English, Spanish. doi: 10.1016/j.reuma.2017.08.008. Epub 2017 Oct 16. PMID: 29050839. https://www.reumatologiaclinica.org/es-linkresolver-recomendaciones-sociedad-espanola-reumatologia-sobre-S1699258X17302322 [data dostępu: 26.07.2022 r.]
SFR 2022	Wendling D, Hecquet S, Fogel O, Letarouilly JG, Verhoeven F, Pham T, Prati C, Molto A, Goupille P, Dernis E, Saraux A, Ruysen-Witrand A, Lukas C, Miceli-Richard C, Hudry C, Richette P, Breban M, Gossec L, Dougados M, Claudepierre P. 2022 French Society for Rheumatology (SFR) recommendations on the everyday management of patients with spondyloarthritis, including psoriatic arthritis. <i>Joint Bone Spine</i> . 2022 May;89(3):105344. doi: 10.1016/j.jbspin.2022.105344. Epub 2022 Jan 14. Erratum in: <i>Joint Bone Spine</i> . 2022 Jul 1;89(5):105428. PMID: 35038574. https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1297319X22000033?via%3Dihub [data dostępu: 26.07.2022r.]
UpToDate 2022	David T Yu, MD, Astrid van Tubergen, MD, PhD; Treatment of peripheral spondyloarthritis. Literature review current through: Jun 2022. This topic last updated: Mar 17, 2022 [data dostępu: 26.07.2022r.]
Badania pierwotne	
Dougados 2010	Dougados M, Combe B, Braun J, Landewé R, Sibilia J, Cantagrel A, Feydy A, van der Heijde D, Leblanc V, Logeart I. A randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled trial of etanercept in adults with refractory heel enthesitis in spondyloarthritis: the HEEL trial. <i>Ann Rheum Dis</i> . 2010 Aug;69(8):1430-5. doi: 10.1136/ard.2009.121533. Epub 2010 May 28. PMID: 20511606. https://ard.bmj.com/content/69/8/1430.long [data dostępu:27.08.2022r.]
Fiocco 2012	Fiocco U, Sfriso P, Oliviero F, Lunardi F, Calabrese F, Scagliori E, Cozzi L, Di Maggio A, Nardacchione R, Molena B, Felicetti M, Gazzola K, Stramare R, Rubaltelli L, Accordi B, Costa L, Roux-Lombard P, Punzi L, Dayer JM. Blockade of intra-articular TNF in peripheral spondyloarthritis: its relevance to clinical scores, quantitative imaging and synovial fluid and synovial tissue biomarkers. <i>Joint Bone Spine</i> . 2013 Mar;80(2):165-70. doi: 10.1016/j.jbspin.2012.06.016. Epub 2012 Aug 3. PMID: 22867975. https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1297319X12001637?via%3Dihub [data dostępu: 27.07.2022r.]
Kruithof 2005	Kruithof E, De Rycke L, Roth J, Mielants H, Van den Bosch F, De Keyser F, Veys EM, Baeten D. Immunomodulatory effects of etanercept on peripheral joint synovitis in the spondylarthropathies. <i>Arthritis Rheum</i> . 2005 Dec;52(12):3898-909. doi: 10.1002/art.21426. PMID: 16329106. https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/art.21426 [data dostępu: 27.07.2022r.]
Pinto 2022	Pinto AS, Cunha MM, Pinheiro F, Bernardes M, Assunção H, Martins-Martinho J, Tenazinha C, Monteiro AM, Silva S, Martins FR, Silva L, Couto M, Faria M, Araújo F, Fontes T, Santos-Faria D, Tavares-Costa J. Effectiveness and safety of original and biosimilar etanercept (Enbrel® vs Benepali®) in bDMARD-naïve patients in a real-world cohort of Portugal. <i>ARP Rheumatol</i> . 2022 Apr-Jun;1(2):109-116. English. PMID: 35810368. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35810368/ [data dostępu:27.07.2022r.]

