



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**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.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

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

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

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

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

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

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

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

GKS	glikokortykosteroidy
GOL	golimumab
HAQ-S	Health Assessment Questionnaire modified for Spondyloarthropathies
HAS	Haute Autorité de Santé
hsCRP	badane testem CRP wysokiej czułości (High-Sensitivity CRP)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2008 r., Nr 45, poz. 271, z późn. zm.)
LY	lata życia (life years)
ŁZS	łuszczycowe zapalenie stawów
MD	różnica średnich (mean difference)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NLPZ/NSAID	niesteroidowe leki przeciwzapalne/(ang. - non-steroid anti-inflammatory drug)
nr-axSpA	spondyloartropatia osiowa bez zmian radiograficznych (non-radiographic axial spondyloarthritis)
OR	iloraz szans (odds ratio)
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PMAPC	Pan Mersey Area Prescribing Committee
PO	poziom odpłatności
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SE	błąd standardowy (standard error)
SER	
SMC	Scottish Medicines Consortium

SpA	Spondyloartropatia (Spondyloarthritis)
SPARCC	Spondyloarthritis Research Consortium of Canada
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TGA	Therapeutic Good Administrations
TNF-α	czynnik martwicy guza, czynnik nekrozy nowotworów (Tumor Necrosis Factor-alpha)
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 581, z późn. zm.)
VAS	wizualna skala analogowa (Visual Analogue Scale)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 10/2015 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 2 stycznia 2015 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
ZZSK	Zesztywniające Zapalenie Stawów Kręgosłupa

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	12
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	12
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	12
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	14
3.2. Problem zdrowotny	15
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	22
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	22
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	22
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	22
3.5. Refundowane technologie medyczne	26
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	26
4. Ocena analizy klinicznej	27
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	27
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	27
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	29
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	29
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	29
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	32
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	34
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	35
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	35
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	35
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	44
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	49
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	49

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	53
4.3.	Komentarz Agencji	58
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	61
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	61
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	61
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	63
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	69
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	69
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	70
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	70
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	71
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	72
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	73
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	73
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	74
5.4.	Komentarz Agencji	74
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	77
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	77
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	77
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	78
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	80
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	82
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	82
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	83
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	83
6.4.	Komentarz Agencji	83
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	85
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	87
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	88
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	88
11.	Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów	90
11.1.	Opinie ekspertów klinicznych	90
11.2.	Opinie organizacji reprezentujących pacjentów	91
12.	Kluczowe informacje i wnioski	92
13.	Źródła.....	97
14.	Załączniki.....	99

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 06.04.2016 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4600.2897.2015.3.KB

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Cimzia (certolizumab pegol), 200 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 2 ampułkostrzykawki w opakowaniu, kod EAN: 5909990734894
 - Wnioskowane wskazanie:
Leczenie certolizumabem pegol pacjentów z ciężką, aktywną postacią spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10 M46.8)
-

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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- Lek wydawany bezpłatnie w szpitalu
-

Proponowana cena zbytu netto:

- PLN
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny:

UCB Pharma S.A., Allée de la Recherche 60, B-1070 Bruksela, Belgia

Wnioskodawca

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

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 06.04.2016 r., znak PLR.4600.2897.2015.3.KB (data wpływu do AOTMiT 06.04.2016 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Cimzia (certolizumab pegol), 200 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 2 ampułkostrzykawki w opakowaniu, kod EAN: 5909990734894

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym Minister Zdrowia został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 28.04.2016 r., znak OT.4351.13.2016.PW_PK.4. Minister Zdrowia wezwał wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień pismem znak PLR.4600.2897.2015.4.KB, z dnia 02.05.2016 r. Następnie pismem z dnia 20.05.2016 r., znak: PLR.4600.2897.2015.5.KB Minister Zdrowia na wniosek wnioskodawcy zawiesił postępowania w omawianej sprawie.

Pismem znak: 4600.2897.2015.6.KB, z dnia 19.07.2016r. (data wpływu do Agencji 19.07.2016 r.) MZ postanowił o podjęciu zawieszono postępowania. Tego samego dnia, pismem znak PLR.4600.2897.2015.7.KB, z dnia 19.07.2016 r. do Agencji zostały przekazane uzupełnienia analiz względem wymagań minimalnych.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Certolizumab pegol (Cimzia®) w terapii spondyloartropatii osiowej bez zmian radiologicznych, Analiza efektywności klinicznej, [REDAKTOWANE], Warszawa, październik 2015 r.;
- Certolizumab pegol (Cimzia®) w terapii osiowej spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK, Analiza ekonomiczna, [REDAKTOWANE], Warszawa, październik, 2015 r.;
- Certolizumab pegol w terapii spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych, Analiza wpływu na budżet, [REDAKTOWANE], Warszawa, październik, 2015 r.;
- Certolizumab pegol w terapii spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych, Analiza racjonalizacyjna, [REDAKTOWANE], październik, 2015 r.;

Uzupełnienia do raportu HTA dla leku Cimzia zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie Ministra Zdrowia PLR.4600.2897.2015.7.KB:

- Certolizumab pegol (Cimzia®) w terapii spondyloartropatii osiowej bez zmian radiologicznych, Analiza efektywności klinicznej, [REDAKTOWANE], Warszawa, czerwiec 2016;
- Certolizumab pegol (Cimzia®) w terapii osiowej spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK, Analiza minimalizacji kosztów, [REDAKTOWANE], Warszawa, lipiec 2016

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały części wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz niezgodności znajduje się w poniżej:

- AE zawiera analizę podstawową (§ 5 ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia), jednak model dostarczony przez wnioskodawcę nie odpowiada zapisom wnioskowanego programu lekowego (m.in. model nie uwzględnia, wymaganych w programie lekowym, ocen skuteczności terapii po 24 i 36 tygodniach terapii; czas stosowania leku nie jest ograniczony do 18 miesięcy; populacja uwzględniona w modelu nie odpowiada populacji wnioskowanej pod względem przebytych linii leczenia) w związku z czym wyników AE nie można traktować jako prawidłowych dla wnioskowanego programu lekowego;
- analiza ekonomiczna nie została przeprowadzona w dwóch wariantach, w tym z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (§ 5 ust. 10 pkt 1 Rozporządzenia).

Ze względu na strukturę dostarczonego przez wnioskodawcę modelu ekonomicznego analitycy Agencji nie byli w stanie zmodyfikować modelu w taki sposób, aby w wiarygodny sposób uwzględnić powyższe ograniczenia.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Cimzia, 200 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 2 ampułkostrzykawki w opakowaniu, kod EAN: 5909990734894
Kod ATC	L04AB05
Substancja czynna	Certolizumab pegol
Wnioskowane wskazanie	Leczenie certolizumabem pegol pacjentów z ciężką, aktywną postacią spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK
Dawkowanie	Po dawce początkowej, zalecana dawka podtrzymująca produktu leczniczego Cimzia u dorosłych pacjentów z osiową spondyloartropatią wynosi 200 mg co 2 tygodnie lub 400 mg co 4 tygodnie.
Droga podania	Wstrzyknięcie podskórne
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Cimzia wiąże się z ludzkim TNF α - kluczową cytokiną prozapalną, która odgrywa zasadniczą rolę w procesach zapalnych. Cimzia w sposób wybiórczy neutralizuje działanie TNF α , ale nie neutralizuje limfotoksyny α (TNF β). Wykazano, że Cimzia neutralizuje zarówno błonową, jak i rozpuszczalną formę ludzkiego TNF α w sposób zależny od dawki. Inkubacja monocytów z produktem Cimzia spowodowała zależne od dawki zahamowanie indukowanego lipopolisacharydem (LPS) wytwarzania TNF α i IL1 β w ludzkich monocytach. Cimzia nie zawiera fragmentu krystalizującego (Fc), który normalnie występuje w kompletnych przeciwciałach, dlatego <i>in vitro</i> nie wiąże dopełniacza ani nie powoduje cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał. Nie indukuje apoptozy <i>in vitro</i> w ludzkich monocytach lub limfocytach pochodzących z krwi obwodowej, ani nie powoduje degranulacji neutrofilii.

Źródło: ChPL Cimzia

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	1 października 2009 r., European Medicines Agency
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<ul style="list-style-type: none"> W leczeniu dorosłych pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS) o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, jeśli odpowiedź na leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby (LMPCh) (ang. disease-modifying anti-rheumatic drugs - DMARDs), w tym na MTX, jest niewystarczająca. Produkt Cimzia można stosować w monoterapii w przypadku, gdy MTX jest źle tolerowany lub gdy dalsze leczenie metotreksatem jest niewskazane; w leczeniu ciężkiego, czynnego i progresywnego reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych, którzy nie byli wcześniej leczeni MTX lub innymi LMPCh; dorośli z czynnym zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa o ciężkim nasileniu, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) lub ich nie tolerują; dorośli z ciężką postacią osiowej spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK, ale z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia objawiającymi się zwiększonym stężeniem białka C-reaktywnego (CRP) lub wykazanymi badaniem metodą rezonansu magnetycznego (MRI), którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na NLPZ lub ich nie tolerują; w leczeniu dorosłych pacjentów z czynnym łuszczykowym zapaleniem stawów, jeśli

	<p>odpowiedź na poprzednie leczenie LMPCh jest niewystarczająca;</p> <ul style="list-style-type: none"> • produkt Cimzia można stosować w monoterapii w przypadku, gdy metotreksat jest źle tolerowany lub gdy dalsze leczenie metotreksatem jest niewskazane.
Status leku sierocego	NIE
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowo aktualizowane sprawozdania dotyczące bezpieczeństwa

Źródło: ChPL Cimzia

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii (CERT w spondyloartropatii osiowej)

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 11/2015 z dnia 9 lutego 2015 r.</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Cimzia (certolizumab pegol), roztwór do wstrzykiwań, 2 ampułkostrzykawkę à 200 mg, EAN 5909990734894, w ramach programu lekowego „Leczenie certolizumabem pacjentów z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) oraz spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD10: M45, M46.8)”.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, wyniki dotyczące skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa terapii oraz porównanie kosztów terapii w populacji chorych z ZZSK stwierdza, że certolizumab pegol jest terapią porównywalną pod względem efektywności klinicznej, ale już mniej porównywalną pod względem kosztów alternatywnych technologii medycznych dostępnych w tym wskazaniu. Jednocześnie dla certolizumabu pegol w populacji chorych z nr-axSpA, dla których leczenie biologiczne nie jest finansowane ze środków publicznych, wykazano wyższą efektywność kliniczną względem placebo (porównywalny efekt kliniczny względem nier refundowanego adalimumabu), lecz certolizumab nie jest terapią kosztowo efektywną w porównaniu z terapią standardową, która w analizach wnioskodawcy nie została jednoznacznie zdefiniowana. Wobec powyższego, Prezes Agencji rekomenduje ewentualne objęcie refundacją produktu Cimzia (certolizumab pegol), roztwór do wstrzykiwań, 2 ampułkostrzykawkę à 200 mg, EAN 5909990734894 wyłącznie w populacji chorych z nr-axSpA, w ramach nowego bądź obecnie finansowanego programu „Leczenie inhibitorami TNF alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M 45)”.</p> <p>Wobec niepewności oszacowań dotyczących efektu zdrowotnego w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej oraz liczebności populacji, którą objąłby wnioskowany program, wskazuję na warunek obniżenia kosztu terapii certolizumabem do kosztu najtańszego inhibitora TNF alfa.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 14/2015 z dnia 9 lutego 2015 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Cimzia (certolizumab pegol), roztwór do wstrzykiwań w amp.-strzyk., 200 mg/ml, 2 amp.-strzyk., EAN: 5909990734894, we wskazaniu: w leczeniu chorych z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa oraz spondyloartropatią osiową bez zmian radiograficznych w ramach programu lekowego: „Leczenie certolizumabem pacjentów z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) oraz spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD10: M45, M46.8)”.</p> <p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Cimzia (certolizumab pegol), roztwór do wstrzykiwań w amp.-strzyk., 200 mg/ml, 2 amp.-strzyk., EAN: 5909990734894, w ramach obecnie finansowanego programu „Leczenie inhibitorami TNF alfa świadczeniobiorców z ciężką aktywną postacią ZZSK” oraz rozszerzenie dotychczas obowiązującego programu o wskazanie spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK lub utworzenie odrębnego programu dla tej grupy chorych, pod warunkiem obniżenia kosztu terapii do poziomu efektywności kosztowej.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Opinia negatywna wynika przede wszystkim z zastrzeżeń dotyczących zakresu i warunków realizacji programu oraz braku efektywności kosztowej. Jedno badanie randomizowane dobrej jakości potwierdza skuteczność certolizumabu w porównaniu z placebo w omawianych wskazaniach w populacji zbliżonej do opisanej w programie lekowym. Brak jest jednak badań klinicznych bezpośrednio porównujących certolizumab z innymi</p>

	<p>inhibitorami TNF-alfa, a porównania pośrednie wskazują, że skuteczność certolizumabu jest porównywalna z komparatorami. Brak jest podstaw, aby lek był stosowany we wskazaniu ZZSK w ramach odrębnego programu lekowego. Refundacja certolizumabu może zwiększyć możliwości indywidualnego doboru preparatu TNF-alfa dla chorych z ZZSK, dlatego powinien być on stosowany w ramach aktualnie obowiązującego programu, przy założeniu, że koszt leczenia z uwzględnieniem mechanizmu RSS byłby niższy w stosunku do innych inhibitorów TNF-alfa. Należy również zauważyć, że w proponowanym programie zasady stosowania leku odbiegałyby od przyjętych w Polsce wytycznych klinicznych i od warunków obowiązujących w ramach aktualnego programu lekowego dla chorych z ZZSK, a takie zróżnicowanie zasad stosowania inhibitorów TNF-alfa nie znajduje merytorycznego uzasadnienia. Lek nie jest efektywny kosztowo i jest refundowany dotychczas w nielicznych krajach, w większości o wyższym PKB w porównaniu z Polską. Wartościową propozycją we wnioskowanym programie jest objęcie leczeniem grupy chorych na spondyloartropatię osiową (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK, ponieważ w tym wskazaniu nie jest dotychczas refundowany żaden TNF-alfa. Zdaniem Rady należałoby jednak rozszerzyć obecnie obowiązujący program „Leczenie inhibitorami TNF alfa świadczeniobiorców z ciężką aktywną postacią ZZSK” o wskazanie spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK, albo utworzyć odrębny program obejmujący to wskazanie, przy jednoczesnym obniżeniu ceny leku do poziomu efektywności kosztowej.</p>
--	--

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	Program lekowy
Poziom odpłatności	Lek wydawany bezpłatnie dla pacjenta
Grupa limitowa	Istniejąca grupa limitowa (1104.0, certolizumab pegol)
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Ciężka aktywna postać spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK
---	--

<p>Kryteria kwalifikacji do programu lekowego</p>	<p>1. Pacjent jest kwalifikowany do programu przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, powołany przez Prezesa NFZ.</p> <p>2. Do programu kwalifikuje się:</p> <p>2.1 pacjentów z ustalonym rozpoznaniem SpA na podstawie kryteriów ASAS u pacjentów bez klasycznych zmian radiograficznych w stawach krzyżowo-biodrowych obserwowanych na zdjęciach RTG (tzw. osiowa spondyloartropatia bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK), ale ze zmianami typowymi w obrazie rezonansu magnetycznego (RM) i obecnym antygenem HLA-B27.</p> <p>i</p> <p>2.2 pacjentów z aktywną i ciężką postacią choroby, która musi być udokumentowana dwukrotnie w odstępie przynajmniej 4 tygodni:</p> <p>1) przy dominujących objawach ze strony kręgosłupa mimo stosowania co najmniej dwóch niesteroidowych leków przeciwzapalnych stosowanych kolejno przez co najmniej 4 tygodnie (podawanych w różnym czasie) w maksymalnej dawce rekomendowanej lub tolerowanej przez pacjenta dawce;</p> <p>2) przy dominujących objawach ze strony stawów obwodowych mimo leczenia syntetycznymi, konwencjonalnymi lekami modyfikującymi postęp choroby;</p> <p>a) sulfasalazyna w dawce 2 g – 3g – na dobę lub maksymalnej tolerowanej</p> <p>b) metotreksat w dawce 25 mg/tydzień lub maksymalnej tolerowanej, przez okres minimum 4 miesięcy</p> <p>oraz po niepowodzeniu leczenia co najmniej jednym wstrzyknięciem dostawowym metylprednizolonu;</p> <p>3) przy zapaleniu ścięgien mimo stosowania co najmniej dwóch niesteroidowych leków przeciwzapalnych kolejno przez co najmniej 4 tygodnie (podawanych w różnym czasie) w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez pacjenta dawce oraz więcej niż jednokrotnego w postaci o przedłużonym działaniu.</p> <p>lub</p> <p>2.3 pacjentów z ustalonym rozpoznaniem SpA, wcześniej leczonych w ramach programów lekowych, u których wystąpił brak skuteczności leczenia lub wystąpiły działania niepożądane w trakcie terapii inhibitorem TNF alfa.</p> <p>3. Aktywną postać choroby stwierdza się, gdy spełnione są poniższe kryteria:</p> <p>3.1 przy dominujących objawach ze strony kręgosłupa:</p> <p>1) wartość wskaźnika BASDAI ≥ 4 lub ASDAS $\geq 2,1$;</p> <p>2) ból kręgosłupa ≥ 4 oceniony za pomocą wizualnej skali analogowej VAS;</p> <p>3) ogólna ocena stanu choroby (aktywności, ciężkości i dalszej prognozy choroby oraz aktywności zawodowej) większa niż 5 cm na skali od 0 do 10 cm:</p> <p>a) ocena ta powinna być dokonana również przez drugiego lekarza reumatologa doświadczonego w leczeniu inhibitorami TNF alfa chorób z kręgu spondyloartropatii zapalnych. Drugiego lekarza reumatologa wyznacza konsultant wojewódzki w dziedzinie reumatologii,</p> <p>b) w ocenie eksperta uwzględnia się:</p> <ul style="list-style-type: none"> -obraz klinicznej choroby -czynniki ryzyka szybkiej progresji choroby, -wyniki badania wskaźników ostrej fazy, - wyniki badań obrazowych: szybki postęp zmian radiograficznych lub obraz zapalenia w rezonansie magnetycznym, - status aktywności zawodowej - występowanie powikłań narządowych, w tym wtórnej amyloidozy, <p>Współistnienie zapalenia przyczepów ścięgienistych, zajęcia narządu wzroku z częstymi zaostrzeniami 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>d) zasadność stosowania leczenia biologicznego jest potwierdzona w dokumentacji medycznej pacjenta przez eksperta, o którym mowa powyżej;</p> <p>3.2 przy dominujących objawach ze strony stawów obwodowych:</p> <p>1) liczba obrzękniętych stawów – co najmniej 5 z 66 możliwych w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 4 tygodniu,</p> <p>2) liczba tkliwych stawów co najmniej 5 z 68 możliwych – w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 3 tygodni,</p> <p>3) ogólna ocena aktywności choroby przez pacjenta określana jako aktywność w dużym</p>
--	---