Pozostałe publikacje	
AWA Cimzia 2016	AOTMiT. Wniosek o objęcie refundacją leku Cimzia (certolizumab) w ramach programu lekowego: Leczenie certolizumabem pegol pacjentów z ciężką, aktywną postacią spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10 M46.8). Analiza weryfikacyjna. Nr: OT.4351.13.2016 Data ukończenia: 11 sierpnia 2016 r. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/094/AWA/094_AWA_OT_4351_13_Cimzia_nr-axSpA_2016.08.11.pdf (data dostępu: 27.07.2022 r.)
AWA Cosentyx 2021	AOTMiT. Wniosek o objęcie refundacją leku Cosentyx (sekukinumab) w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z aktywną postacią spondyloartropatii (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10 M46.8)” Analiza weryfikacyjna Nr: OT.4231.33.2021. Data ukończenia: 29 lipca 2021 r. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/097/AWA/97_AWA_4231.33.3021_Cosentyx_2021.07.29_REOPTR.pdf (data dostępu: 27.07.2022 r.)
AWA Taltz 2021	AOTMiT. Wniosek o objęcie refundacją leku Taltz (iksekizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z aktywną postacią spondyloartropatii (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10 M46.8)” Analiza weryfikacyjna. Nr: OT.4231.38.2021. Data ukończenia: 4.11.2021 r. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/119/AWA/119_AWA_4231.38.2021_Taltz_2021.11.04_REOPTR.pdf (data dostępu: 27.07.2022 r.)
ChPL Cimzia	Charakterystyka Produktu Leczniczego Cimzia(ostatnia aktualizacja 20.07.2022r.) https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cimzia-epar-product-information_pl.pdf (dostęp: 1.08.2022 r.)
ChPL Cosentyx	Charakterystyka Produktu Leczniczego Cosentyx (ostatnia aktualizacja 24.06.2022r.) https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cosentyx-epar-product-information_pl.pdf (dostęp: 1.08.2022 r.)
ChPL Enbrel	Charakterystyka Produktu Leczniczego Enbrel (ostatnia aktualizacja 16.06.2022r.) https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/enbrel-epar-product-information_pl.pdf (dostęp: 1.08.2022 r.)
ChPL Erelzi	Charakterystyka Produktu Leczniczego Erelzi (ostatnia aktualizacja 21.04.2022r.) https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/erelzi-epar-product-information_pl.pdf (dostęp: 1.08.2022 r.)
ChPL Taltz	Charakterystyka Produktu Leczniczego Taltz (ostatnia aktualizacja 9.02.2022r.) https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/taltz-epar-product-information_pl.pdf (dostęp: 1.08.2022 r.)
Komunikat DGL lipiec 2022	NFZ. Komunikat DGL Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do maja 2022 r. Data opublikowania: 28.07.2022 r. https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centralni/komunikat-dgl-8240.html (dostęp: 02.08.2022 r.)

12. Załączniki

12.1. Załącznik 1 – projekt programu lekowego B.82

Tabela 13. Nowy projekt programu lekowego B.82 LECZENIE PACJENTÓW Z AKTYWNĄ POSTACIĄ SPONDYLOARTROPATII (SpA) BEZ ZMIAN RADIOGRAFICZNYCH CHARAKTERYSTYCZNYCH DLA ZZSK (ICD-10: M46.8)

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>1. Kryteria kwalifikacji</p> <p>1.1. Podczas pierwszej kwalifikacji do programu oraz gdy jest to wskazane w opisie programu, udział pacjenta w programie wymaga uzyskania akceptacji za pośrednictwem aplikacji SMPT przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. Do czasu aktualizacji aplikacji SMPT, dopuszcza się udział pacjenta w programie na podstawie akceptacji Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, uzyskanej w inny sposób niż za pośrednictwem aplikacji SMPT. Ponadto, gdy jest to zaznaczone w opisie programu, udział pacjenta może wymagać uzyskania indywidualnej zgody Zespołu, o którym mowa powyżej.</p> <p>1.2. Do programu kwalifikuje się pacjentów:</p> <p>1.2.1. z przewlekłym bólem krzyża trwającym > 3 miesięcy i pojawieniem się objawów przed 45 r.ż., z obecnym zapaleniem stawów krzyżowo-biodrowych w badaniu rezonansu magnetycznego (MR) bez klasycznych zmian radiograficznych w stawach krzyżowo-biodrowych obserwowanych na zdjęciach RTG lub obecnym antygenem HLA B27 z ustalonym rozpoznaniem spondyloartropatii osiowej oraz pacjentów z</p>	<p>1. Dawkowanie</p> <p>1) Certolizumab pegol, etanercept, iksekizumab i sekukinumab należy podawać zgodnie z dawkowaniem określonym w aktualnej na dzień wydania decyzji Charakterystyce Produktu Leczniczego z uwzględnieniem rekomendacji EULAR/ASAS, w tym możliwości zmniejszenia dawki leku lub wydłużenia odstępu pomiędzy kolejnymi dawkami u pacjentów, u których uzyskano cel terapii.</p> <p>2) U pacjentów z zapaleniem stawów obwodowych należy rozważyć stosowanie certolizumabu pegol lub etanerceptu lub iksekizumabu lub sekukinumabu łącznie z metotreksatem lub sulfasalazyną w skutecznych klinicznie i dobrze tolerowanych dawkach.</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji</p> <p>1) oznaczenie antygenu HLA B27 kiedykolwiek w przeszłości;</p> <p>2) morfologia krwi;</p> <p>3) płytki krwi (PLT);</p> <p>4) odczyn Biernackiego (OB);</p> <p>5) aminotransferaza asparaginianowa (AspAT);</p> <p>6) aminotransferaza alaninowa (AlAT);</p> <p>7) stężenie kreatyniny w surowicy;</p> <p>8) stężenie białka C-reaktywnego (CRP);</p> <p>9) badanie ogólne moczu (do decyzji lekarza);</p> <p>10) próba tuberkulinowa lub test Quantiferon;</p> <p>11) obecność antygenu HBs;</p> <p>12) przeciwciała anti-HCV;</p>

<p>zapaleniem stawów obwodowych lub przyczepów ścięgniastych z rozpoznaniem spondyloartropatii obwodowej na podstawie kryteriów klasyfikacyjnych SpA wg ASAS</p> <p>oraz</p> <p>z aktywną i ciężką postacią choroby, która musi być udokumentowana dwukrotnie w odstępie przynajmniej 4 tygodni, przy braku zmian leczenia w tym okresie:</p> <ol style="list-style-type: none">1) przy dominujących objawach ze strony kręgosłupa (postać osiowa) mimo stosowania co najmniej dwóch niesteroidowych leków przeciwzapalnych stosowanych kolejno przez co najmniej 4 tygodnie każdy (podawanych w różnym czasie) w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez pacjenta dawce;2) przy dominujących objawach ze strony stawów obwodowych (postać obwodowa) pomimo leczenia dwoma syntetycznymi, konwencjonalnymi lekami modyfikującymi postęp choroby:<ol style="list-style-type: none">a) sulfasalazyna w dawce 2-3g/dobę lub maksymalnej tolerowanej,b) metotreksat w dawce 25mg/tydzień lub maksymalnej tolerowanej;przez okres minimum 3 miesiące każdym lub po niepowodzeniu leczenia co najmniej jednym wstrzyknięciem dostawowym glikokortykosteroidów;3) przy zapaleniu ścięgien (postać obwodowa) pomimo stosowania co najmniej dwóch niesteroidowych leków przeciwzapalnych kolejno przez co najmniej 4 tygodnie każdy (podawanych w różnym czasie) w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez pacjenta dawce lub co najmniej jednokrotnego miejscowego podania glikokortykosteroidów <p>lub</p> <p>1.2.2. z ustalonym rozpoznaniem spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiograficznych, wcześniej leczonych biologicznie w programie „Leczenie pacjentów z aktywną postacią spondyloartropatii (SpA) bez</p>		<ol style="list-style-type: none">13) obecność antygenu wirusa HIV (HIV Ag/Ab Combo);14) RTG klatki piersiowej z opisem (maksymalnie do 6 miesięcy przed kwalifikacją);15) EKG z opisem;16) badanie obrazowe RTG stawów krzyżowo-biodrowych;17) MR stawów krzyżowo-biodrowych. <p>2. Monitorowanie leczenia</p> <ol style="list-style-type: none">1) Po 3 miesiącach (± 1 miesiąc) i 6 miesiącach (± 1 miesiąc) od pierwszego podania substancji czynnej należy wykonać:<ol style="list-style-type: none">a) morfologię krwi;b) odczyn Biernackiego (OB);c) stężenie białka C-reaktywnego (CRP);d) stężenie kreatyniny w surowicy;e) AspAT i AlAToraz dokonać oceny skuteczności zastosowanej terapii. <p>Jeżeli terapia jest kontynuowana powyższe badania powtarzać po każdym kolejnych 6 miesiącach (± 1 miesiąc).</p> <p>3. Monitorowanie programu</p> <ol style="list-style-type: none">1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na
---	--	--