	<p>lub bardzo dużym stopniu, co odpowiada wartości 4 lub 5 w pięciostopniowej skali Likerta,</p> <p>4) ogólna ocena aktywności choroby przez lekarza określana jako aktywność w dużym lub bardzo dużym stopniu, co odpowiada wartości 4 lub 5 w pięciostopniowej skali Likerta,</p> <p>5) ogólna ocena stanu choroby (aktywności, ciężkości i dalszej prognozy choroby oraz aktywności zawodowej) większa niż 5 cm na skali od 0 do 10 cm; taka ocena jest dokonywana także przez drugiego lekarza reumatologa doświadczonego w leczeniu inhibitorami TNF alfa chorób z kręgu spondyloartropatii zapalnych. Drugiego lekarza reumatologa wyznacza konsultant wojewódzki w dziedzinie reumatologii;</p> <p>3.3 przy dominujących objawach zapalenia ścięgien – ogólna ocena stanu choroby (aktywności, ciężkości i dalszej prognozy choroby oraz aktywności zawodowej) większa niż 5 cm na skali od 0 do 10 cm taka ocena dokonywana jest przez drugiego lekarza reumatologa doświadczonego w leczeniu inhibitorami TNF alfa chorób z kręgu spondyloartropatii zapalnych. Drugiego lekarza reumatologa wyznacza konsultant wojewódzki w dziedzinie reumatologii.</p> <p>4. Rodzaj zmian koniecznych do stwierdzenia sacrolitis w obrazie rezonansu magnetycznego:</p> <p>4.1 uwidocznienie aktywnych zmian zapalnych w stawach krzyżowo-biodrowych w obrazie RM wg ASAS</p> <p>4.2 jednoznacznie uwidocznienie obrzęku szpiku kostnego wykazane w sekwencji prepulsowej typu STIR</p> <p>lub</p> <p>Wykazanie osteitis w badaniu T1 post Gd, silnie sugerujące SpA i zlokalizowane w typowych miejscach anatomicznych (podchrzęstnie lub w okółstawowym szpiku kostnym).</p> <p>4.3 brak spełnienia kryteriów dodatniego wyniku RM wg ASAS koniecznych do stwierdzenia „sacroilitis” w obrazie RM następuje w przypadku wykazania:</p> <p>1) obecności wyłącznie innych zmian zapalnych, takich jak zapalenie błony maziowej, przyczepów ścięgniastych lub torebki stawowej bez obrzęku szpiku lub osteitis.</p> <p>4.4 Liczba wymaganych sygnałów:</p> <p>1) jeżeli jest tylko jeden sygnał (zmiana) w każdym przekroju sugerujących aktywne zapalenie, zmiana musi być obecna co najmniej w dwóch kolejnych przekrojach ,</p> <p>2) jeżeli jest więcej niż jeden sygnał w pojedynczym przekroju, jeden przekrój może być wystarczający.</p>
--	--

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

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

- w leczeniu dorosłych pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS) o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, jeśli odpowiedź na leki przeciwrheumatyczne modyfikujące przebieg choroby (LMPCh) (ang. disease-modifying anti-rheumatic drugs - DMARDs), w tym na MTX, jest niewystarczająca. Produkt Cimzia można stosować w monoterapii w przypadku, gdy MTX jest źle tolerowany lub gdy dalsze leczenie metotreksatem jest niewskazane;
- w leczeniu ciężkiego, czynnego i progresywnego reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych, którzy nie byli wcześniej leczeni MTX lub innymi LMPCh;
- w leczeniu dorosłych z czynnym zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa o ciężkim nasileniu, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) lub ich nie tolerują;
- **w leczeniu dorosłych z ciężką postacią osiowej spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK, ale z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia objawiającymi się zwiększonym stężeniem białka C-reaktywnego (CRP) lub wykazanymi badaniem metodą rezonansu magnetycznego (MRI), którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na NLPZ lub ich nie tolerują;**
- w leczeniu dorosłych pacjentów z czynnym łuszczycowym zapaleniem stawów, jeśli odpowiedź na poprzednie leczenie LMPCh jest niewystarczająca;
- w monoterapii w przypadku, gdy metotreksat jest źle tolerowany lub gdy dalsze leczenie metotreksatem jest niewskazane.

Wnioskowany produkt leczniczy jest refundowany jedynie w ramach programu lekowego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)” (na podstawie obwieszczenie MZ z dnia 29 czerwca 2016 r.). W rozważanym przypadku populacja wnioskowana do objęcia refundacją jest węższa od wskazania rejestracyjnego leku - wskazanie zarejestrowane dotyczy leczenia dorosłych pacjentów z ciężką osiową spondyloartropatią bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK, ale z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia objawiającymi się zwiększonym stężeniem białka C-reaktywnego (CRP) lub wykazanymi badaniem metodą rezonansu magnetycznego (MRI), którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na NLPZ lub ich nie tolerują. Wskazanie wnioskowane do objęcia refundacją jest węższe w odniesieniu m.in. do obecności antygenu HLA-B27 oraz konieczności wcześniejszego przyjmowania ≥ 2 NLPZ i leczenia konwencjonalnymi LMPCh (sulfasalazyna lub metotreksat) po niepowodzeniu leczenia co najmniej jednym wstrzyknięciem dostawowym metyloprednizolonu, w zależności od lokalizacji dominujących objawów. Ograniczenia te powinny zapewnić dostęp do terapii najbardziej potrzebującym pacjentom, u których spodziewane jest uzyskanie najwyższych korzyści klinicznych z leczenia (w analizie klinicznej jednakowoż nie przedstawiono wyników dla subpopulacji pacjentów spełniających wymienione kryteria łącznie). Jednocześnie ograniczenie populacji ma służyć zachowaniu optymalnej kontroli budżetu płatnika.

Ze względu na wnioskowaną kategorię dostępności refundacyjnej (program lekowy), wskazany poziom odpłatności jest właściwy (lek dostępny bezpłatnie). Wnioskodawca zwraca się o refundację CERT w leczeniu nr-axSpA w ramach aktualnie istniejącej grupy limitowej – 1104.0 certolizumab pegol. Nazwa grupy limitowej, do której należy wnioskowany lek, nie określa szczegółowego wskazania. W związku z powyższym decyzja o refundacji CERT w leczeniu nr-axSpA może spowodować rozszerzenie wskazań w ramach istniejącej grupy limitowej. Wnioskowane warunki objęcia refundacją są zasadne.

3.2. Problem zdrowotny

Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

ICD10: M46 – Inne zapalne choroby kręgosłupa

Spondyloartropatia osiowa bez zmian radiologicznych

Zapalenia stawów z zajęciem kręgosłupa określane jako **spondyloartropatie (SpA)**, to choroby, w których dochodzi do zapalenia stawów kręgosłupa i tkanek okołokręgosłupowych, stawów obwodowych, przyczepów ścięgniętych oraz zmian zapalnych w wielu innych układach i narządach. W surowicy nie stwierdza się czynnika reumatoidalnego klasy IgM. Często obecny jest antygen HLA-B27.

Kryteria klasyfikacyjne spondyloartropatii osiowej i obwodowej według ASAS

Do spondyloartropatii zalicza się:

- zeszytniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK)
- łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS)
- reaktywne zapalenie stawów
- spondyloartropatię młodzieńczą
- zapalenie stawów towarzyszące zapalnym nieswoistym chorobom jelit – chorobie Leśniowskiego-Crohna oraz wrzodziejącemu zapaleniu jelita grubego
- zespół SAPHO¹
- zapalenie stawów związane z ostrym zapaleniem przedniego odcinka błony naczyniowej oka
- spondyloartropatie nieodróżniane. [Szczeklik 2014]

Tą ostatnią rozpoznaje się u pacjentów z cechami typowymi dla SpA, których jednak nie można zaklasyfikować do żadnego z wyżej wymienionych określonych podtypów.

Odróżnia się postać **osiową SpA (axSpA)**, w której dominują objawy ze strony kręgosłupa (odcinka lędźwiowo-krzyżowego), oraz postać **obwodową (SpA obwodową)**, manifestująca się głównie zapaleniem stawów (najczęściej niesymetrycznym) kończyn dolnych, a także stawów krzyżowo-biodrowych (SKB) oraz zapaleniem ścięgien (*enthesitis*) i palców (*dactylitis*). Zapalenie stawów kręgosłupa w przebiegu spondyloartropatii może

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

współistnieć z zapaleniem stawów krzyżowo-biodrowych, wyprzedzać je lub – rzadziej – występować samodzielnie. [Szczeklik 2014]

W ramach spondyloartropatii osiowej wyróżnia się **spondyloartropatię osiową bez zmian radiograficznych (nr-axSpA, ang. *Non-radiographic Axial Spondyloarthritis*)** oraz zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK), które jest radiograficzną formą SpA. [Madej 2015]

Różnice między ZZSK i nr-axSpA

Zgodnie z wynikami wielu badań pacjenci z ZZSK i nr-axSpA nie różnią się znacznie w wielu aspektach klinicznych. Jednak badania te pokazują także, że różnice istnieją w kilku innych ważnych aspektach. Nie zaobserwowano znacznych różnic w wynikach leczenia raportowanych przez pacjentów, takich jak ocena aktywności choroby w skali BASDAI czy jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia (ang. *Health Related Quality Of Life, HRQoL*). Natomiast różnice między grupami występowały w zakresie zapalenia oraz stopniu zmian radiograficznych, które były większe w przypadku pacjentów z ZZSK. Kolejną istotną różnicą jest większy odsetek kobiet w populacji z nr-axSpA, natomiast w przypadku ZZSK więcej jest mężczyzn z tą chorobą. [Kiltz 2012]

Epidemiologia

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

Obecnie wyodrębnia się częściej występującą (50–70% chorych) postać osiową oraz postać obwodową, uwzględnia się także objawy pozastawowe (m.in. zmiany łuszczykowe, zapalenie jelit, błony naczyniowej oka). Niektóre obserwacje wskazują na odrębność mechanizmów komórkowych i molekularnych biorących udział w patogenezie tych postaci SpA. [Kontny 2014]

Częstość występowania osiowej spondyloartropatii według nowych kryteriów diagnostycznych spondyloartropatii osiowej w losowo dobranej grupie 816 osób w wieku 18-44 lat z przewlekłym bólem krzyża była oceniana w 101 ośrodkach reumatologicznych w Stanach Zjednoczonych. 514 chorych (63% z przewlekłym bólem krzyża) w tej grupie spełniało kryteria osiowej SpA, co pozwala na określenie, iż stanowi to częstość 0,7% w ogólnej populacji (701 na 100 tysięcy osób). Chorobowość zarówno zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, jak i spondyloartropatii osiowej bez zmian radiologicznych oceniono na 0,35%, tj. 350/100 000 osób. [Strand 2013]

Etiologia i patogeneza

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

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

Czynniki zakaźne mogłyby brać udział w zapoczątkowaniu procesu zapalnego w przebiegu SpA za pośrednictwem antygenu **HLA-B27**². Przenikaniu drobnoustrojów do tkanek może sprzyjać zwiększona przepuszczalność błon śluzowych, stwierdzana u chorych na SpA, a także mikrourazy, które powodują zmiany w ścianach naczyń. Mikrourazy uważa się za jeden z czynników mających wpływ na powstawanie zmian zapalnych w obrębie przyczepów ścięgniastych. W przebiegu SpA nie znajduje się bakterii stawowej, z wyjątkiem reaktywnych zapaleń stawów związanych z zakażeniem przez *Chlamydia trachomatis*. Stwierdza się natomiast w ustroju lipopolisacharydy bakteryjne (LPS), cząsteczki DNA pochodzenia bakteryjnego i białka szoku termicznego. LPS mogą aktywować układ sygnałów związany z czynnikiem NF-κB³. Stwierdzono bowiem, że u ludzi receptor błonowy dla LPS (TLR2, ang. *Toll-Like Receptor 2*) powoduje transkrypcję tego czynnika.

Odrębnym zagadnieniem jest przyczyna zwiększonej częstości występowania SpA u chorych na HIV. W tych przypadkach spondyloartropatie mają cięższy przebieg niż u chorych bez zakażenia i są bardziej odporne na leczenie. Opisano przypadki zapalenia stawów i przyczepów ścięgniastych o ciężkim przebiegu u chorych

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

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

z antygenem HLA-B27, u których nie uzyskano poprawy po stosowaniu leków przeciwzapalnych, natomiast skuteczne okazało się leczenie środkami przeciwwirusowymi. Uważa się, że być może rolę w zaostrzeniu procesu chorobowego w przebiegu SpA u osób zakażonych HIV odgrywa zwiększona ekspozycja na zakażenia bakteryjne w obrębie dróg moczowo-płciowych, a także jelit (u homoseksualistów).

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

Obraz kliniczny

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

Zwykle dolegliwości nie mają ostrego charakteru. Pojawiają się w godzinach rannych, ale w ciągu dnia łagodnieją, co jest zgodne z ich naturą. U dużej części chorych nie ma też namacalnych objawów takich jak obrzęk stawów obwodowych, gorączka czy zmniejszenie masy ciała. Pierwsze objawy często mogą być więc traktowane zarówno przez chorego, jak i lekarza jako typowe bóle korzonkowe. W niektórych sytuacjach są wykonywane zdjęcia radiologiczne, ale dotyczyć one mogą odcinka lędźwiowego kręgosłupa i nie obejmują stawów krzyżowo-biodrowych, co sprawia, że negatywny wynik badania uspokaja zarówno chorego, jak i lekarza. Ponadto nawet gdy zdjęcia są ukierunkowane na stawy krzyżowo-biodrowe, to w początkowym okresie ZZSK zmiany zapalne nie są jeszcze widoczne w badaniu radiologicznym. [Wiland 2008]

Klasyfikacja i diagnostyka

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

Tabela 6. Zmodyfikowane klasyfikacyjne kryteria nowojorskie dla rozpoznania zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa [Wiland 2008]

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

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

W 1990 r. Amor na podstawie własnych doświadczeń opublikował zestaw 11 kryteriów klinicznych i jedno kryterium radiologiczne, którym przypisał odpowiednią punktację (Tabela 5). Dla rozpoznania SpA przy zsumowaniu, łączna ich wartość punktowa musiała wynosić co najmniej 6. Były one sprawdzane na grupie 1219 chorych na SpA oraz 157 chorych z innymi chorobami reumatycznymi; ocena właściwego rozpoznania SpA była dokonywana przez doświadczanego reumatologa, który wykluczał możliwość prawdopodobnej SpA. Specyficzność kryteriów Amora w tej grupie wynosiła 86,6%, zaś czułość była bliska 90%. Gdy porównywano czułość nowojorskich kryteriów z 1984 r. do kryteriów Amora to wynosiły one odpowiednio 39,6 i 96%. Te różnice były najbardziej widoczne, gdy porównywano czułość tych dwóch metod w SpA trwających krócej i dłużej niż 10 lat. Czułość plasowała się odpowiednio dla krócej trwających SpA na poziomie 25% (w kryteriach nowojorskich) vs 97,% (dla kryteriów Amora), a w długo trwającej SpA odpowiednio 60,2% vs 96,7%. Oczywiście kryteria Amora mają też i swoje ograniczenia, gdyż przykładowo chory z zapaleniem błony naczyniowej oka, ale bez objawów w stawach osiowych czy obwodowych, może mieć rozpoznaną SpA. W kryteriach Amora nie ma żadnych warunków wstępnych, a decyduje jedynie sumaryczna punktacja. [Wiland 2008]

Tabela 7. Kryteria diagnostyczne seronegatywnych spondyloartropatii (kryteria proponowane przez Amora i wsp. z 1990 roku) [Wiland 2008]

L.p.	Objawy kliniczne obecne lub przebyte	Pkt
1.	Ból okolicy lędźwiowej lub piersiowej występujący w nocy i/lub sztywność poranna tych okolic.	1
2.	Asymetryczne zapalenie stawów.	2
3.	Ból pośladków (jeśli jest naprzemienny).	1(2)
4.	<i>Dactylitis</i> („kielbaskowate” zapalenie palców).	2
5.	Ból pięty lub inna lokalizacja zapalenia przyczepów ścięgniętych.	2
6.	Ostre zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej oka.	2
7.	Niegonokokowe ostre zapalenie cewki moczowej lub szyjki macicy w ciągu miesiąca przed zapaleniem stawów.	1
8.	Ostra biegunka w ciągu miesiąca przed zapaleniem stawów.	1
9.	Łuszczyca lub <i>balanitis</i> lub zapalna choroba jelit.	2
10.	Zmiany radiologiczne. Zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych 2. stopnia, jeśli jest obustronne, lub 3. stopnia, jeśli jest jednostronne.	2
11.	Podłoże genetyczne. Obecność antygenu HLA B27 i/lub występowanie w rodzinie ZZSK, reaktywnego zapalenia stawów, łuszczycy, zapalenia błony naczyniowej oka lub zapalnej choroby jelit.	3
12.	Odpowiedź na leczenie wyrażająca się poprawą w ciągu 48 godzin przyjmowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) lub gwałtowny nawrót bólu po odstawieniu.	2
Aby postawić rozpoznanie sumaryczna liczba punktów musi równać się przynajmniej 6. Czułość oceniana jest na 90%, specyficzność na 86,6%.		

Stąd w 1991 r. ogłoszono inne zestawienie kryteriów wg ESSG, które choć stosuje podobne parametry, to zakłada konieczność obowiązkowych alternatywnych dwóch kryteriów, które powinny być spełnione (Tabela 6). W badaniach przekrojowych wśród 2228 chorych porównywano te dwa zestawy kryteriów klasyfikacyjnych. Wykazano w tym badaniu nieznaczną przewagę kryteriów Amora nad ESSG zarówno pod względem czułości, jak i specyficzności (91,9% vs 87,1% oraz 97,9% vs 96,4%). Kryteria ESSG oprócz warunków wstępnych nie zawierają również tzw. „dobrej odpowiedzi na NLPZ”; natomiast kryteria Amora mogą być bardziej pomocne w rozpoznawaniu SpA, gdyż są oparte na sumowaniu kryteriów. [Wiland 2008]

Tabela 8. Kryteria klasyfikacyjne ESSG dla spondyloartropatii zapalnych [Wiland 2008]

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

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

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

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

W 2009 r. ASAS (*Assessment of SpondyloArthritis International Society*) opublikowało nowe kryteria klasyfikacyjne dla ustalenia osiowej SpA (Tabela 7). Grupę 649 chorych pochodzących z 25 ośrodków z 16 różnych krajów stanowiły osoby z przewlekłym bólem krzyża trwającym dłużej niż 3 miesiące; przyczyna dolegliwości bólowych była – do momentu zgłoszenia się do reumatologa – niewyjaśniona, zaś początek dolegliwości pojawił się przed 45. rokiem życia. Mogli oni mieć zmiany o charakterze osiowym, ale dopuszczalna też była nieobecność tego rodzaju objawów. Chorzy byli pierwszy raz analizowani dokładnie w gabinecie lekarskim eksperta, należącego do grupy ASAS. Po dokładnym przebadaniu i zebraniu wszystkich danych wymaganych w tej analizie ekspert wydawał opinię, czy chory spełnia w jego przekonaniu kryteria SpA (tak lub nie) oraz na skali od 0 do 10 oceniał stopień swojej pewności, co do postawionego rozpoznania. Następnie porównywano tę ocenę z kryteriami Amora i ESSG. Kryteria SpA spełniało 391 chorych (60,2%), zaś w przypadku 258 chorych (39,8%) nie postawiono takiego rozpoznania. Stopień ufności, co do postawionego

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

rozpoznanie wynosił 6 w ponad 95% przypadków, zaś wartość 7 (w skali od 0 do 10) uzyskano w ponad 87%. Czulość i specyficzność dla wymienionych w tabeli 4 kryteriów klasyfikacyjnych wynosiła odpowiednio 82,9% i 84,4%. Praca ta ma istotną wartość nie tylko dlatego, że przyniosła ustalenie nowych kryteriów dopasowanych do zmieniających się możliwości diagnostycznych (w szczególności istotnej roli obrazowania za pomocą rezonansu magnetycznego). Przynosi ona również cenne wskazówki, gdy porównuje się objawy kliniczne i zmiany w badaniach dodatkowych wśród dwóch grup chorych z ustalonym rozpoznaniem SpA lub wykluczonym rozpoznaniem spondyloartropatii zapalnych (nie-SpA).

Tabela 9. Kryteria klasyfikacyjne w osiowej spondyloartropatii (u chorych z bólami krzyża \geq 3 miesięcy i początkiem choroby < 45. roku życia) [Wiland 2008]

lub	Zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych wykazane w badaniu obrazowym* + \geq 1 objaw spondyloartropatii wymienionych poniżej**
	HLA-B27 + \geq 2 objawy spondyloartropatii wymienionych poniżej**
<p>*Zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych w badaniu obrazowym to:</p> <ul style="list-style-type: none"> – aktywne (ostre) zapalenie w badaniu rezonansu magnetycznego sugerujące z dużym stopniem prawdopodobieństwa zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych związane ze spondyloartropatią lub – definitywne zmiany o typie zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych, zgodnie ze zmodyfikowanymi kryteriami nowojorskimi. 	
<p>**Objawy spondyloartropatii – należą do nich:</p> <ul style="list-style-type: none"> – zapalny ból krzyża, – zapalenie stawów obwodowych, – zapalenie przyczepów ścięgniastych (pięty), – zapalenie błony naczyniowej oka, – „kielbaskowate” zapalenie palców, – łuszczyca, – choroba Crohna/wrzodziejące zapalenie jelita grubego, – dobra odpowiedź na NLPZ, – wywiad rodzinny w kierunku spondyloartropatii, – HLA-B27, – zwiększone stężenie CRP. 	

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

Kryteria z 2009 r. są przede wszystkim kryteriami klasyfikacyjnymi, choć mogą mieć zastosowanie również jako kryteria diagnostyczne (Tabela 7). Dotyczy to takich sytuacji klinicznych, przy jakich były one walidowane, czyli gdy reumatolog konsultuje chorego podejrzanego o SpA (w tym badaniu było to około 60% szansy). Pozostaje natomiast do rozstrzygnięcia, czy będą one miały duże znaczenie praktyczne, np. w praktyce lekarza rodzinnego, gdzie częstość SpA może się wahać pomiędzy 5 a 10%. W takich sytuacjach należy się mniej sztywnie trzymać tych kryteriów i brać pod uwagę algorytm postępowania Rudwaleita. Nie należy również całkowicie rezygnować w postępowaniu diagnostycznym np. z kryteriów Amora, dopóki nie doczekamy się badań porównawczych na większych grupach. Pamiętać wtedy trzeba, aby w punkcie należącego do kryteriów Amora i dotyczącego badania radiologicznego posługiwać się również wynikiem badania rezonansu magnetycznego. [Wiland 2008]

Leczenie farmakologiczne

Leczenie SpA powinno być kompleksowe. Przyjmuje się, że w przypadku SpA osiowej leczenie powinno być takie jak w ZZSK. Zgodnie z zaleceniami ASAS, u chorych na SpA osiową niereagujących na leczenie

niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) należy rozważyć zastosowanie inhibitorów czynnika martwicy nowotworu (*Tumor Necrosis Factor* – TNF). W SpA obwodowej decyzję należy podejmować indywidualnie u każdego pacjenta. W aktywnych przypadkach konieczne wydaje się podanie leków modyfikujących przebieg choroby (LMPCh): najczęściej metotreksatu (MTX), sulfasalazyny, leflunomidu lub cyklosporyny, a przy braku ich skuteczności – inhibitorów TNF. [Stanisławska-Biernat 2012]

- Leki przeciwbólowe – paracetamol i słabe leki opioidowe (np. tramadol) stosuje się, gdy NLPZ są przeciwwskazane, nieskuteczne lub źle tolerowane.
- Glikokortykosteroidy stosuje się tylko miejscowo (wstrzyknięcia do stawów i tkanek okołostawowych objętych procesem zapalnym) oraz w leczeniu zmian ocznych.
- Syntetyczne leki modyfikujące przebieg choroby (LMPCh) – sulfasalazyna i metotreksat nie są skuteczne w postaci osiowej choroby. U chorych z zapaleniem stawów obwodowych można rozważyć zastosowanie sulfasalazyny, jednak należy ją odstawić, jeśli nie uzyska się poprawy w ciągu 4 miesięcy.
- Inhibitory TNF (ang. *Tumor Necrosis Factor*)⁵. W leczeniu ZZSK zarejestrowane są etanercept, infliksymab, adalimumab, golimumab, certolizumab pegol. Inhibitory TNF są wskazane u chorych z przewlekłym, wybitnie aktywnym procesem zapalnym, utrzymującym się pomimo leczenia konwencjonalnego. Wg ASAS powinny być spełnione następujące kryteria: utrzymująca się ≥ 4 tyg. aktywność choroby w ocenie reumatologa, wskaźnik BASDAI ≥ 4 (0-10) oraz nieskuteczność wcześniejszego leczenia przynajmniej 2 różnymi NLPZ stosowanymi pojedynczo przez łącznie 4 tyg. w maksymalnych zalecanych lub tolerowanych dawkach, chyba że są przeciwwskazane. W axSpA nie ma uzasadnienia stosowania syntetycznych LMPCh przed rozpoczęciem terapii inhibitorami TNF ani w jej trakcie. Nie ma dowodów na różnice w skuteczności różnych inhibitorów TNF, ale jeżeli stwierdza się równoczesne zmiany zapalne w jelitach, należy wziąć je pod uwagę w doborze leku. W razie nieskuteczności jednego inhibitora TNF korzystna może być jego zmiana na inny lek z tej grupy, natomiast nie stosuje się innych leków biologicznych. Efekt leczenia ocenia się najwcześniej po 12 tygodniach [Szczeklik 2014]

Przebieg naturalny i rokowanie

Obraz kliniczny nr-axSpA nie jest jeszcze opisany, ale może być utożsamiany z początkowym stadium ZZSK. Początek choroby jest trudny do uchwycenia, a objawy narastają stopniowo. Zazwyczaj proces zapalny w obrębie stawów krzyżowo-biodrowych widoczny jest na obrazie MRI na kilka lat przed ewentualnym pojawieniem się zmian radiologicznych. Przebieg ZZSK może charakteryzować się występowaniem faz zaostrzeń i remisji, jednak często jest przewlekły i postępujący. Następuje utrata prawidłowych krzywizn kręgosłupa i jego ostateczne usztywnienie, a także częste zmiany w stawach obwodowych, co prowadzi do zmiany postawy ciała i powstawania przykurczy w kończynach. [Stanisławska-Biernat 2012, Sieper 2002]

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

3.4. Liczebność populacji wnioskowanej

Dane NFZ

Tabela 10. Liczba pacjentów (unikalne niepowtarzające się numery PESEL) z rozpoznaniem wg klasyfikacji ICD-10 (głównym lub współistniejącym) M46.8 w podziale na płeć oraz poszczególne rozpoznania w latach 2012 – 2016 (z podziałem na lata)

Rok	Liczba pacjentów		
	Kobiety	Mężczyźni	Razem
2012	506	375	881
2013	536	461	997
2014	754	513	1267
2015	978	663	1641
2016*	276	188	464

*dane za rok 2016 obejmują miesiące od stycznia do lutego

Opinie ekspertów

Tabela 11. Wielkość populacji docelowej według ekspertów klinicznych

Wskazanie				Prof. dr hab. n. med. Marek Brzosko, KK w dziedzinie reumatologii
spondyloartropatia osiowa (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK	liczba osób w Polsce	„~5000-6000”	„0,2 – 0,35%”	-
	liczba nowych przypadków w ciągu roku	„~500”	„Prawdopodobnie 4-15/100 tys. osób (> 15 r.ż.)”	-
spondyloartropatia osiowa (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK, po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia zgodnie z programem lekowym (populacja spełniająca łącznie wszystkie kryteria kwalifikacji do załączonego programu lekowego)	liczba osób w Polsce	„~5000”	-	-
	liczba nowych przypadków w ciągu roku	„~500”	-	-

3.5. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.5.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W dniach 17-18 maja 2016 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych i rekomendacji organizacji, towarzystw naukowych oraz zagranicznych agencji HTA, dotyczących standardów postępowania w leczeniu nr-axSpA.

Przeszukano następujące źródła danych:

- bazy bibliograficzne MEDLINE (PubMed) i Embase (dostęp przez Ovid);
- bazę przeglądów systematycznych Cochrane;
- internetowe strony wybranych organizacji zajmujących się HTA i EBM:

- National Institute for Health and Care Excellence, NICE [<http://www.nice.org.uk/>];
 - Scottish Intercollegiate Guidelines Network, SIGN [<http://www.sign.ac.uk/>];
 - Haute Autorite de Sante, HAS [<http://www.has-sante.fr/>];
 - Scottish Medicines Consortium, SMC [www.scottishmedicines.org.uk/];
 - National Guideline Clearinghouse [<http://www.guideline.gov/>];
 - Institute for Clinical Systems Improvements, ICSI [https://www.icsi.org/guidelines__more/];
 - National Health and Medical Research Council, NHMRC [<http://www.nhmrc.gov.au/>];
 - National Institute for Health Research, NIHR [<http://www.nihr.ac.uk/research/>];
 - Agency for Healthcare Research and Quality - Department of Health and Human Services, AHRQ [<http://www.ahrq.gov/>];
 - New Zealand Guidelines Group, NZGG [<http://www.nzgg.org.nz/>];
 - Alberta Health Services, AHS [<http://www.albertahealthservices.ca/>];
 - National Institute for Health Research - Horizon Scanning Centre, NIHR HSC [<http://www.hsc.nihr.ac.uk/>];
- internetowe strony wybranych organizacji i towarzystw zajmujących się problemami reumatologicznymi:
 - National Ankylosing Spondylitis Society, NASS [<http://nass.co.uk/>];
 - Polskie Towarzystwo Reumatologiczne, PTR [<http://www.reumatologia.ptr.net.pl/>];
 - The European League Against Rheumatism, EULAR [www.eular.org/];
 - French Society for Rheumatology – Société Française de Rhumatologie, SFR [<http://sfr.larhumatologie.fr/>];
 - British Society for Rheumatology, BRS [<http://www.rheumatology.org.uk/>];
 - American College of Rheumatology, ACR [<http://www.rheumatology.org/>];
 - Spondylitis Association of America, SAA [<http://www.spondylitis.org/>];
 - Spondyloarthritis Research and Treatment Network, SPARTAN [<http://www.spartangroup.org/>].

W tabeli poniżej zawarto przegląd interwencji rekomendowanych aktualnych wytycznych krajowych i zagranicznych do stosowania w praktyce klinicznej w leczeniu pacjentów z nr-axSpA.

Tabela 12. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Wielka Brytania	NICE 2016	<ul style="list-style-type: none"> • Adalimumab, certolizumab pegol i etanercept są rekomendowane, w zakresie dopuszczonym do obrotu, jako opcje w <u>leczeniu dorosłych z ostrą nr-axSpA, którzy nie odpowiedzieli właściwie lub nie tolerują leczenia NSAID.</u> • Wybór leczenia <u>powinien być podjęty po omówieniu zalet i wad dostępnego leczenia między klinicystą i pacjentem</u> oraz ewentualnym rozważeniu innych powiązanych zmian stawowych. <u>Jeśli więcej niż 1 leczenie jest odpowiednie, należy wybrać opcję tańszą.</u> • Odpowiedź na terapię adalimumabem, certolizumabem pegol, etanerceptem, golimumabem lub infliksymabem powinno być oceniane po 12 tygodniach od momentu rozpoczęcia leczenia. Leczenie powinno być kontynuowane tylko w przypadku wyraźnej odpowiedzi na leczenie zdefiniowanej jako: <ul style="list-style-type: none"> · 50% redukcja wartości początkowej w skali BASDAI lub o ≥ 2 punkty oraz, · zmniejszenie bólu kręgosłupa w wizualnej skali analogowej (VAS) o 2 cm lub więcej • Leczenie innym inhibitorem TNF jest zalecane w przypadku pacjentów, którzy nie tolerują, lub którzy nie odpowiedzieli na leczenie pierwszym inhibitorem TNF, lub którzy przestali odpowiadać po odpowiedzi wstępnej. • Pracownicy opieki zdrowotnej stosując skalę VAS powinni wziąć pod uwagę wszystkie zaburzenia fizyczne, sensoryczne, związane z uczeniem się lub problemy z komunikacją, które mogą mieć wpływ na kwestionariusz, oraz wprowadzić wszelkie właściwe zmiany dostosowawcze.

Międzynarodowe	ACR/SAASRTN 2015	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Nie wskazuje się na przewagę żadnego z dostępnych inhibitorów TNF nad pozostałymi inhibitorami TNF, z wyjątkiem pacjentów z towarzyszącą chorobą zapalną jelit lub nawracającym zapaleniem tęczówki (bardzo słaba jakość dowodów, rekomendacja warunkowa, 100% zgodności).</u> • Rekomenduje się terapię inhibitorami TNF w porównaniu z brakiem leczenia inhibitorami TNF (średnia jakość dowodów, 90% zgodności). Leczenie powinno być rozważone u pacjentów z aktywną nr-axSpA, którzy <u>nie odpowiadają na NSAID, a w szczególności w przypadku zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych i/lub podwyższonym poziomem CRP.</u> Pacjenci powinni być gruntownie poinformowani o terapii oraz aktywnie zaangażowani w decyzje dotyczące terapii. • U dorosłych z aktywną nr-axSpA, z wyłączeniem pierwszej terapii inhibitorem TNF, zmiana na inny inhibitor TNF jest bardziej skuteczna niż dodanie wolno działającego leku przeciwreumatycznego – u tych pacjentów zaleca się stosowanie infliksymabu (rekomendacja warunkowa, bardzo niska jakość dowodów, 100% zgodności) • U dorosłych z aktywną nr-axSpA, z wyłączeniem pierwszej terapii inhibitorem TNF, zmiana na inny inhibitor TNF jest bardziej skuteczna niż zmiana na lek biologiczny inny niż inhibitor TNF (rekomendacja warunkowa, bardzo niska jakość dowodów, 100% zgodności).
Europa	EULAR 2015	Najnowsze wytyczne EULAR dotyczące spondyloartropatii skupiają się na korzyściach z wykorzystywania technik diagnostyki obrazowej (RTG, USG, MRI, CT, scyntygrafia) w leczeniu SpA.
Hiszpania	SER 2015	<ul style="list-style-type: none"> • Terapie biologiczne z zastosowaniem anty-TNF (adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, infliksymab i golimumab) mają udowodnioną skuteczność w postępowaniu z nr-axSpA. • Leki biologiczne takie jak adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, infliksymab i golimumab w porównaniu z PLC przyczyniają się do zmniejszenia zapalenia i zwiększenia zdolności czynnościowych • <u>Leczenie z zastosowaniem anty-TNF jest rekomendowane</u> jako leczenie farmakologiczne z wyboru dla pacjentów z aktywną (określona na podstawie obiektywnej charakterystyki zapalenia – zwiększone CRP lub zmiany w MRI) nr-axSpA, którzy są oporni na leczenie NLPZ.
Anglia	BSR 2015	Na podstawie dostępnych dowodów <u>stosowanie terapii anty-TNF w nr-axSpA może być tylko wskazane dla pacjentów z obiektywnymi oznakami zapalenia na podstawie MRI stawów krzyżowo-biodrowych i/lub podwyższonym poziomem CRP.</u> Aktualnie nie ma dowodów wysokiej jakości przemawiających za stosowaniem jakichkolwiek innych leków biologicznych w nr-axSpA.
Australia	Wytyczne australijskiej grupy ekspertów reumatologii oraz radiologii (Robinson 2014)	Inhibitory TNF są użyteczne w leczeniu nr-axSpA. Istnieje kilka prób klinicznych nad badających inhibitory TNF (adalimumab, certolizumab , etanercept i infliksymab) w postępowaniu z nr-axSpA. <u>Badania wskazują na dobrą skuteczność kliniczną, w szczególności we wczesnej fazie choroby i skojarzeniu z NSAID.</u> Wyniki badania Ability-1 obejmujące zarówno pacjentów z MRI-pozytywną i –negatywną nr-axSpA oraz analizę post-hoc subpopulacji wykazały, że pacjenci z potwierdzonym MRI uszkodzeniem stawu krzyżowo-biodrowego lub stężeniem CRP powyżej górnej granicy normy mieli wyższe wskaźniki odpowiedzi bezwzględnych. Wszystkie pozostałe badania dotyczyły pacjentów z potwierdzonym MRI uszkodzeniem stawu krzyżowo-biodrowego lub stężeniem CRP powyżej górnej granicy normy, dlatego obecnie trudno jest odpowiedzieć na pytanie, czy odpowiedź na inhibitory TNF różni się w zależności od statusu MRI czy CRP. W rekomendacjach zwrócono również uwagę, iż niezbędne są dalsze badania, które wskażą najlepsze czynniki prognostyczne odpowiedzi na nr-axSpA.
Kanada	CRA/SPARCC 2014	Według wytycznych CRA/SPARCC inhibitory TNF-alfa są skuteczne w leczeniu osiowej spondyloartropatii. Powołując się na meta-analizę wyników z lat 2005-2009 potwierdzono <u>wysoką skuteczność inhibitorów TNF-alfa oraz ich porównywalną skuteczność w leczeniu ZZSK i nr-axSpA.</u>
Polska	Stanisława-Biernat 2012 (Opracowanie na podstawie EULAR i	<p>Zalecenia dotyczące inhibitorów TNF w spondyloartropatiach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • leczenie inhibitorami TNF powinno być stosowane u pacjentów z długo utrzymującą się dużą aktywnością choroby, mimo • leczenia konwencjonalnego zgodnego z zaleceniami ASAS, • nie ma uzasadnienia, by stosować obowiązkowo LMPCh przed zastosowaniem preparatów anty-TNF lub łącznie z tymi preparatami • u pacjentów z postacią osiową ZZSK,