<p>zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD – 10 M46.8)”, u których wystąpił brak skuteczności leczenia w trakcie terapii jednym inhibitorem TNF alfa lub wystąpiły działania niepożądane w trakcie terapii maksymalnie dwoma inhibitorami TNF alfa i którzy obecnie spełniają pozostałe kryteria kwalifikacyjne do niniejszego programu lekowego.</p> <p>1.3. Aktywną postać choroby stwierdza się, gdy spełnione są poniższe kryteria:</p> <p>1.3.1. w postaci osiowej przy dominujących objawach ze strony kręgosłupa:</p> <ol style="list-style-type: none">1) wartość wskaźnika BASDAI ≥ 4 lub ASDAS $\geq 2,1$ w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 4 tygodni;2) ból kręgosłupa ≥ 4 oceniony za pomocą wizualnej skali analogowej VAS od 0 do 10 cm w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 4 tygodni;3) ogólna ocena stanu choroby (aktywności, ciężkości i dalszej prognozy choroby oraz aktywności zawodowej) większa niż 5 cm na skali od 0 do 10 cm:<ol style="list-style-type: none">a) ocena ta powinna być dokonana przez lekarza prowadzącego oraz drugiego lekarza – eksperta, specjalistę reumatologa, doświadczonego w leczeniu chorób z kręgu spondyloartropatii zapalnych lekami biologicznymi;b) w ocenie eksperta uwzględnia się:<ul style="list-style-type: none">– obraz kliniczny choroby,– czynniki ryzyka szybkiej progresji choroby,– wyniki badania wskaźników ostrej fazy,– wyniki badań obrazowych,– status aktywności zawodowej,– występowanie powikłań narządowych, w tym wtórnej amyloidozy,		<p>żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;</p> <ol style="list-style-type: none">2) uzupełnianie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ.
--	--	--

<p>– współistnienie zapalenia przyczepów ścięgniowych, zajęcia narządu wzroku z częstymi zaostreniami zapalenia błony naczyniowej, możliwości alternatywnych sposobów leczenia;</p> <p>c) ocena przez lekarza eksperta jest prowadzona jednokrotnie po drugim pomiarze wartości BASDAI lub ASDAS;</p> <p>1.3.2. w postaci obwodowej przy dominujących objawach ze strony stawów obwodowych i/lub przyczepów ścięgniowych:</p> <p>1) liczba obrzękniętych stawów i/lub zapalnie zmienionych przyczepów ścięgniowych (spośród ścięgien Achillesa oraz rozciągnięć podszwowych) – co najmniej 3 łącznie – w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 4 tygodni</p> <p>oraz</p> <p>2) liczba tkliwych stawów i/lub przyczepów ścięgniowych (spośród ścięgien Achillesa oraz rozciągnięć podszwowych) – co najmniej 3 łącznie - w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 4 tygodni</p> <p>oraz</p> <p>3) ogólna ocena aktywności choroby przez pacjenta odpowiadająca wartości 4 lub 5 w pięciostopniowej skali Likerta</p> <p>oraz</p> <p>4) ogólna ocena aktywności choroby przez lekarza prowadzącego odpowiadająca wartości 4 lub 5 w pięciostopniowej skali Likerta</p> <p>oraz</p> <p>5) ogólna ocena stanu choroby (aktywności, ciężkości i dalszej prognozy choroby oraz aktywności zawodowej), dokonana jednokrotnie po drugim pomiarze ilości zajętych stawów i przyczepów ścięgniowych przez lekarza prowadzącego oraz drugiego lekarza – eksperta, specjalistę reumatologa, doświadczonego w leczeniu chorób z kręgu spondyloartropatii zapalnych lekami</p>		
---	--	--