	ASAS)	<ul style="list-style-type: none"> nie ma dowodów świadczących o różnicach dotyczących skuteczności wpływu różnych inhibitorów TNF na objawy osiowe, stawowe/przyczepy ścięgniste; w razie współistnienia nieswoistego zapalenia jelit należy brać pod uwagę różnice w skuteczności działania różnych inhibitorów TNF na przewód pokarmowy, zmiana leczenia na inny inhibitor TNF może być korzystna, szczególnie u pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, nie ma dowodów naukowych na stosowanie w ZZSK innych leków biologicznych niż inhibitory TNF
Międzynarodowe	ASAS-EULAR 2010	<p>Zalecenia ASAS/EULAR z 2010 r. skupiają się na leczeniu ZZSK, ale uwzględniają także nr-axSpA.</p> <p>Autorzy rekomendacji powołują się na dane, które potwierdzają skuteczność inhibitorów TNF-alfa we wczesnych stadiach choroby (stwierdzenie <i>sacroiliitis</i> w obrazie rezonansu magnetycznego, ale nie na RTG). Oceniono, iż skuteczność we wczesnym stadium może być nawet wyższa niż w późnym stadium choroby (w wytycznych definiowane jako zmiany widoczne na RTG).</p>

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

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

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

3.5.2. Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac nad niniejszym raportem wystąpiono z prośbą o opinię do 6 ekspertów klinicznych. Do dnia zakończenia prac nad raportem otrzymano opinie od 5 ekspertów. Decyzją prezesa AOTMiT 3 z nich zostały dopuszczone do dalszych prac. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 13. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert			Prof. dr hab. n. med. Marek Brzosko, KK w dziedzinie reumatologii
Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	„brak danych (nie ma programu terapeutycznego)”	„Zarejestrowany jest w leczeniu – oprócz certolizumabu – adalimumab oraz etanercept, nie ma aktualnie danych liczbowych”	„Leki stosowane w programie lekowym infliksimab (w tym biosymilar), adalimumab, enbrel, golimumab. Odsetek pacjentów leczonych tymi lekami jest zanany Narodowemu Funduszowi Zdrowia”

Ekspert			Prof. dr hab. n. med. Marek Brzosko, KK w dziedzinie reumatologii
Technologie medyczne, które w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej zostaną zastąpione przez wnioskowaną technologię, jeżeli zostanie ona objęta refundacją	„brak danych (nie ma programu terapeutycznego)”	„Do tej pory nie było finansowanego leczenia w ramach programu lekowego w tym wskazaniu”	„Cimzia będzie dodatkową opcją w leczeniu. Wobec wprowadzenia kolejnych biosymilarów blokujących TNF alfa nie będzie mogła zastąpić innych leków.”
Najtańsze technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	„brak danych (nie ma programu terapeutycznego)”	„Do tej pory nie było finansowanego leczenia”	Biosymilary
Technologie uważane za najskuteczniejsze wśród stosowanych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	„brak danych (nie ma programu terapeutycznego)”	Wszystkie trzy inhibitory TNF zarejestrowane w tym wskazaniu, nie było badań „head to head”	-

3.6. Refundowane technologie medyczne

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

3.7. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 14. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Placebo adalimumab etanercept golimumab	<p>„Zgodnie z rekomendacją NICE dotycząca stosowania inhibitorów TNF-α (adalimumab, infliksymab, etanercept, golimumab i certolizumab pegol) w ZZSK oraz nr-axSpA, adalimumab, certolizumab i etanercept są rekomendowane, w zakresie wskazań rejestracyjnych, jako opcje terapeutyczne leczenia ciężkiej spondyloartropatii osiowej bez zmian radiologicznych u dorosłych chorych z niewystarczającą odpowiedzią lub nietolerancją niesteroidowych leków przeciwzapalnych.</p> <p>Aktualnie w Polsce żaden antagonistą TNF-α nie jest refundowany w ocenianym wskazaniu. Z tego względu na potrzeby niniejszej analizy klinicznej, jako komparator wykorzystano placebo. Dodatkowo jako komparator przyjęto pozostałe inhibitory TNF-α dostępne w Polsce w analizowanym wskazaniu: adalimumab, etanercept i golimumab. (...). Zastosowany wybór komparatorów jest spójny z prezentowanym w analizie dla adalimumabu (Humira). W analizie klinicznej dla adalimumabu nie uwzględniono jednak golimumabu jako komparatora, co zostało zauważone przez Analityków Agencji.”</p>	<p>Wybór zasadny</p> <p>Wytyczne kliniczne i opinie eksperckie wskazują, że we wnioskowanym wskazaniu rekomendowane jest stosowanie inhibitorów TNF alfa. Wśród leków z grupy anti-TNF zarejestrowane do stosowania w analizowanej populacji są adalimumab, etanercept, certolizumab pegol oraz golimumab - żaden z tych leków nie jest jednak finansowany w Polsce w analizowanym wskazaniu</p>

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Cele analiz klinicznych według wnioskodawcy:

- AKL wnioskodawcy z czerwca 2016 r.
„Celem pracy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania certolizumabu pegol (Cimzia) w terapii spondyloartropatii osiowej bez zmian radiologicznych w porównaniu z pozostałymi inhibitorami TNF- α dostępnymi w Polsce w analizowanym wskazaniu: adalimumabem, etanerceptem i golimumabem.”
- AKL wnioskodawcy z października 2015 r.:
„Celem pracy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania certolizumabu pegol (Cimzia) w terapii spondyloartropatii osiowej bez zmian radiologicznych”

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

Tabela 15. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli pacjenci (wiek \geq 18 lat) z rozpoznaną spondyloartropatią osiową bez zmian radiologicznych charakterystycznych dla ZZSK wg kryteriów ASAS.	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci niespełniający kryteriów ASAS dla spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych; • pacjenci z zapaleniem przyczepów ścięgniętych jako jedynym objawem spondyloartropatii; • pacjenci poniżej 18 roku życia. 	Populacja włączana do przeglądu systematycznego wnioskodawcy jest szersza niż wnioskowana, tj. określona treścią uzgodnionego programu lekowego „Leczenie certolizumabem pegol pacjentów z ciężką, aktywną postacią spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10 M46.8)”, zwłaszcza w zakresie wymaganych programem zmian typowych w obrazie rezonansu magnetycznego, obecnym antygenem HLA-B27 oraz konieczności wcześniejszego przyjmowania \geq 2 NLPZ albo konwencjonalnych LMPCh (sulfasalazyna lub metotreksat) po niepowodzeniu leczenia co najmniej jednym wstrzyknięciem dostawowym metyloprednizolonu.
Interwencja	Certolizumab pegol w dawce 200 mg co 2 tygodnie lub 400 mg co 4 tygodnie.	Certolizumab pegol w dawce innej niż wnioskowana (200 mg co 2 tygodnie lub 400 mg co 4 tygodnie).	Interwencja zgodna z wnioskiem refundacyjnym

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> • Placebo • Adalimumab w dawce 40 mg co 2 tyg., • Etanercept w dawce 25 mg 2 razy w tyg. lub 50 mg raz w tyg., • Golimumab w dawce 50 mg raz w miesiącu. 	Adalimumab, etanercept, golimumab w dawce niezgodnej z ChPL	Komparatory zdefiniowane prawidłowo
Punkty końcowe	<p>Badane punkty końcowe mające status pierwszo- lub drugorzędowych (co najmniej jedno kryterium obligatoryjne):</p> <ul style="list-style-type: none"> • skuteczność w zakresie punktów końcowych oceniających wpływ interwencji lub komparatorów na: <ul style="list-style-type: none"> ○ ból i inne objawy choroby, ○ aktywność choroby, ○ progresję choroby, ○ funkcjonowanie pacjentów, • bezpieczeństwo leczenia (częstość zdarzeń niepożądanych), • jakość życia. 	-	Wybrane punkty końcowe odpowiadają celom terapii rozpatrywanej populacji pacjentów
Typ badań	<p>Metodyka badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> • prospektywne, kontrolowane (otwarte lub z pojedynczą, bądź podwójnie ślełą próbą) badania kliniczne z randomizacją, • horyzont czasowy obserwacji nie mógł być krótszy niż 12 tygodni w przypadku certolizumabu pegol ze względu na zdefiniowany w charakterystykach produktów leczniczych czas potrzebny do uzyskania odpowiedzi na leczenie. 	<p>Metodyka badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> • badania retrospektywne, nierandomizowane, niekontrolowane; • badania na zdrowych ochotnikach lub w populacji pacjentów z innym wskazaniem; • horyzont czasowy obserwacji <12 tygodni; • badania nieopublikowane w formie pełnego tekstu, dostępne jedynie jako abstrakt konferencyjny. 	Metodologiczne kryteria zdefiniowane prawidłowo
Inne kryteria	<p>Do analizy włączono również opracowania wtórne dotyczące zastosowania certolizumabu pegol w leczeniu spondyloartropatii osiowej bez zmian radiologicznych, w których:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dane były analizowane przez co najmniej 2 autorów; • dane uzyskano w wyniku przeszukiwania co najmniej dwóch baz danych (Medline, EMBASE). 	-	Brak uwag

4.1.3. Ocena strategii wyszukiwania

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

- dla AKL wnioskodawcy z października 2015 r. porównującej CERT z PLC: 24.09.2015 r.
- dla AKL wnioskodawcy z czerwca 2016 r. porównującej CERT z innymi inhibitorami TNF- α : 25.05.2016 r. (badania bezpośrednio porównujących CERT z komparatorem) oraz 31.05.2016 r. (badania włączone do porównania pośredniego);

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy było odpowiednio czułe oraz zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł i sposobu ich łączenia. W strategii wyszukiwania nie zastosowano żadnych filtrów językowych oraz ograniczeń dotyczących przedziału czasowego. Do przeglądu badań pierwotnych nie włączano m.in. badań retrospektywnych, nierandomizowanych, niekontrolowanych, badań obejmujących horyzont czasowy obserwacji krótszy niż 12 tygodni oraz badań nieopublikowanych w formie pełnego tekstu (dostępnych jedynie jako abstrakt konferencyjny). Zgodnie z informacją przedstawioną przez Wnioskodawcę w procesie selekcji badań uczestniczyło co najmniej dwóch analityków, a w przypadku niezgodności między badaczami dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia konsensusu. Ocenie poddano tylko prace w językach angielskim, niemieckim, francuskim lub polskim.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline (via Pubmed), Embase (przez Ovid) i The Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących interwencji, komparatorów i jednostki chorobowej. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 22.07.2016 r. W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie zidentyfikowali dodatkowych prac..

4.1.4. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 5 pierwotnych badań z randomizacją, w tym 1 badanie porównujące CERT z PLC, 2 badania porównujące ADA z PLC, 1 badanie porównujące ETA z PLC oraz 1 badanie porównujące GOL z PLC.

4.1.4.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 16. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
CERT vs PLC			
RAPID-axSpA Landewé 2014, Sieper 2015a, Sieper 2015b, Osterhaus 2014 <u>Źródło finansowania:</u> UCB Pharma	Liczba ośrodków: wieloośrodkowe, 83 ośrodki (Europa, Ameryka Północna, Ameryka Łacińska); Liczba ramion: 2 (CERT vs PLC); Randomizacja: tak, randomizacja centralna IVR i IWRS, w proporcji 1:1:1; Zaślepienie: tak, podwójne (przez 24 tyg.); Typ hipotezy: superiority; Interwencje: Grupa A: CERT podskórnie w dawce początkowej 400 mg w 0, 2 i 4 tyg., następnie w dawce 200 mg co 2 tyg. Grupa B: CERT podskórnie w dawce początkowej 400 mg w 0, 2 i 4 tyg., następnie w dawce 400 mg co 4 tyg. Grupa C: PLC Podtyp wg AOTMiT: IIA; Ocena w skali Jadad: 4/5; Okres obserwacji: 24 tyg. jako badanie randomizowane, kontrolowane PLC; do 48 tyg. jako badanie z zaślepieniem dawki; następnie otwarta kontynuacja badania do 204 tygodnia	Kryteria włączenia ≥ 18 r.ż.; przewlekły ból pleców utrzymujący się ≥ 3 miesiące; rozpoznanie osiowej SpA na podstawie diagnostycznych kryteriów ASAS; choroba aktywna (tj. aktywność choroby w skali BASDAI ≥ 4 oraz całkowity ból pleców ≥ 4 [zakres 0-10 NRS]); stężenie CRP $> \text{GGN}^*$ i/lub zapalenie stawów krzyżowobiodrowych; niewystarczająca odpowiedź lub brak tolerancji na stosowany uprzednio co najmniej 1 lek z grupy NLPZ (≥ 30 dni ciągłej terapii – najwyższa tolerowana dawka lub ≥ 2 tygodnie leczenia dla każdego z leków – jeśli stosowano co najmniej 2 leki z grupy NLPZ); przerwanie leczenia z zastosowaniem anti-TNF > 3 miesiące (> 28 dni dla ETA) przed kwalifikacją do badania z powodów innych niż niepowodzenie pierwotnej terapii.	Pierwszorzędowy: Odpowiedź wg kryteriów ASAS20 w 12 tyg. Pozostałe (wybrane): <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź według kryteriów ASAS20; • odpowiedź według kryteriów ASAS5/6; • remisja częściowa według kryteriów ASAS; • odpowiedź według kryteriów BASDAI50; • znaczna poprawa według kryteriów ASDAS • choroba nieaktywna według kryteriów ASDAS; • aktywność choroby w skali BASDAI; • ruchomość kręgosłupa i stawów krzyżowobiodrowych w skali BASMI; • sprawność fizyczna w skali BASFI.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<p><u>Liczba pacjentów</u> Grupa A: 111 Grupa B: 107 Grupa C: 107</p>	
ADA vs PLC			
<p>ABILITY-1 van Der Heijde 2016, Sieper 2013</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Abbott Laboratories</p>	<p>Liczba ośrodków: wieloośrodkowe, 37 ośrodki w 10 krajach; Liczba ramion: 2 (ADA vs PLC); Randomizacja: tak, randomizacja centralna IVR, w proporcji 1:1; Zaślepienie: tak, podwójne; Typ hipotezy: superiority; Interwencje: Grupa A: ADA podawane podskórnice w dawce 40 mg, co 2 tyg.; Grupa B: PLC Podtyp wg AOTMI: IIA; Ocena w skali Jadad: 4/5; Okres obserwacji: 12 tyg. faza zaślepiona, następnie otwarta kontynuacja badania do 144 tyg. dla chorych, którzy ukończyli fazę zaślepioną.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> ≥18 r.ż.; osiowa SpA (rozpoznanie według kryteriów ASAS); choroba aktywna (tj. aktywność choroby w skali BASDAI ≥4 oraz całkowity ból pleców ≥4); brak wystarczającej odpowiedzi na NLPZ, brak tolerancji leków z tej grupy lub przeciwwskazania do ich zastosowania (na podstawie oceny klinicznej przeprowadzonej przez badacza); przewlekły ból pleców (trwający co najmniej 3 miesiące), który rozpoczął się przed 45 r.ż.; aktywne zmiany zapalne w stawach krzyżowo-biodrowych (obecnie lub w wywiadzie) widoczne w badaniu MRI ze stwierdzonym obrzękiem szpiku kości/zapaleniem kości wskazującym na zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych z SpA oraz spełnienie co najmniej jednego z kryteriów wskazanych poniżej lub obecność HLA-B27 oraz spełnienie co najmniej dwóch kryteriów wskazanych poniżej (innych niż obecność HLA-B27): ból pleców o charakterze zapalnym definiowany jako obecność w czasie kwalifikacji co najmniej 4 z 5 parametrów: 1) początek choroby <40 r.ż.; 2) przebieg podstępny choroby; 3) poprawa w czasie ćwiczeń fizycznych; 4) brak poprawy w czasie odpoczynku; 5) ból nocny zmniejszający nasilenie po wstaniu; zapalenie stawów (obecnie lub w wywiadzie); zapalenie przyczepów ścięgniętych w obrębie pięty (obecnie lub w wywiadzie); zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej oka potwierdzone przez okulistę (obecnie lub w wywiadzie); palce kielbaskowate (obecnie lub w wywiadzie); choroba Leśniowskiego-Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego obecnie lub w wywiadzie; dobra odpowiedź na leczenie z zastosowaniem NLPZ w wywiadzie (ból pleców ustąpił lub uległ zmniejszeniu po 24 lub 48 godzinach od podania pełnej dawki NLPZ); SpA w wywiadzie rodzinnym; dodatni wyn k HLA-B27; zwiększone stężenie CRP.</p> <p><u>Liczba pacjentów</u> Grupa A: 91 Grupa B: 94</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> Odszetek pacjentów, którzy osiągnęli odpowiedź wg kryteriów ASAS40 w 12 tygodniu.</p> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź według kryteriów ASAS20; • odpowiedź według kryteriów ASAS5/6; • remisja częściowa według kryteriów ASAS; • odpowiedź według kryteriów BASDAI50; • znaczna poprawa według kryteriów ASDAS; • choroba nieaktywna według kryteriów ASDAS; • zapalenie stawów kręgosłupa na podstawie badania MRI; • zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych na podstawie badania MRI; • stężenie hs-CRP; • jakość życia; • zmiana oceny stanu zapalnego/porannej sztywności stawów w skali BASDAI; • liczba obrzękniętych stawów; • liczba tkliwych stawów; • liczba palców kielbaskowatych; • zajęcie klatki piersiowej; • zapalenie przyczepów ścięgniętych według kryteriów MASES; • zapalenie przyczepów ścięgniętych rozciągna podszwowego; • ruchomość kręgosłupa i stawów krzyżowo-biodrowych w skali BASMI; • poprawa sprawności fizycznej w skali BASFI (wynik <2); • profil bezpieczeństwa.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Haibel 2008 <u>Źródło finansowania:</u> Abbott Laboratories</p>	<p>Liczba ośrodków: wieloośrodkowe, 2 ośrodki w Niemczech; Liczba ramion: 2 (ADA vs PLC); Randomizacja: tak, bez opisu metody randomizacji; Zaślepienie: tak, podwójne (przez 12 tyg.); Typ hipotezy: superiority; Interwencje: Grupa A: ADA podawane podskórnie, w dawce 40 mg, co 2 tyg.; Grupa B: PLC Podtyp wg AOTMiT: IIA; Ocena w skali Jadad: 3/5; Okres obserwacji: 12 tyg. jako badanie randomizowane, następnie otwarta kontynuacja badania do 52 tygodnia</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> ≥18 r.ż.; osiowa SpA bez zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych (na podstawie zmian radiograficznych) – definiowana jako przewlekły ból dolnego odcinka kręgosłupa tj. utrzymujący się >3 miesiące, wiek w chwili wystąpienia objawów choroby <50 r.ż. oraz spełnienie co najmniej 3 z 6 kryteriów (w tym 2 z pierwszych 3 kryteriów): ból pleców o charakterze zapalnym, dodatni wynik HLA-B27, aktywny stan zapalny6 w obrębie kręgosłupa lub stawów krzyżowo-biodrowych w badaniu MRI, dobra odpowiedź na leczenie z zastosowaniem NLPZ w wywiadzie, obecność (aktualnie lub w przeszłości) co najmniej 1 zmiany chorobowej umiejscowionej poza kręgosłupem7 oraz SpA w wywiadzie rodzinnym; choroba aktywna (tj. aktywność choroby w skali BASDAI ≥4 pomimo leczenia z zastosowaniem leków z grupy NLPZ); oporność na leczenie z zastosowaniem NLPZ (definiowana jako brak odpowiedzi na co najmniej jeden lek z grupy NLPZ stosowany w maksymalnej tolerowanej dawce – na podstawie oceny badacza); przerwanie leczenia z zastosowaniem DMARD lub prednizonu (bądź jego ekwiwalentu) stosowanego w dawce >7,5 mg/dobę, co najmniej 1 miesiąc przed kwalifikacją do badania; przerwanie leczenia z zastosowaniem leków biologicznych co najmniej 12 tygodni przed kwalifikacją do badania.</p> <p><u>Liczba pacjentów</u> Grupa A: 22 Grupa B: 24</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> 40% poprawa w aktywności choroby wg kryteriów ASAS40</p> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź według kryteriów ASAS20; • remisja częściowa według kryteriów ASAS; • odpowiedź według kryteriów BASDAI50; • aktywność choroby w ocenie chorego; • poranna sztywność stawów w skali BASDAI; • ruchomość kręgosłupa i stawów krzyżowo-biodrowych w skali BASMI; • sprawność fizyczna w skali BASFI; • aktywność choroby w skali BASDAI; • nasilenie bólu (ból ogółem i bólu nocnego); • jakość życia • profil bezpieczeństwa. • liczba obrzękniętych stawów; • wynik według kryteriów MASES; • zapalenie przyczepów ścięgniętych według kryteriów MASES; • sprawność fizyczna w skali BASFI; • nasilenie bólu ogółem i nasilenie bólu nocnego; • stężenie CRP;
ETA vs PLC			
<p>EMBARC Dougados 2014 <u>Źródło finansowania:</u> Pfizer Inc</p>	<p>Liczba ośrodków: wieloośrodkowe, ośrodki w 14 krajach (Europa, Azja, Ameryka Południowa); Liczba ramion: 2 (ETA vs PLC); Randomizacja: tak, interaktywna obsługa osoby dzwoniącej, w proporcji 1:1; Zaślepienie: tak, podwójne (przez 12 tyg.); Typ hipotezy: superiority; Interwencje: Grupa A: ETA podskórnie w dawce w dawce 50 mg/tydzień. ETA podawano przez 12 tygodni Grupa B: PLC Podtyp wg AOTMiT: IIA; Ocena w skali Jadad: 4/5; Okres obserwacji: 12 tyg. jako badanie randomizowane, następnie otwarta kontynuacja badania do 92 tygodnia</p>	<p><u>Kryteria włączenia</u> Wiek ≥18 r.ż. i <50 r.ż.; osiowa SpA – spełnienie diagnostycznych kryteriów ASAS; objawy choroby występujące >3 miesiące (ale <5 lat); aktywność choroby w skali BASDAI wynosząca ≥4 punkty; brak wystarczającej odpowiedzi na leczenie z zastosowaniem NLPZ (definiowane jako brak odpowiedzi na leczenie z zastosowaniem co najmniej 2 leków z grupy NLPZ, stosowanych oddzielnie przez łączny okres wynoszący >4 tygodni); przewlekły ból pleców; stosowanie leków z grupy NLPZ w stałych, optymalnie tolerowanych dawkach przez co najmniej 14 dni przed rozpoczęciem badania (oraz kontynuacja ich stosowania w czasie trwania badania); stosowanie skutecznych metod antykoncepcji; badanie na obecność gruźlicy zgodnie z lokalnymi wytycznymi.</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> 40% poprawa w aktywności choroby wg kryteriów ASAS40.</p> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź według kryteriów ASAS40 (ogółem i w podgrupach); • odpowiedź według kryteriów ASAS20; • remisja częściowa według kryteriów ASAS; • odpowiedź według kryteriów ASAS5/6; • odpowiedź według kryteriów BASDAI50; • choroba nieaktywna w skali ASDAS; • aktywność choroby w ocenie chorego; • aktywność choroby w skali BASDAI;

⁶ rozpoznanie na podstawie opinii reumatologa i radiologa, nie zdefiniowano formalnych kryteriów określających aktywny stan zapalny

⁷ np. przedni odcinek błony naczyniowej oka, zapalenie stawów obwodowych, zapalenie przyczepów ścięgniętych

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<u>Liczba pacjentów</u> Grupa A: 106 Grupa B: 109	<ul style="list-style-type: none"> poranna sztywność stawów w skali BASDAI; sprawność fizyczna w skali BASFI; nasilenie bólu (ból ogółem i bólu nocnego); zapalenie stawów kręgosłupa na podstawie badania MRI; zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych na podstawie badania MRI; stężenie hs-CRP; profil bezpieczeństwa.
GOL vs PLC			
GO-AHEAD Sieper 2015 <u>Źródło finansowania:</u> Merck & Company	Liczba ośrodków: 52 ośrodki (m.in. Czechy, Dania, Finlandia, Niemcy, USA, Włochy); Liczba ramion: 2 (GOL vs PLC); Randomizacja: tak; Zaślepienie: tak, podwójne; Typ hipotezy: superiority; Interwencje: Grupa A: GOL 50 mg/4 tyg Grupa B: PLC Podtyp wg AOTMiT: IIA; Ocena w skali Jadad: 3/4; Okres obserwacji: 16 tyg.	<u>Kryteria włączenia:</u> wiek 18-45 lat; aktywna postać ax-SpA bez zmian radiologicznych na podstawie opinii lekarza; czas od diagnozy: ≤5 lat; przewlekłe bóle pleców trwające ≥3 miesiące; spełnienie kryteriów ASAS dla ax-SpA i 1 cecha ax-SpA lub obecność antygenu HLA-B27 i ≥ 2 cechy ax-SpA; całkowite bóle pleców ≥4 i wskaźnik BASDAI ≥4 w skali VAS od 0 do 10 cm; niewystarczająca odpowiedź na leczenie lub nietolerancja co najmniej 1 NLPZ lub nietolerancja maksymalnej dawki NLPZ przez 30 dni. <u>Liczba pacjentów:</u> A: 98 B: 100	<u>Pierwszorzędowy:</u> Odsetek chorych, którzy w 16. tyg. badania spełnili kryteria odpowiedzi ASAS20. <u>Pozostałe (wybrane):</u> <ul style="list-style-type: none"> Odpowiedź wg ASAS40, z częściową remisją ASAS; Odpowiedź wg BASDAI; Zmiana oceny wg SPARCC; Zmiana wyników w skalach BASDAI, ASDAS, BASFI, BASM; Ból pleców; zmiana stężenia CRP; ocena obrzęku i tkliwości stawów; MASES (Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score); jakość życia; zdarzenia niepożądane;

Szczegółowy opis wskazanego w tabeli badania znajduje się w aneksach 4-8 AKL wnioskodawcy.

4.1.4.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 5 pierwotnych badań z randomizacją, w tym 1 badanie porównujące CERT z PLC (Landewe 2014), 2 badania porównujące ADA z PLC (van der Heijde 2016, Sieper 2013, Haibel 2008), 1 badanie porównujące ETA z PLC (Dougados 2014) oraz 1 badanie porównujące GOL z PLC (Sieper 2015).

Randomizowana, podwójnie zaślepiona, wieloośrodkowa próba kliniczna z grupami równoległymi RAPID-axSpA porównuje terapię CERT z PLC u chorych na axSpA (w ramach analizy uwzględniono wyłącznie wyniki dla podgrupy chorych na nr-axSpA). Autorzy badania zastosowali randomizację centralną przy pomocy systemu IVR oraz interaktywnego systemu internetowego (ang. interactive web response system). Pacjentów przypisano do grup badanych i grupy kontrolnej w stosunku 1:1:1 ze stratyfikacją względem ośrodka badawczego, spełnionych zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich (tak vs nie) oraz stosowania uprzednio anty-TNF (tak vs nie). Badanie oceniono na 4/5 pkt w skali Jadad (niewystarczający opis zaślepienia). Liczebności ramion CERT 200 mg, CERT 400 mg i PLC wyniosły kolejno 111, 107 i 107 osób. Analizę statystyczną przeprowadzono dla populacji ITT. Wyniki dotyczące skuteczności zostały przedstawione dla wszystkich chorych zrandomizowanych do badania. W przypadku analizy bezpieczeństwa wyniki zostały przedstawione dla wszystkich chorych, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leku i dla których otrzymano dane dla okresu obserwacji wynoszącego ≤70 dni od przyjęcia ostatniej dawki badanego leku. Okres obserwacji fazy randomizowanej wyniósł 24 tygodnie. Następnie próbę kontynuowano do 48 tyg. jako badanie z zaślepieniem

dawki i do 204 tygodnia w ramach otwartej kontynuacji badania. Typ zastosowanej hipotezy badawczej to *superiority*.

Włączona do analizy głównej próba kliniczna ABILITY-1 to randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie badanie, przeprowadzone w układzie grup równoległych, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo ADA w porównaniu z PLC w leczeniu pacjentów z nr-axSpA. W celu zapewnienia ukrycia kodu alokacji w powyższym badaniu przeprowadzono randomizację z zastosowaniem centralnego systemu IVRS (ang. Interactive Voice Response System); chorych przydzielono do grupy badanej i grupy kontrolnej w stosunku 1:1. Badaniu ABILITY-1 przyznano 4/5 punktów w skali Jadad (punkt odjęto za brak opisu zaślepienia). Populacja włączona do badania liczyła 185 pacjentów; badane grupy były zbilansowane pod względem liczebności ramion ADA i PLC (odpowiednio 91 i 94). Przeprowadzono analizę ITT – wyniki dotyczące bezpieczeństwa zostały przedstawione dla wszystkich chorych zrandomizowanych do badania, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leku, zaś wyniki dotyczące skuteczności zostały przedstawione dla wszystkich chorych zrandomizowanych do badania, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leku z wykluczeniem 7 chorych (4 chorych w grupie ADA i 3 chorych w grupie PLC) z uwagi na niestosowanie się do zaleceń przez osoby przeprowadzające badanie w jednym z ośrodków. W przypadku fazy zaślepienia czas obserwacji wyniósł 12 tygodni. Następnie, dla pacjentów, którzy ukończyli fazę zaślepienia, kontynuowano fazę otwartą do 144 tygodnia. Typ zastosowanej hipotezy badawczej to *superiority*.

Drugie z badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo ADA w porównaniu z PLC u pacjentów z nr-axSpA, Haibel 2008, to randomizowane, dwuośrodkowe, podwójnie zaślepienie badanie, przeprowadzone w układzie grup równoległych. Autorzy badania nie przedstawili opisu randomizacji ani zaślepienia, co przyczyniło się do uzyskania 3/5 pkt w skali Jadad. Populacja zakwalifikowana do badania liczyła łącznie 46 pacjentów: 22 w ramieniu ADA oraz 24 w grupie PLC. Analiza ITT została zachowana dla wszystkich zrandomizowanych pacjentów, zarówno w zakresie wyników analizy skuteczności, jak i bezpieczeństwa. W ramach badania randomizowanego okres obserwacji wynosił 12 tygodni, po którym badanie kontynuowano w fazie otwartej przez 52 tygodnie. Typ zastosowanej hipotezy badawczej to *superiority*.

W analizie klinicznej wykorzystano również wyniki badania Dougados 2014 porównującego ETA względem PLC u chorych na nr-axSpA. Jest to wieloośrodkowa, randomizowana, podwójnie zaślepienie próba kliniczna z grupami równoległymi. Randomizację przeprowadzono przy pomocy systemu umożliwiającego interaktywną obsługę osoby dzwoniącej. Pacjentów przypisano do grupy badanej i grupy kontrolnej w stosunku 1:1. Chorych stratyfikowano do grup na podstawie obecności zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych stwierdzonego w oparciu o wynik badania MRI oraz na podstawie regionu geograficznego. Opis metody zaślepienia w badaniu jest niewystarczający. W związku z powyższym próba kliniczna Dougados 2014 uzyskała 4/5 pkt w skali Jadad. Liczebność populacji włączonej do badania wyniosła 215 osób – 106 w grupie badanej i 109 w grupie kontrolnej. Wyniki dotyczące skuteczności przedstawiono dla zmodyfikowanej populacji ITT definiowanej jako chorzy zrandomizowani do badania, spełniający kryteria ASAS dla axSpA, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku badanego i u których dokonano co najmniej jednej oceny w czasie badania. W ramach analizy bezpieczeństwa wyniki zostały przedstawione dla wszystkich chorych zrandomizowanych do badania, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku badanego. Okres obserwacji badania randomizowanego wyniósł 12 tygodni, zaś faza otwarta – 80 tygodni.

Skuteczność i bezpieczeństwo GOL vs PLC w leczeniu chorych na nr-axSpA oceniano w badaniu GO-AHEAD. Jest to wieloośrodkowa, randomizowana, podwójnie zaślepienie próba kliniczna z grupami równoległymi. Randomizację przeprowadzono z wykorzystaniem centralnego systemu IVRS oraz IWRS (ang. *Interactive Web Response System*). Pacjentów przypisano do grupy badanej i grupy kontrolnej w stosunku 1:1. Chorych stratyfikowano do grup na podstawie obecności zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych stwierdzonego w oparciu o wynik badania MRI oraz poziomu CRP. Autorzy badania nie przedstawili opisu randomizacji ani zaślepienia, co przyczyniło się do uzyskania 3/5 pkt w skali Jadad. Liczebność populacji włączonej do badania wyniosła 198 osób – 98 w grupie badanej i 100 w grupie kontrolnej. Wyniki przedstawiono dla populacji ITT. Okres obserwacji badania randomizowanego wyniósł 16 tygodni, zaś faza otwarta – 44 tygodnie.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

„Spośród zidentyfikowanych ograniczeń analizy należy przede wszystkim wymienić:

- sposób prezentacji części wyników dotyczących zmiennych ciągłych dla certolizumabu – brak wartości SD, konieczność wykorzystania wartości p w celu oszacowania średniej różnicy.
- Ograniczenia metodyki włączonych badań: niedokładny opis lub brak opisu randomizacji oraz brak opisu metody zaślepienia, a także różnice w kryteriach włączenia/wykluczenia chorych i okresie obserwacji pomiędzy badaniami (16 tyg. badania GO-AHEAD, 12 tyg. pozostałe badania).”

4.1.5. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

„Spośród zidentyfikowanych ograniczeń analizy należy przede wszystkim wymienić:

- mała liczba włączonych badań dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa CERT, a co za tym idzie niewielką liczebność populacji objętej obserwacją – zidentyfikowano 1 randomizowane kontrolowane badanie, które objęło populację 325 pacjentów, w tym 147 pacjentów ze spondyloartropatią osiową bez zmian radiologicznych;
- brak opublikowanych badań randomizowanych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo CERT w bezpośrednim porównaniu z ADA, ETA i GOL, co skutkuje koniecznością przeprowadzenia porównania pośredniego;
- brak możliwości przeprowadzenia pośredniego porównania oceny bezpieczeństwa spowodowany brakiem raportowania zdarzeń niepożądanych w docelowej populacji chorych, tj. z nr-ax-SpA w badaniu RAPID-axSpA (ocena populacji docelowej stanowiła w badaniu RAPID-axSpA ocenę dodatkową i obejmowała jedynie główne punkty końcowe);
- różny sposób raportowania poszczególnych punktów końcowych we włączonych badaniach (zmiana od wartości początkowej lub wynik końcowy parametru ciągłego);
- ze względu na brak opublikowanych danych specyficznych dla subpopulacji pacjentów z ZZSK i nr-axSpA analizę bezpieczeństwa dla terapii CERT przeprowadzono łącznie w obu tych populacjach;
- analizując dane dotyczące bezpieczeństwa terapii CERT należy podkreślić, że badanie RAPID-axSpA było badaniem, którego wielkość badanej próby została ustalona pod kątem oceny skuteczności leczenia, a zatem analiza statystyczna wyników dotyczących bezpieczeństwa powinna być traktowana ze szczególną ostrożnością. Szczególnie należy zwrócić uwagę na fakt, że prezentowana analiza publikowanych danych nie uwzględnia czasu ekspozycji ani wielokrotności działań niepożądanych występujących u jednego pacjenta. (...) populacja pacjentów otrzymujących PLC, która w 16. tyg. nie uzyskiwała odpowiedzi na leczenie migrowała do grupy otrzymującej aktywne leczenie CERT. Powoduje to, że dla 24-tyg. horyzontu obserwacji, dla którego raportowane są działania niepożądane, zaburzeniu (na niekorzyść CERT) ulega balans czasu ekspozycji, który dla PLC jest krótszy niż wynika to z horyzontu obserwacji.
- Jeśli chodzi o wskazanie nr-axSpA, zostało opublikowane tylko jedno badanie kontrolowane PLC o innym czasie trwania. (...) Różnice dotyczą również populacji włączonych do badań. Do badania ABILITY-1 włączono tylko pacjentów bez potwierdzenia choroby w RTG, natomiast w badaniu RAPID-axSpA u połowy pacjentów rozpoznanie ZZSK zostało potwierdzone w RTG.”