<p>biologicznymi – więcej niż 5 cm na skali od 0 do 10 cm, przy czym w ocenie eksperta uwzględnia się:</p> <ul style="list-style-type: none">a) obraz kliniczny choroby,b) czynniki ryzyka szybkiej progresji choroby,c) wyniki badania wskaźników ostrej fazy,d) wyniki badań obrazowych,e) status aktywności zawodowej,f) występowanie powikłań narządowych, w tym wtórnej amyloidozy,g) współistnienie zapalenia przyczepów ścięgnistych, zajęcia narządu wzroku z częstymi zaostrzeniami zapalenia błony naczyniowej, możliwości alternatywnych sposobów leczenia. <p>1.4. W przypadkach, w których pacjentowi grozi kalectwo lub zagrożone jest jego życie, decyzją Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, pacjent może być zakwalifikowany do leczenia biologicznego w przypadku niespełnienia części kryteriów opisanych w programie, jeśli leczenie jest zgodne z aktualnie obowiązującymi rekomendacjami oraz wiedzą medyczną.</p> <p>1.5. W przypadku kobiet wymagana jest zgoda na świadomą kontrolę urodzeń, zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, którym odbywa się leczenie biologiczne.</p> <p>2. Kryteria stanowiące przeciwwskazania do kwalifikacji do programu</p> <p>Przeciwwskazania do udziału w programie wynikają z przeciwwskazań do stosowania określonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego substancji czynnej ujętej w programie lekowym, z uwzględnieniem rekomendacji EULAR/ASAS.</p> <p>3. Adekwatna odpowiedź na leczenie</p> <p>3.1. W przypadku postaci osiowej:</p> <ul style="list-style-type: none">a) po 3 miesiącach (± 1 miesiąc) terapii zmniejszenie wartości BASDAI $\geq 50\%$ lub ≥ 2 jednostki albo zmniejszenie wartości		
--	--	--

<p>ASDAS o 50% lub $\geq 1,1$ jednostki w stosunku do wartości sprzed leczenia,</p> <p>b) po 6 miesiącach (± 1 miesiąc) terapii uzyskanie niskiej aktywności choroby mierzonej wartością BASDAI < 3 albo ASDAS $< 1,3$.</p> <p>3.2. W przypadku postaci obwodowej:</p> <p>a) po 3 miesiącach (± 1 miesiąc) terapii zmniejszenie o co najmniej 30% w stosunku do wartości sprzed leczenia łącznej liczby zajętych stawów i przyczepów ścięgniastych oraz zmniejszenie aktywności choroby wg skali Likerta o co najmniej jedną jednostkę, zarówno w ocenie chorego, jak i lekarza,</p> <p>b) po 6 miesiącach (± 1 miesiąc) terapii osiągnięcie niskiej aktywności choroby definiowanej jako zmniejszenie o co najmniej 50% w stosunku do wartości sprzed leczenia łącznej liczby zajętych stawów i przyczepów ścięgniastych oraz aktywności choroby wg skali Likerta, zarówno w ocenie chorego, jak i lekarza.</p> <p>4. Kryteria i warunki zamiany terapii na inną</p> <p>4.1. Zmiana terapii na leczenie inną, wymienioną w programie substancją czynną, możliwa jest tylko w następujących sytuacjach:</p> <p>a) wystąpienie ciężkiej reakcji uczuleniowej na substancję czynną lub pomocniczą lub</p> <p>b) wystąpienie ciężkich działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuowanie terapii, które nie ustępują mimo dostosowywania dawki leku zgodnie z ChPL lub</p> <p>c) brak uzyskania adekwatnej odpowiedzi na zastosowaną substancję czynną zgodnie z pkt C lub utrata adekwatnej odpowiedzi stwierdzona w trakcie dwóch kolejnych wizyt monitorujących.</p> <p>4.2. W ramach programu lekowego dotyczącego leczenia nieradiograficznej SpA postaci osiowej i obwodowej nie jest możliwe zastosowanie więcej niż dwóch inhibitorów TNF alfa (certolizumab pegol, etanercept) oraz dwóch inhibitorów IL-17 (sekukinumab, iksekizumab).</p>		
--	--	--