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- ograniczenie wiarygodności wyników wynikające z konieczności przeprowadzenia porównania pośredniego z ADA, ETA i GOL;
- brak wyników dla chorych na ciężką postać nr-axSpA we wszystkich włączonych badaniach, przy czym analizowano chorych z aktywną chorobą ocenioną w skali BASDAI na ≥ 4 . Należy jednak zdecydowanie podkreślić, że nie odnaleziono definicji ciężkiej postaci nr-axSpA. Obraz kliniczny ciężkiej aktywnej osiowej spondyloartropatii bez zmian radiograficznych z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia nie został jednak dokładnie opisany;
- mała liczba włączonych badań dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa komparatorów (2. badania dla ADA, po 1 badaniu dla ETA i GOL) oraz niewielka liczebność populacji;
- brak wiarygodnych wyników dla długookresowej skuteczności i bezpieczeństwa CERT w analizowanej populacji;
- nie odnaleziono wiarygodnych danych na temat skuteczności praktycznej CERT;
- badania włączone do przeglądu systematycznego przeprowadzono na populacji szerszej niż populacja wskazana we wniosku refundacyjnym, przy czym należy podkreślić, że nie odnaleziono innych dowodów naukowych, które odpowiadałyby w większym stopniu populacji docelowej. Wykorzystano zatem najlepsze dostępne dane;
- brak badań porównujących ADA z naturalnym przebiegiem nr-axSpA, w szczególności w dłuższym okresie obserwacji. Ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii jest zakłócona przez działanie terapii dodanych (BSC), w tym leków z grupy DMARD i NLPZ;
- brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego dla 24-tyg. okresu obserwacji.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

W uwzględnionych badaniach nie analizowano wpływu porównywanych interwencji na **przeżycie**.

CERT vs PLC

Skuteczność CERT vs PLC w leczeniu nr-axSpA oceniano w 1 badaniu RCT (**RAPID-axSpA**).

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

Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności dla porównania CERT vs PLC – dane dychotomiczne (RAPID-axSpA)

Punkt końcowy	OB [tyg.]	n/N (%)		RR (95% CI)
		CERT	PLC	
Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS20*	CERT 200 mg/2 tyg.			
	12	27/46 (58,7)	20/50 (40,0)	1,47 (0,97; 2,23)
	24	30/46 (65,2)	12/50 (24,0)	2,72 (1,59; 4,65)
	CERT 400 mg/4 tyg.			
	12	32/51 (62,7)	20/50 (40,0)	1,57 (1,05; 2,34)
	24	36/51 (70,6)	12/50 (24,0)	2,94 (1,74; 4,97)
	CERT 200 mg/2 tyg. + 400 mg/4 tyg.			
	12	59/97 (60,8)	20/50 (40,0)	1,52 (1,04; 2,21)
24	66 (68,0)	12/50 (24,0)	2,84 (1,70; 4,73)	
Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS40#	CERT 200 mg/2 tyg.			
	12	22/46 (47,8)	8/50 (16,0)	2,99 (1,48; 6,04)
	24	26/46 (56,5)	7/50 (14,0)	4,04 (1,94; 8,40)
	CERT 400 mg/4 tyg.			
	12	24/51 (47,1)	8/50 (16,0)	2,94 (1,46; 5,91)
	24	23/51 (45,1)	7/50 (14,0)	3,22 (1,52; 6,82)
	CERT 200 mg/4 tyg. + 400 mg/4 tyg.			
	12	46/97 (47,4)	8/50 (16,0)	2,96 (1,52; 5,79)
24	49/97 (50,5)	7/50 (14,0)	3,61 (1,77; 7,37)	

*Kryteria odpowiedzi **ASAS20** obejmują co najmniej 20% poprawę i co najmniej 10 mm poprawę w skali VAS (0-100) dla co najmniej 3 z 4 domen oraz nie większe niż 20% i 10 mm w VAS (0-100) pogorszenie dla czwartej z domen; #Kryteria **ASAS40** obejmują co najmniej 40% poprawę i co najmniej 20 mm poprawę w skali VAS (0-100) dla co najmniej 3 z 4 domen oraz brak pogorszenia w czwartej z domen

W zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego, tj. **odsetka pacjentów z odpowiedzią ASAS20**, po 12. tygodniach leczenia nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupą otrzymującą CERT 200 mg co 2 tygodnie (58,7%) a grupą kontrolną otrzymującą PLC (40,0%); istotną statystycznie przewagę CERT 200 mg nad PLC zaobserwowano natomiast w 24. tygodniu badania (65,2% vs 24,0%). W przypadku CERT podawanym w dawce 400 mg co 4 tygodnie wyniki porównania z PLC wykazały istotnie wyższy odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS20 w grupie badanej zarówno w 12., jak i w 24. tygodniu badania, odpowiednio 62,7% vs 40,0% i 70,6% vs 24,0%. W obu analizowanych punktach czasowych istotną statystycznie przewagę ocenianej interwencji nad PLC wykazano również dla wyników dotyczących porównania CERT w obu dawkach łącznie (200 mg/2 tyg. + 400 mg/4 tyg.) z PLC: 60,8% vs 40,0% (12 tyg.) oraz 68,0 vs 24,0% (24 tyg.).

W odniesieniu do punktu końcowego **odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS40** wyniki dla porównania CERT w dawce 200 mg/2 tyg. lub 400 mg/4 tyg., a także w obu dawkach łącznie (200 mg/2 tyg. + 400 mg/4 tyg.), z PLC wykazały istotną statystycznie przewagę na korzyść wnioskowanej technologii zarówno w 12-, jak i 24-tygodniowym horyzoncie obserwacji.

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

Tabela 18. Wyniki analizy skuteczności dla porównania CERT vs PLC – dane ciągłe (RAPID-axSpA)

Punkt końcowy	OB [tyg.]	Średnia (SD)		MD (95% CI)
		CERT	PLC	
Zmiana wyniku w skali ASDAS	CERT 200 mg/2 tyg.			
	12	-1,6 (bd)	-0,4 (bd)	-1,20 (-1,89; -0,51);
	24	-1,8 (bd)	-0,4 (bd)	-1,40 (-2,21; -0,59);
	CERT 400 mg/4 tyg.			
	12	-1,6 (bd)	-0,4 (bd)	-1,20 (-1,89; -0,51);
	24	-1,7 (bd)	-0,4 (bd)	-1,30 (-2,05; -0,55);
Zmiana wyniku w skali BASDAI	CERT 200 mg/2 tyg.			
	12	-3,3 (bd)	-1,5 (bd)	-1,80 (-2,84; -0,76);
	24	-3,3 (bd)	-1,0 (bd)	-2,30 (-3,63; -0,97);
	CERT 400 mg/4 tyg.			
	12	-3,4 (bd)	-1,5 (bd)	-1,90 (-2,10; -0,80);
	24	-3,2 (bd)	-1,0 (bd)	-2,20 (-3,47; -0,93);
Zmiana wyniku w skali BASMI	CERT 200 mg/2 tyg.			
	12	-0,6 (bd)	0,0 (bd)	-0,60 (-0,95; -0,25);
	24	-0,5 (bd)	0,1 (bd)	-0,60 (-0,95; -0,25);
	CERT 400 mg/4 tyg.			
	12	-0,5 (bd)	0,0 (bd)	-0,50 (-0,79; -0,21);
	24	-0,4 (bd)	0,1 (bd)	-0,50 (-0,99; -0,01)
Zmiana wyniku w skali BASFI	CERT 200 mg/2 tyg.			
	12	-2,3 (bd)	-0,4 (bd)	-1,90 (-2,30; -0,80)
	24	-2,4 (bd)	0,0 (bd)	-2,40 (-3,78; -1,02);
	CERT 400 mg/4 tyg.			
	12	-2,3 (bd)	-0,4 (bd)	-1,90 (-2,10; -0,80);
	24	-2,1 (bd)	0,0 (bd)	-2,10 (-3,31; -0,89);

*dane z publikacji Landewe 2013, do obliczeń MD przyjęto wartość $p=0,001$ i $p=0,05$.

BASDAI - narzędzie samooceny aktywności choroby, składające się z 6 jednostek ocenianych od 0 do 10 na skali NRS: nasilenie zmęczenia, nasilenie bólu oraz obrzęk stawów kręgosłupa oraz stawów obwodowych, nasilenie zapalenia przyczepów ścięgien oraz nasilenie porannej sztywności stawów w czasie tygodnia; **ASDAS** - część składowa oceny według kryteriów BASDAI (pytania 2,3 i 6); **BASMI** - narzędzie służące do oceny ruchomości kręgosłupa u chorych na ZZSK. W ramach skali ocenie podlega 5 parametrów klinicznych: ruchomość odcinka szyjnego, odległość tragus-ściana, test Schrobera, odległość międzykostkową, zgięcie boczne odcinka lędźwiowego. Każdy z parametrów jest oceniany w skali punktowej i obliczana jest wartość średnia dla całkowitej oceny; **BASFI** - narzędzie służące do oceny sprawności fizycznej chorych. Ocenie podlega 10 pytań dotyczących sprawności chorych w poprzednim tygodniu. Wynik mierzony jest w zakresie od 0 do 10 na skali NRS, gdzie 0 oznacza czynność łatwą do wykonania a 10 niemożliwą do wykonania. W ramach oceny oblicza się średni wynik.

Z powyższej tabeli wynika, iż zmniejszenie aktywności choroby oceniane w zarówno w skali **ASDAS**, jak i **BASDAI**, było istotnie statystycznie większe w ramieniu pacjentów leczonych CERT w dawce 200 mg/2 tyg. i 400 mg/4 tyg. niż w grupie chorych otrzymujących PLC, po 12 i 24 tyg. obserwacji. Podobnie, w 12 i 24 tyg. badania istotność statystyczną na korzyść CERT 200 mg/2 tyg. i 400 mg/4 tyg. względem PLC odnotowano w zakresie zmiany wyniku w skali **BASMI** (ocena ruchomości kręgosłupa i stawów krzyżowo-biodrowych) oraz zmiany wyniku w skali **BASFI** (ocena sprawności fizycznej).

Dostępne dane nie umożliwiały wyprowadzenia wartości średniej różnicy dla porównania CERT w obu dawkach łącznie (200 mg/2 tyg. + 400 mg/4 tyg.) z PLC, ponieważ dla tych wyników w badaniu nie raportowano parametrów zmienności w postaci odchylenia standardowego.

CERT vs ADA

Skuteczność CERT vs ADA w leczeniu axSpA oceniano poprzez porównanie pośrednie wyników 1. badania RCT nad CERT vs PLC (**RAPID-axSpA**) z 2. badaniami RCT nad ADA vs PLC (**ABILITY-1** i **Haibel 2008**). Analiza skuteczności stosowania CERT w porównaniu do ADA obejmuje dawkę 200 mg podawaną co 2 tyg., dawkę 400 mg podawaną co 4 tyg. oraz grupę łączoną, która zawiera skumulowane wyniki z obu wymienionych powyżej ramion badania. Wyniki analizy skuteczności w zakresie zmiennych dychotomicznych po 12 tyg. obserwacji zamieszczono w poniższej tabeli. Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**.

Tabela 19. Wyniki analizy skuteczności dla porównania CERT vs ADA po 12 tyg. obserwacji- zmienne dychotomiczne

Badanie, interwencja		CERT/ADA		PLC		CERT vs PLC OR (95% CI);	CERT vs ADA OR (95% CI);
		N	n(%)	N	n(%)		
Odpowiedź na leczenie wg ASAS20							
RAPID-axSpA	CERT 200 mg/2 tyg.	46	27 (58,7)	50	20 (40,0)	2,13 (0,94; 4,82)	0,74 (0,28; 1,98)
	CERT 400 mg/4 tyg.	51	32 (62,7)	50	20 (40,0)	2,53 (1,13; 5,63)	0,88 (0,33; 2,32)
	CERT (200 mg + 400 mg)	97	59 (60,8)	50	20 (40,0)	2,33 (1,16; 4,68)	0,81 (0,34; 1,96)
ABILITY-1 i Haibel 2008 (ADA)		113	62 (54,9)	118	35 (29,7)	2,87 (1,67; 4,92)	-
Odpowiedź na leczenie wg ASAS40							
RAPID-axSpA	CERT 200 mg/2 tyg.	46	22 (47,8)	50	8 (16,0)	4,81 (1,86; 12,47)	1,23 (0,39; 3,85)
	CERT 400 mg/4 tyg.	51	24 (47,1)	50	8 (16,0)	4,67 (1,83; 11,89)	1,19 (0,38; 3,69)
	CERT (200 mg + 400 mg)	97	46 (47,4)	50	8 (16,0)	4,74 (2,01; 11,13)	1,21 (0,42; 3,51)
ABILITY-1 i Haibel 2008 (ADA)		113	45 (39,8)	118	17 (14,4)	3,92 (2,08; 7,39)	-
Remisja częściowa wg ASAS							
RAPID-axSpA	CERT 200 mg/2 tyg.	46	13 (28,3)	50	3 (6,0)	6,17 (1,63; 23,38)	1,38 (0,26; 7,18)
	CERT 400 mg/4 tyg.	51	15 (29,4)	50	3 (6,0)	6,53 (1,76; 24,28)	1,46 (0,28; 7,48)
	CERT (200 mg + 400 mg)	97	28 (28,9)	50	3 (6,0)	6,36 (1,83; 22,12)	1,42 (0,29; 6,91)
ABILITY-1 i Haibel 2008 (ADA)		113	20 (17,7)	118	5 (4,4)	4,48 (1,69; 11,89)	-
Odpowiedź na leczenie wg ASAS5/6							
RAPID-axSpA	CERT 200 mg/2 tyg.	46	19 (41,3)	50	4 (8,0)	8,09 (2,49; 26,29)	1,24 (0,28; 5,6)
	CERT 400 mg/4 tyg.	51	24 (47,1)	50	4 (8,0)	10,22 (3,20; 32,62)	1,57 (0,35; 6,97)
	CERT (200 mg + 400 mg)	97	43 (44,3)	50	4 (8,0)	9,16 (3,06; 27,44)	1,40 (0,33; 5,95)
ABILITY-1 (ADA)		91	28 (30,8)	94	6 (6,4)	6,52 (2,55; 16,67)	-
Nieaktywna postać choroby według ASDAS							
RAPID-axSpA	CERT 200 mg/2 tyg.	46	14 (30,4)	50	0 (0,0)	45,06 (2,6; 781,74)	6,28(0,29;134,27)
	CERT 400 mg/4 tyg.	51	13 (25,5)	50	0 (0,0)	35,42 (2,04; 614,53)	4,94 (0,23; 105,64)
	CERT (200 mg + 400 mg)	97	27 (27,8)	50	0 (0,0)	39,40 (2,35; 661,08)	5,50 (0,27; 113,82)
ABILITY-1 (ADA)		91	22 (24,2)	94	4 (4,3)	7,17 (2,36; 21,78)	-
Znaczna poprawa wg ASDAS							
RAPID-axSpA	CERT 200 mg/2 tyg.	46	17 (37,0)	50	0 (0,0)	59,92(3,47;1033,35)	8,60 (0,38;193,94)*
	CERT 400 mg/4 tyg.	51	19 (37,3)	50	0 (0,0)	60,60(3,54;1038,84)	8,69 (0,39;194,83)*
	CERT (200 mg + 400 mg)	97	36 (37,1)	50	0 (0,0)	59,94(3,59;1001,13)	8,60 (0,39;188,27)*
ABILITY-1 (ADA)		91	17 (18,7)	94	3 (3,2)	6,97 (1,97; 24,69)	-
Odpowiedź na leczenie wg BASDAI50							
RAPID-axSpA	CERT 200 mg/2 tyg.	46	23 (50,0)	50	8 (16,0)	5,25 (2,03; 13,60)	1,62 (0,52; 5,04)
	CERT 400 mg	51	24 (47,1)	50	8 (16,0)	4,67 (1,83; 11,89)	1,44 (0,47; 4,42)
	CERT (200 mg + 400 mg)	97	47 (48,5)	50	8 (16,0)	4,94 (2,10; 11,60)	1,52 (0,53; 4,38)
ABILITY-1 i Haibel 2008 (ADA)		113	43 (38,1)	118	19 (16,1)	3,25 (1,74; 6,06)	-

*Wyniki RD istotne statystycznie: 0,22 (0,06; 0,38) dla CERT 200 mg/2 tyg.; 0,22 (0,06; 0,38) dla CERT 400 mg/4 tyg.; 0,22 (0,09; 0,35) dla CERT 200 mg + 400 mg

Kryteria odpowiedzi **ASAS20** obejmują co najmniej 20% poprawę i co najmniej 10 mm poprawę w skali VAS (0-100) dla co najmniej 3 z 4 domen oraz nie większe niż 20% i 10 mm w VAS (0-100) pogorszenie dla czwartej z domen; Kryteria **ASAS40** obejmują co najmniej 40%

poprawę i co najmniej 20 mm poprawę w skali VAS (0-100) dla co najmniej 3 z 4 domen oraz brak pogorszenia w czwartej z domen; **BASDAI** - narzędzie samooceny aktywności choroby, składające się z 6 jednostek ocenianych od 0 do 10 na skali NRS: nasilenie zmęczenia, nasilenie bólu oraz obrzęk stawów kręgosłupa oraz stawów obwodowych, nasilenie zapalenia przyczepów ścięgien oraz nasilenie porannej sztywności stawów w czasie tygodnia; **ASDAS** - część składowa oceny według kryteriów BASDAI (pytania 2,3 i 6); **BASMI** - narzędzie służące do oceny ruchomości kręgosłupa u chorych na ZZSK. W ramach skali ocenie podlega 5 parametrów klinicznych: ruchomość odcinka szyjnego, odległość tragus-ściana, test Schrobera, odległość międzykostkową, zgięcie boczne odcinka lędźwiowego. Każdy z parametrów jest oceniany w skali punktowej i obliczana jest wartość średnia dla całkowitej oceny; **BASFI** - narzędzie służące do oceny sprawności fizycznej chorych. Ocenie podlega 10 pytań dotyczących sprawności chorych w poprzednim tygodniu. Wynik mierzony jest w zakresie od 0 do 10 na skali NRS, gdzie 0 oznacza czynność łatwą do wykonania a 10 niemożliwą do wykonania. W ramach oceny oblicza się średni wynik.

Wyniki porównania pośredniego między CERT i ADA wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do wszystkich ocenianych punktów końcowych o charakterze zmiennych dychotomicznych, tj. odpowiedzi na leczenie wg kryteriów ASAS20, odpowiedzi na leczenie wg kryteriów ASAS40, remisji częściowej wg kryteriów ASAS, nieaktywnej postaci choroby według ASDAS, znacznej poprawy wg ASDAS oraz odpowiedzi na leczenie wg BASDAI50, po 12 tyg. obserwacji.

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

Tabela 20. Wyniki analizy skuteczności dla porównania CERT vs ADA po 12 tyg. obserwacji- zmienne ciągłe

Badanie	CERT/ADA			PLC			CER/ADA vs PLC MD [95% CI]	CER vs ADA MD [95% CI]	
	N	Śr.	SD	N	Śr.	SD			
Zmiana wyniku w skali ASDAS									
RAPID-axSpA	CERT 200 mg/2 tyg.	46	-1,6	1,2	50	-0,5	0,8	-1,10 (-1,51; -0,69)	-0,40 (-0,98; 0,18)
	CERT 400 mg/4 tyg.	51	-1,6	1,2	50	-0,5	0,8	-1,10 (-1,50; -0,70)	-0,40 (-0,97; 0,17)
	CERT (200 mg + 400 mg)	97	-1,6	1,2	100	-0,5	0,8	-1,10 (-1,39; -0,81)	-0,40 (-0,90; 0,10)
ABILITY-1 (ADA)	91	-1,0	bd*	94	-0,3	bd*	-0,70 (-1,11; -0,29)	-	
Zmiana wyniku w skali BASDAI									
RAPID-axSpA	CERT 200 mg/2 tyg.	46	-2,8	2,3	50	-1,1	1,8	-1,70 (-2,53; -0,87)	-0,80 (-1,83; 0,23)
	CERT 400 mg/4 tyg.	51	-2,9	2,3	50	-1,1	1,8	-1,80 (-2,60; -1,00)	-0,90 (-1,91; 0,11)
	CERT (200 mg + 400 mg)	97	-2,9	2,3	100	-1,1	1,8	-1,80 (-2,30; -1,22)	-0,90 (-1,71; -0,09)
ABILITY-1 (ADA)	91	-1,9	bd ^a	94	-1,0	bd _a	-0,90 (-1,51; -0,29)	-	
Wynik końcowy w skali BASDAI									
RAPID-axSpA	CERT 200 mg/2 tyg.	46	3,7	2,3	50	5,3	2,3	-1,60 (-2,52; -0,68)	-0,40 (-2,09; 1,29)
	CERT 400 mg/4 tyg.	51	3,7	2,5	50	5,3	2,3	-1,60 (-2,54; -0,66)	-0,40 (-2,10; 1,30)
	CERT (200 mg + 400 mg)	97	3,7	2,4	100	5,3	2,3	-1,60 (-2,26; -0,94)	-0,40 (-1,97; 1,17)-
Haibel 2008 (ADA)	22	3,8	2,5	24	5,0	2,4	-1,20 (-2,62; 0,22)	-	
Zmiana wyniku w skali BASMI									
RAPID-axSpA	CERT 200 mg/2 tyg.	46	-0,5	0,9	50	0,1	0,7	-0,60 (-0,92; -0,28)	-
	CERT 400 mg/4 tyg.	51	-0,5	0,8	50	0,1	0,7	-0,60 (-0,89; -0,31)	-

CERT (200 mg + 400 mg)	97	-0,5	0,8	100	0,1	0,7	-0,60 (-0,81; -0,39)	-	
ABILITY-1 (ADA)	91	-0,1	Bd [#]	94	-0,1	Bd [#]	-	-	
Wynik końcowy w skali BASMI									
RAPID-axSpA	CERT 200 mg/2 tyg.	46	2,5	1,3	50	3,2	1,5	0,70 (-1,26; -0,14)	-
	CERT 400 mg/4 tyg.	51	2,8	1,6	50	3,2	1,5	-0,40 (-1,00; 0,20)	0,00 (-1,03; 1,03)
	CERT (200 mg + 400 mg)	97	2,7	1,5	100	3,2	1,5	-0,50 (-0,92; -0,08)	-0,10 (-1,04; 0,84)
Haibel 2008 (ADA)	22	1,3	1,4	24	1,7	1,5	-0,40 (-1,24; 0,44)	-0,30 (-1,31; 0,71)	
Zmiana wyniku w skali BASFI									
RAPID-axSpA	CERT 200 mg/2 tyg.	46	-2,1	2,4	50	-0,3	1,9	-1,80 (-2,67; -0,93)	-1,30 (-2,30; -0,30)
	CERT 400 mg/4 tyg.	51	-2,1	2,1	50	-0,3	1,9	-1,80 (-2,58; -1,02)	-1,30 (-2,23; -0,37)
	CERT (200 mg + 400 mg)	97	-2,1	2,2	100	-0,3	1,9	-1,80 (-2,37; -1,23)	-1,30 (-2,06; -0,54)
ABILITY-1 (ADA)	91	-1,1	Bd ^b	94	-0,6	Bd ^b	-0,50 (-1,00; 0,00)	-	
Wynik końcowy w skali BASFI									
RAPID-axSpA	CERT 200 mg/2 tyg.	46	2,7	2,6	50	4,7	2,5	-2,00 (-3,02; -0,98)	0,90 (-2,66; 0,86)
	CERT 400 mg/4 tyg.	51	3,0	2,6	50	4,7	2,5	-1,70 (-2,69; -0,71)	-0,60 (-2,35; 1,15)
	CERT (200 mg + 400 mg)	97	2,9	2,6	100	4,7	2,5	-1,80 (-2,51; -1,09)	-0,70 (-2,31; 0,91)
Haibel 2008 (ADA)	22	3,0	2,4	24	4,1	2,6	-1,10 (-2,54; 0,34)	-	

*na podstawie publikacji z badania p<0,001 dla porównania ADA vs PLC; w analizę wnioskodawcy przyjęto p=0,001; ^ana podstawie publikacji z badania p=0,004; ^b na podstawie publikacji z badania p=0,053; [#]na podstawie publikacji z badania p=0,828; **BASDAI** - narzędzie samooceny aktywności choroby, składające się z 6 jednostek ocenianych od 0 do 10 na skali NRS: nasilenie zmęczenia, nasilenie bólu oraz obrzęk stawów kręgosłupa oraz stawów obwodowych, nasilenie zapalenia przyczepów ścięgien oraz nasilenie porannej sztywności stawów w czasie tygodnia; **ASDAS** - część składowa oceny według kryteriów BASDAI (pytania 2,3 i 6); **BASMI** - narzędzie służące do oceny ruchomości kręgosłupa u chorych na ZZSK. W ramach skali ocenie podlega 5 parametrów klinicznych: ruchomość odcinka szyjnego, odległość tragus-ściana, test Schrobera, odległość międzykostkową, zgięcie boczne odcinka lędźwiowego. Każdy z parametrów jest oceniany w skali punktowej i obliczana jest wartość średnia dla całkowitej oceny; **BASFI** - narzędzie służące do oceny sprawności fizycznej chorych. Ocenie podlega 10 pytań dotyczących sprawności chorych w poprzednim tygodniu. Wynik mierzony jest w zakresie od 0 do 10 na skali NRS, gdzie 0 oznacza czynność łatwą do wykonania a 10 niemożliwą do wykonania. W ramach oceny oblicza się średni wynik.

Wyniki porównania pośredniego między CERT i ADA wskazują na istotną statystycznie różnicę na korzyść CERT jedynie w zakresie zmiany oceny aktywności choroby w skali BASDAI (tylko dla grupy łączonej CERT 200 mg + CERT 400 mg) oraz zmiany wyniku w skali BASFI (wszystkie grupy badane) po 12 tyg. obserwacji. Nie stwierdzono natomiast znamienych statystycznie różnic dla pozostałych ocenianych punktów końcowych tj. zmiana wyniku w skali ASDAS, zmiana wyniku w skali BASDAI (ramię pacjentów otrzymujących CERT 200 mg/2 tyg. oraz ramię pacjentów otrzymujących CERT 400 mg/4 tyg.), wynik końcowy w skali BASDAI, wynik końcowy w skali BASMI i skali BASFI.

CERT vs ETA

Skuteczność CERT vs ETA w leczeniu nr-axSpA oceniano poprzez porównanie pośrednie wyników 1. badania RCT nad CERT vs PLC (**RAPID-axSpA**) z 1 badaniem RCT nad ETA vs PLC (**EMBARK**). Analiza skuteczności stosowania CERT w porównaniu do ETA obejmuje dawkę 200 mg podawaną co 2 tyg., dawkę 400 mg podawaną co 4 tyg. oraz grupę łączoną, która zawiera skumulowane wyniki z obu wymienionych powyżej ramion badania. Wyniki analizy skuteczności w zakresie zmiennych dychotomicznych po 12 tyg. obserwacji zamieszczono w poniższej tabeli. Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**.

Tabela 21. Wyniki analizy skuteczności dla porównania CERT vs ETA po 12 tyg. obserwacji- zmienne dychotomiczne

Badanie, interwencja	CERT/ETA		PLC		CERT/ETA vs PLC OR (95% CI);	CERT vs ETA OR (95% CI);	
	N	n(%)	N	n(%)			
Odpowiedź na leczenie wg ASAS20							
RAPID-axSpA	CERT 200 mg/2 tyg.	46	27 (58,7)	50	20 (40,0)	2,13 (0,94; 4,82)	1,09 (0,41; 2,93)
	CERT 400 mg/4 tyg.	51	32 (62,7)	50	20 (40,0)	2,53 (1,13; 5,63)	1,30 (0,49; 3,44)
	CERT (200 mg + 400 mg)	97	59 (60,8)	50	20 (40,0)	2,33 (1,16; 4,68)	1,19 (0,49; 2,91)
EMBARK (ETA)	105	55 (52,4)	108	39 (36,1)	1,95 (1,12; 3,37)	-	
Odpowiedź na leczenie wg ASAS40							
RAPID-axSpA	CERT 200 mg/2 tyg.	46	22 (47,8)	50	8 (16,0)	4,81 (1,86; 12,47)	1,67 (0,52; 5,35)
	CERT 400 mg/4 tyg.	51	24 (47,1)	50	8 (16,0)	4,67 (1,83; 11,89)	1,62 (0,51; 5,12)
	CERT (200 mg + 400 mg)	97	46 (47,4)	50	8 (16,0)	4,74 (2,01; 11,13)	1,65 (0,56; 4,88)
EMBARK (ETA)	105	35 (33,3)	108	16 (14,8)	2,88 (1,47; 5,61)	-	
Nieaktywna postać choroby wg ASDAS							
RAPID-axSpA	CERT 200 mg/2 tyg.	46	14 (30,4)	50	0 (0,0)	45,06 (2,60; 781,74)	14,26(0,77;264,88)
	CERT 400 mg/4 tyg.	51	13 (25,5)	50	0 (0,0)	35,42 (2,04; 614,53)	11,21(0,60;208,41)
	CERT (200 mg + 400 mg)	97	27 (27,8)	50	0 (0,0)	39,40 (2,35; 661,08)	12,47(0,69;224,21)
EMBARK (ETA)	105	42 (40,0)	109	19 (17,4)	3,16 (1,68; 5,93)	14,26(0,77;264,88)	
Odpowiedź na leczenie wg BASDAI50							
RAPID-axSpA	CERT 200 mg/2 tyg.	46	23 (50,0)	50	8 (16,0)	5,25 (2,03; 13,60)	2,11 (0,69; 6,44)
	CERT 400 mg/4 tyg.	51	24 (47,1)	50	8 (16,0)	4,67 (1,83; 11,89)	1,88 (0,62; 5,65)
	CERT (200 mg + 400 mg)	97	47 (48,5)	50	8 (16,0)	4,94 (2,10; 11,60)	1,98 (0,70; 5,59)
EMBARK (ETA)	105	46 (43,8)	108	26 (23,9)	2,49 (1,39; 4,47)	-	

Kryteria odpowiedzi **ASAS20** obejmują co najmniej 20% poprawę i co najmniej 10 mm poprawę w skali VAS (0-100) dla co najmniej 3 z 4 domen oraz nie większe niż 20% i 10 mm w VAS (0-100) pogorszenie dla czwartej z domen; Kryteria **ASAS40** obejmują co najmniej 40% poprawę i co najmniej 20 mm poprawę w skali VAS (0-100) dla co najmniej 3 z 4 domen oraz brak pogorszenia w czwartej z domen; **BASDAI** - narzędzie samooceny aktywności choroby, składające się z 6 jednostek ocenianych od 0 do 10 na skali NRS: nasilenie zmęczenia, nasilenie bólu oraz obrzęk stawów kręgosłupa oraz stawów obwodowych, nasilenie zapalenia przyczepów ścięgien oraz nasilenie porannej sztywności stawów w czasie tygodnia; **ASDAS** - część składowa oceny według kryteriów BASDAI (pytania 2,3 i 6).

Przedstawione w powyższej tabeli wyniki porównania pośredniego między CERT i ETA wskazują na brak istotnych statystycznie różnic dla ocenianych interwencji po 12 tyg. obserwacji.

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

Tabela 22. Wyniki analizy skuteczności dla porównania CERT vs ETA po 12 tyg. obserwacji- zmienne ciągłe

Badanie	CERT/ETA			PLC			CER/ETA vs PLC MD [95% CI]	CER vs ETA MD [95% CI]	
	N	Śr.	SD	N	Śr.	SD			
Zmiana wyniku w skali ASDAS									
RAPID-axSpA	CERT 200 mg/2 tyg.	46	-1,6	1,2	50	-0,5	0,8	-1,10 (-1,51; -0,69)	-0,50 (-0,99; -0,01)
	CERT 400 mg/4 tyg.	51	-1,6	1,2	50	-0,5	0,8	-1,10 (-1,50; -0,70)	-0,50 (-0,98; -0,02)
	CERT (200 mg + 400 mg)	97	-1,6	1,2	100	-0,5	0,8	-1,10 (-1,39; -0,81)	-0,50 (-0,90; -0,10)

EMBARK (ETA)		106	-1,1	1,0	109	-0,5	1,0	-0,60 (-0,87; -0,33)	-
Zmiana wyniku w skali BASDAI									
RAPID-axSpA	CERT 200 mg/2 tyg.	46	-2,8	2,3	50	-1,1	1,8	-1,70 (-2,53; -0,87)	-1,00 (-2,17; 0,17)
	CERT 400 mg/4 tyg.	51	-2,9	2,3	50	-1,1	1,8	-1,80 (-2,60; -1,00)	-1,10 (-2,25; 0,05)
	CERT (200 mg + 400 mg)	97	-2,9	2,3	100	-1,1	1,8	-1,80 (-2,30; -1,22)	-1,10 (-2,09; -0,11)
EMBARK (ETA)		106	-2,0	3,1	109	-1,3	3,1	-0,70 (-1,53; 0,13)	-
Wynik końcowy w skali BASDAI									
RAPID-axSpA	CERT 200 mg/2 tyg.	46	3,7	2,3	50	5,3	2,3	-1,60 (-2,52; -0,68)	-0,93 (-2,04; 0,18)
	CERT 400 mg/4 tyg.	51	3,7	2,5	50	5,3	2,3	-1,60 (-2,54; -0,66)	-0,93 (-2,06; 0,20)
	CERT (200 mg + 400 mg)	97	3,70	2,4	100	5,3	2,3	-1,60 (-2,26; -0,94)	-0,93 (-1,84; -0,02)
EMBARK (ETA)		105	3,6	2,4	109	4,3	2,2	-0,67 (-1,29; -0,05)	-
Zmiana wyniku w skali BASMI									
RAPID-axSpA	CERT 200 mg/2 tyg.	46	-0,5	0,9	50	0,1	0,7	-0,60 (-0,92; -0,28)	-0,60 (-1,14; -0,06)
	CERT 400 mg/4 tyg.	51	-0,5	0,8	50	0,1	0,7	-0,60 (-0,89; -0,31)	-0,60 (-1,13; -0,07)
	CERT (200 mg + 400 mg)	97	-0,5	0,8	100	0,1	0,7	-0,6 (-0,81; -0,39)	-0,60 (-1,09; -0,11)
EMBARK (ETA)		106	-0,3	2,1	109	-0,3	1,0	0,00 (-0,44; 0,44)	-
Zmiana wyniku w skali BASFI									
RAPID-axSpA	CERT 200 mg/2 tyg.	46	-2,1	2,4	50	-0,3	1,9	-1,80 (-2,67; -0,93)	-1,20 (-2,23; -0,17)
	CERT 400 mg/4 tyg.	51	-2,1	2,1	50	-0,3	1,9	-1,80 (-2,58; -1,02)	-1,20 (-2,16; -0,24)
	CERT (200 mg + 400 mg)	97	-2,1	2,2	100	-0,3	1,9	-1,80 (-2,37; -1,23)	-1,20 (-2,00; -0,40)
EMBARK (ETA)		106	-1,4	2,1	109	-0,8	2,1	-0,60 (-1,16; -0,04)	-

BASDAI - narzędzie samooceny aktywności choroby, składające się z 6 jednostek ocenianych od 0 do 10 na skali NRS: nasilenie zmęczenia, nasilenie bólu oraz obrzęk stawów kręgosłupa oraz stawów obwodowych, nasilenie zapalenia przyczepów ścięgien oraz nasilenie porannej sztywności stawów w czasie tygodnia; **ASDAS** - część składowa oceny według kryteriów BASDAI (pytania 2,3 i 6); **BASMI** - narzędzie służące do oceny ruchomości kręgosłupa u chorych na ZZSK. W ramach skali ocenie podlega 5 parametrów klinicznych: ruchomość odcinka szyjnego, odległość tragus-ściana, test Schrobera, odległość międzykostkową, zgięcie boczne odcinka lędźwiowego. Każdy z parametrów jest oceniany w skali punktowej i obliczana jest wartość średnia dla całkowitej oceny; **BASFI** - narzędzie służące do oceny sprawności fizycznej chorych. Ocenie podlega 10 pytań dotyczących sprawności chorych w poprzednim tygodniu. Wynik mierzony jest w zakresie od 0 do 10 na skali NRS, gdzie 0 oznacza czynność łatwą do wykonania a 10 niemożliwą do wykonania. W ramach oceny oblicza się średni wyn k.