<p>4.3. W ramach programu nie dopuszcza się możliwości ponownej kwalifikacji do terapii substancją czynną, którą pacjent był leczony w przeszłości nieskutecznie.</p> <p>4.4. Kwalifikacja pacjenta do drugiego leku w ramach programu lekowego nie wymaga zgody Zespołu Koordynacyjnego, jeśli jest zgodna z opisem.</p> <p>5. Kryteria wyłączenia z programu</p> <p>5.1. Brak uzyskania adekwatnej odpowiedzi na leczenie zgodnie z pkt C.</p> <p>5.2. Utrata adekwatnej odpowiedzi na leczenie zgodnie z pkt. C stwierdzony w trakcie dwóch wizyt monitorujących.</p> <p>5.3. Wystąpienie działań niepożądanych, które w opinii lekarza prowadzącego oraz zgodnie z Charakterystyką produktu Leczniczego, którym prowadzona jest terapia, są przeciwwskazaniami do leczenia daną substancją czynną.</p> <p>6. Czas leczenia w programie</p> <p>6.1. Kryteria kwalifikacji i wyłączenia z programu określają czas leczenia w programie.</p> <p>6.2. W przypadku istotnej czasowej przerwy w leczeniu daną substancją czynną, schemat monitorowania ulega modyfikacji z uwzględnieniem okresu przerwy w podawaniu leku.</p> <p>6.3. Lekarz prowadzący może zwrócić się do Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych o wyrażenie zgody na kontynuację leczenia daną substancją czynną w uzasadnionych sytuacjach klinicznych w przypadku nieuzyskania przez chorego niskiej aktywności choroby zgodnie z pkt C ppkt 1b) lub 2b), szczególnie u pacjentów z wyjściową bardzo dużą aktywnością choroby lub występowaniem czynników złej prognozy. Bez zgody Zespołu Koordynacyjnego dalsze leczenie daną substancją czynną w przypadku braku uzyskania niskiej aktywności choroby po 6 miesiącach (± 1 miesiąc) terapii nie jest możliwe.</p>		
--	--	--

<p>7. Kryteria ponownego włączenia do programu</p> <p>7.1. Pacjent, u którego zakończono leczenie w ramach programu substancją czynną leku biologicznego zastosowaną zgodnie z zapisami programu z powodu uzyskania niskiej aktywności choroby i u którego w trakcie badania kontrolnego stwierdzono nawrót aktywnej choroby zgodny z kryteriami udziału w programie, jest włączany do leczenia w ramach programu bez kwalifikacji.</p> <p>7.2. Pacjent jest włączany do ponownego leczenia substancją czynną, której zastosowanie wywołało niską aktywność choroby.</p> <p>7.3. Do programu może być ponownie włączony pacjent, u którego zaprzestano podawania substancji czynnej wymienionej w programie i zastosowanej zgodnie z jego treścią z powodu wystąpienia działań niepożądanych, które ustąpiły po odstawieniu leku bądź zastosowanym leczeniu i w opinii lekarza prowadzącego powrót do terapii tą samą substancją czynną nie stanowi ryzyka dla pacjenta.</p>		
---	--	--

12.2. Załącznik 2 – technologie refundowane w ramach PL B.82

Tabela 14. Technologie medyczne refundowane w ramach ocenianego programu lekowego zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 21 czerwca 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	WLF [PLN]	PO [PLN]	WDŚ [PLN]
Certolizumabum pegol	Cimzia, roztwór do wstrzykiwań w amp.-strz., 200 mg/ml	05909990734894	1104.0, Certolizumab pegol	2957,70	3105,59	3105,59	bezpłatny	0
Etanerceptum	Enbrel, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 25 mg/ml	05909990777938	1050.21, blokery TNF - etanercept - 2	1377,00	1445,85	1445,85	bezpłatny	0
Etanerceptum	Enbrel, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg	05909990618255	1050.2, blokery TNF - etanercept	2754,00	2891,70	2154,60	bezpłatny	0
Etanerceptum	Enbrel, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 50 mg	05909990712755	1050.2, blokery TNF - etanercept	2754,00	2891,70	2154,60	bezpłatny	0
Etanerceptum	Erelzi, roztwór do wstrzykiwań, 25 mg	09002260025770	1050.2, blokery TNF - etanercept	1026,00	1077,30	1077,30	bezpłatny	0
Etanerceptum	Erelzi, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg	09002260025794	1050.2, blokery TNF - etanercept	2052,00	2154,60	2154,60	bezpłatny	0
Etanerceptum	Erelzi, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg	09002260025787	1050.2, blokery TNF - etanercept	2052,00	2154,60	2154,60	bezpłatny	0
Ixekizumabum	Taltz, roztwór do wstrzykiwań, 80 mg/ml	05909991282950	1184.0, Ixekizumab	9280,85	9744,89	9744,89	bezpłatny	0
Sekukinumab	Cosentyx, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/ml	05909991203832	1180.0, Sekukinumab	4421,37	4642,44	4642,44	bezpłatny	0

12.3. Załącznik 3 – świadczenia realizowane w ramach PL B.82

Tabela 15. Dane NFZ dotyczące świadczeń realizowanych w ramach programu lekowego B.82 – jednostki rozliczone

Produkt kontraktowy	Produkt jednostkowy	2017		2018		2019		2020		2021		2017-2021	
		LP	REF [mln PLN]	LP	REF [mln PLN]	LP	REF [mln PLN]	LP	REF [mln PLN]	LP	REF [mln PLN]	LP	REF [mln PLN]
03.0001.382.02 Leki w programie lekowym	5.08.09.0000018 etanerceptum - inj. 1 mg*	-	-	-	-	-	-	5	0,01	91	0,52	92	0,53
	5.08.09.0000070 certolizumabum pegol - inj. 1 mg	38	0,26	110	1,92	196	3,56	257	4,60	380	6,98	466	17,32
	Razem	38	0,26	110	1,92	196	3,56	259	4,61	444	7,50	521	17,85
03.0000.382.02 Świadczenia w programie lekowym	5.08.07.0000003 hospitalizacja w trybie jednodniowym	8	0,00	16	0,01	16	0,01	27	0,01	46	0,03	99	0,07
	5.08.07.0000004 przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym	32	0,01	105	0,06	186	0,12	210	0,06	295	0,09	454	0,34
	5.08.07.0000026 przyjęcie pacjenta raz na 3 miesiące w trybie ambulatoryjnym	-	-	-	-	50	0,02	185	0,15	358	0,28	390	0,44
	5.08.08.0000092 diagnostyka	27	0,00	90	0,04	185	0,10	246	0,12	403	0,18	481	0,44
	Razem	37	0,01	110	0,11	199	0,24	265	0,35	447	0,58	522	1,29
PL B.82	Razem	41	0,28	112	2,04	200	3,80	265	4,96	449	8,07	529	19,14

Skróty: LP – liczba unikalnych pacjentów, PL – program lekowy, REF – Kwota refundacji

* Substancja czynna etanercept dostępna w ramach PL od 1 września 2020 r., objęty refundacją w tym wskazaniu został produkt leczniczy Enbrel w dawce 50 mg, natomiast od 1 stycznia 2021 r. dostępne są również produkty lecznicze Engrel w dawce 25 mg, Erelzi w dawce 25 mg oraz Erelzi w dawce 50 mg.

12.5. Załącznik 5 – diagram metodologii dotyczącej włączenia badań