Wyniki porównania pośredniego między CERT i ETA wskazują na znamienne statystycznie różnice na korzyść wnioskowanej interwencji w zakresie zmiany wyniku w skali ASDAS, zmiany wyniku w skali BASDAI (tylko wyniki dla grupy łączonej stosującej obie dawki leku), zmiana wyniku w skali BASMI i BASFI po 12 tyg. obserwacji. Wyniki dla grup stosujących CERT w dawce 200 mg/2 tyg. lub w dawce 400 mg/4 tyg. w zakresie zmiany wyniku w skali BASDAI oraz wyniku końcowego w skali BASDAI nie osiągnęły znamienności statystycznej.

CERT vs GOL

Skuteczność CERT vs GOL w leczeniu axSpA oceniano poprzez porównanie pośrednie wyników 1. badania RCT nad CERT vs PLC (**RAPID-axSpA**) z 1 badaniem RCT nad GOL vs PLC (**GO-AHEAD**). Szczegółowe dane w zakresie zmiennych dychotomicznych po 12 tyg. obserwacji przedstawiono w poniższej tabeli. Czcionką **bold** wyróżniono wyniki znamienne statystycznie.

Tabela 23. Wyniki analizy skuteczności dla porównania CERT vs GOL po 12 tyg. obserwacji- zmienne dychotomiczne

Badanie, interwencja		CERT/GOL		PLC		CERT/GOL vs PLC OR (95% CI);	CERT vs GOL OR (95% CI);
		N	n(%)	N	n(%)		
Odpowiedź na leczenie wg ASAS20							
RAPID-axSpA	CERT 200 mg/2 tyg.	46	27 (58,7)	50	20 (40,0)	2,13 (0,94; 4,82)	0,58 (0,21; 1,58)
	CERT 400 mg/4 tyg.	51	32 (62,7)	50	20 (40,0)	2,53 (1,13; 5,63)	0,68 (0,25; 1,86)
	CERT (200 mg + 400 mg)	97	59 (60,8)	50	20 (40,0)	2,33 (1,16; 4,68)	0,63 (0,25; 1,57)
GO-AHEAD (GOL)		97	69 (71,1)	100	40 (40,0)	3,70 (2,04; 6,70)	-
Odpowiedź na leczenie wg ASAS40							
RAPID-axSpA	CERT 200 mg/2 tyg.	46	22 (47,8)	50	8 (16,0)	4,81 (1,86; 12,47)	1,10 (0,35; 3,41)
	CERT 400 mg/4 tyg.	51	24 (47,1)	50	8 (16,0)	4,67 (1,83; 11,89)	1,07 (0,35; 3,27)
	CERT (200 mg + 400 mg)	97	46 (47,4)	50	8 (16,0)	4,74 (2,01; 11,13)	1,08 (0,38; 3,10)
GO-AHEAD (GOL)		97	55 (56,7)	100	23 (23,0)	4,38 (2,37; 8,11)	1,10 (0,35; 3,41)
Remisja częściowa wg ASAS							
RAPID-axSpA	CERT 200 mg/2 tyg.	46	13 (28,3)	50	3 (6,0)	6,17 (1,63; 23,38)	2,75 (0,62; 12,18)
	CERT 400 mg/4 tyg.	51	15 (29,4)	50	3 (6,0)	6,53 (1,76; 24,28)	2,92 (0,67; 12,67)
	CERT (200 mg + 400 mg)	97	28 (28,9)	50	3 (6,0)	6,36 (1,83; 22,12)	2,84 (0,69; 11,64)
GO-AHEAD (GOL)		97	32 (33,0)	100	18 (18,0)	2,24 (1,16; 4,35)	-
Odpowiedź na leczenie wg BASDAI50							
RAPID-axSpA	CERT 200 mg/2 tyg.	46	23 (50,0)	50	8 (16,0)	5,25 (2,03; 13,60)	1,58 (0,52; 4,82)
	CERT 400 mg/4 tyg.	51	24 (47,1)	50	8 (16,0)	4,67 (1,83; 11,89)	1,40 (0,46; 4,23)
	CERT (200 mg + 400 mg)	97	47 (48,5)	50	8 (16,0)	4,94 (2,10; 11,60)	1,48 (0,53; 4,18)
GO-AHEAD (GOL)		97	57 (58,8)	100	30 (30,0)	3,33 (1,85; 5,99)	-

Kryteria odpowiedzi **ASAS20** obejmują co najmniej 20% poprawę i co najmniej 10 mm poprawę w skali VAS (0-100) dla co najmniej 3 z 4 domen oraz nie większe niż 20% i 10 mm w VAS (0-100) pogorszenie dla czwartej z domen; Kryteria **ASAS40** obejmują co najmniej 40% poprawę i co najmniej 20 mm poprawę w skali VAS (0-100) dla co najmniej 3 z 4 domen oraz brak pogorszenia w czwartej z domen; **BASDAI** - narzędzie samooceny aktywności choroby, składające się z 6 jednostek ocenianych od 0 do 10 na skali NRS: nasilenie zmęczenia, nasilenie bólu oraz obrzęk stawów kręgosłupa oraz stawów obwodowych, nasilenie zapalenia przyczepów ścięgien oraz nasilenie porannej sztywności stawów w czasie tygodnia;

Wyniki porównania pośredniego między CERT i GOL wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do wszystkich ocenianych punktów końcowych o charakterze zmiennych dychotomicznych, tj. odpowiedzi na leczenie wg kryteriów ASAS20, odpowiedzi na leczenie wg kryteriów ASAS40, remisji częściowej wg kryteriów ASAS oraz odpowiedzi na leczenie wg BASDAI50, po 12 tyg. obserwacji.

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

Tabela 24. Wyniki analizy skuteczności dla porównania CERT vs GOL po 12 tyg. obserwacji- zmienne ciągłe

Badanie	CERT/GOL			PLC			CER/GOL vs PLC MD [95% CI]	CER vs GOL MD [95% CI]
	N	Śr.	SD	N	Śr.	SD		

Aktywność choroby wg ASDAS									
RAPID-axSpA	CERT 200 mg/2 tyg.	46	2,1	1,1	50	3,4	1,1	-1,30 (-1,74; -0,86)	-0,37 (-0,92; 0,18)
	CERT 400 mg/4 tyg.	51	2,2	1,1	50	3,4	1,1	-1,20 (-1,63; -0,77)	-0,27 (-0,81; 0,27)
	CERT (200 mg + 400 mg)	97	-1,6	1,2	100	-0,5	0,8	-1,20 (-1,51; -0,89)	-0,27 (-0,72; 0,18)
GO-AHEAD (GOL)		88	1,87	1,02	90	2,8	1,2	-0,93 (-1,26; -0,60)	-
Wynik końcowy w skali BASDAI									
RAPID-axSpA	CERT 200 mg/2 tyg.	46	3,7	2,3	50	5,3	2,3	-1,60 (-2,52; -0,68)	0,15 (-1,04; 1,34)
	CERT 400 mg/4 tyg.	51	3,7	2,5	50	5,3	2,3	-1,60 (-2,54; -0,66)	0,15 (-1,05; 1,35)
	CERT (200 mg + 400 mg)	97	3,7	2,4	100	5,3	2,3	-1,60 (-2,26; -0,94)	0,15 (-0,85; 1,15)
GO-AHEAD (GOL)		93	2,93	2,51	96	4,6 8	2,7	-1,75 (-2,50; -1,00)	0,15 (-0,85; 1,15)
Wynik końcowy w skali BASMI									
RAPID-axSpA	CERT 200 mg/2 tyg.	46	2,5	1,3	50	3,2	1,5	-0,70 (-1,26; -0,14)	-0,21 (-1,22; 0,80)
	CERT 400 mg/4 tyg.	51	2,8	1,6	50	3,2	1,5	-0,40 (-1,00; 0,20)	0,09 (-0,94; 1,12)
	CERT (200 mg + 400 mg)	97	2,7	1,5	100	3,2	1,5	-0,5 (-0,92; -0,08)	-0,01 (-0,95; 0,93)
GO-AHEAD (GOL)		94	1,9	1,2	100	2,4	1,4	-0,49 (-0,85; -0,13)	-0,21 (-1,22; 0,80)
Zmiana wyniku w skali BASFI									
RAPID-axSpA	CERT 200 mg/2 tyg.	46	2,7	2,6	50	4,7	2,5	-2,00 (-3,02; -0,98)	-0,63 (-1,90; 0,64)
	CERT 400 mg/4 tyg.	51	3,0	2,6	50	4,7	2,5	-1,70 (-2,69; -0,71)	-0,33 (-1,58; 0,92)
	CERT (200 mg + 400 mg)	97	2,9	2,6	100	4,7	2,5	-1,8 (-2,51; -1,09)	-0,43 (-1,47; 0,61)
GO-AHEAD (GOL)		93	2,5	2,5	97	3,9	2,8	-1,37 (-2,13; -0,61)	-

BASDAI - narzędzie samooceny aktywności choroby, składające się z 6 jednostek ocenianych od 0 do 10 na skali NRS: nasilenie zmęczenia, nasilenie bólu oraz obrzęk stawów kręgosłupa oraz stawów obwodowych, nasilenie zapalenia przyczepów ścięgien oraz nasilenie porannej sztywności stawów w czasie tygodnia; **ASDAS** - część składowa oceny według kryteriów BASDAI (pytania 2,3 i 6); **BASMI** - narzędzie służące do oceny ruchomości kręgosłupa u chorych na ZZSK. W ramach skali ocenie podlega 5 parametrów klinicznych: ruchomość odcinka szyjnego, odległość tragus-ściana, test Schrobera, odległość międzykostkową, zgięcie boczne odcinka lędźwiowego. Każdy z parametrów jest oceniany w skali punktowej i obliczana jest wartość średnia dla całkowitej oceny; **BASFI** - narzędzie służące do oceny sprawności fizycznej chorych. Ocenie podlega 10 pytań dotyczących sprawności chorych w poprzednim tygodniu. Wynik mierzony jest w zakresie od 0 do 10 na skali NRS, gdzie 0 oznacza czynność łatwą do wykonania a 10 niemożliwą do wykonania. W ramach oceny oblicza się średni wynik.

Wyniki porównania pośredniego między CERT i GOL wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do wszystkich ocenianych punktów końcowych o charakterze zmiennych ciągłych, tj. aktywności choroby wg kryteriów ASDAS, wyniku końcowego w skali BASDAI, wyniku końcowego w skali BASMI oraz zmiany wyniku w skali BASFI.

4.2.1.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Należy zwrócić uwagę, że w próbie klinicznej RAPID-axSpA nie odnotowano **zgonów**.

Bezpieczeństwo terapii CERT w leczeniu nr-axSpA w porównaniu z PLC oceniono w jednej próbie klinicznej - RAPID-axSpA. Dane odnoszące się do bezpieczeństwa uwzględniają zarówno pacjentów z ZZSK, jak i nr-axSpA, dlatego analizę bezpieczeństwa CERT przeprowadzono łącznie w obu subpopulacjach. W ocenie analizy bezpieczeństwa należy zwrócić uwagę, że grupa pacjentów otrzymujących PLC, która w 16. tygodniu nie uzyskała odpowiedzi na leczenie przenosiła się do ramienia lezonego CERT - 56 pacjentów z grupy otrzymującej PLC zostało losowo przypisanych do grupy otrzymującej CERT 200 mg/2 tyg. (27 pacjentów) lub CERT 400 mg/4 tyg. (29 pacjentów).

Wyniki analizy występowania zdarzeń niepożądanych wynikających z leczenia dla porównania CERT vs PLC w okresie 16 tygodniowej fazy zaślepienia badania RAPID-axSpA zamieszczono poniżej. Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**.

Tabela 25. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania CERT vs PLC - zdarzenia niepożądane wynikające z leczenia (TEAEs) do 16. tygodnia (przed opcją „early escape”) (RAPID-axSpA)

	PLC N=107	CERT 200 mg/2 tyg. N=111	CERT 400 mg/4 tyg. N=107	CERT 200 mg + 400 mg N=218	
Ogólny czas ekspozycji na lek (pacjentolata)	32,5	35,0	33,1	68,1	
TEAEs, N (%); IR/100 PY	62 (57,9); 323,9	75 (67,6); 382,8	65 (60,7); 349,3	140 (64,2); 366,5	
Różnica PLC, %†	-	9,6	2,8	6,3	
Wskaźnik CERT vs PLC (95% CI)†	-	1,17 (0,95; 1,43)	1,05 (0,84; 1,31)	1,11 (0,92; 1,34)	
TEAEs według poziomu intensywności	Łagodne, N (%); IR/100 PY	47 (43,9); 208,7	57 (51,4); 246,5	54 (50,5); 245,0	111 (50,9); 245,8
	Umiarkowane, N (%); IR/100 PY	34 (31,8); 128,7	41 (36,9); 149,5	36 (33,6); 142,7	77 (35,3); 146,2
	Ciężkie, N (%); IR/100 PY	7 (6,5); 22,5	2 (1,8); 5,8	2 (1,9); 6,1	4 (1,8); 5,9
TEAEs związane z lekiem, N(%); IR/100 PY	18 (16,8); 61,8	33 (29,7); 116,5	29 (27,1); 109,9	62 (28,4); 113,3	
Poważne TEAEs, N (%); IR/100 PY	5 (4,7); 15,7	2 (1,8); 5,8	6 (5,6); 18,7	8 (3,7); 12,0	
Przerwanie leczenia związane z TEAEs, N (%); IR/100 PY	2 (1,9); 6,2	2 (1,8); 5,8	4 (3,7); 12,3	6 (2,8); 8,9	
Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu, N (%); IR/100 PY	0	0	0	0	

IR – częstość występowania (ang. incidence rate); PY – liczba pacjentolat; TEAEs – zdarzenia niepożądane wynikające z leczenia;

†Obliczono w oparciu o proporcje częstości występowania; N odnosi się do liczby pacjentów, którzy doświadczyli danego zdarzenia.

†Obliczono w oparciu o proporcje częstości występowania; N odnosi się do liczby pacjentów, którzy doświadczyli danego zdarzenia

W analizowanym horyzoncie czasowym fazy zaślepienia (16 tygodni, przed opcją „early escape”) częstość występowania ogólnych zdarzeń niepożądanych wynikających z leczenia (TEAEs), zgodnie ze wskaźnikiem obliczonym w oparciu o częstości występowania, była nieistotna statystycznie pomiędzy grupą stosującą CERT a grupą kontrolną otrzymującą PLC, przy czym odsetek raportowanych TEAEs w ramionach CERT 200 mg/2 tyg. i 400 mg/4 tyg. był wyższy niż w ramieniu PLC, o odpowiednio 9,6 i 2,8%, a w przypadku obu grup łącznie (200 mg/2 tyg. + 400 mg/4 tyg.) – o 6,3%. Natomiast prawie dwukrotnie częściej w porównaniu z PLC we wszystkich badanych ramionach interwencji raportowano TEAEs związane z lekiem.

W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie wyników w zakresie TEAEs zgodnych z klasyfikacją układów i narządów (ang. System Organ Class, SOC) i zalecanymi terminami (ang. Preferred Term, PT) z częstością występowania co najmniej 3% we wszystkich grupach CERT do 16. tygodnia.

Tabela 26. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania CERT vs PLC– podsumowanie TEAEs zgodnie z SOC (ang. System Organ Class) i zalecanymi terminami (ang. Preferred Term, PT) z częstością występowania co najmniej 3% we wszystkich grupach CERT do 16. tygodnia (RAPID-axSpA)

	PLC (N=107)	CERT 200 mg + 400 mg (N=218)
Czas ekspozycji (w pacjentolatach)	32,5	68,1
Choroby oczu, N (%); IR/100 PY	4 (3,7); 12,5	8 (3,7); 12,0
Zaburzenia żołądka i jelit, N (%); IR/100 PY	15 (14,0); 50,4	27 (12,4); 43,5
Zaburzenia ogólne i związane z podaniem leku, N (%); IR/100 PY	8 (7,5); 26,0	25 (11,5); 40,0
Infekcje i zakażenia, N (%); IR/100 PY	23 (21,5); 79,8	68 (31,2); 120,3
Zapalenie nosogardła, N (%); IR/100 PY	7 (6,5); 22,3	16 (7,3); 24,6
Zakażenie górnych dróg oddechowych, N (%); IR/100 PY	1 (0,9); 3,1	9 (4,1); 13,5
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach, N (%); IR/100 PY	5 (4,7); 15,9	13 (6,0); 19,9
Badania diagnostyczne, N (%); IR/100 PY	6 (5,6); 19,1	25 (11,5); 39,6
Zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej we krwi, N (%); IR/100 PY	2 (1,9); 6,3	8 (3,7); 12,1
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania, N (%); IR/100 PY	3 (2,8); 9,4	8 (3,7); 12,1
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej, N (%); IR/100 PY	18 (16,8); 61,7	16 (7,3); 24,5
Zaburzenia układu nerwowego, N (%); IR/100 PY	10 (9,3); 32,6	22 (10,1); 34,1
Ból głowy, N (%); IR/100 PY	7 (6,5); 22,4	14 (6,4); 21,1
Zaburzenia psychiczne, N (%); IR/100 PY	4 (3,7); 12,6	10 (4,6); 15,1
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, N (%); IR/100 PY	5 (4,7); 15,8	14 (6,4); 21,4
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej, N (%); IR/100 PY	12 (11,2); 39,6	25 (11,5); 39,6
Zaburzenia naczyniowe, N (%); IR/100 PY	5 (4,7); 16,0	7 (3,2); 10,4

IR – częstość występowania (ang. incidence rate); PY – liczba pacjentolat; SOC – klasyfikacja układów i narządów; TEAEs – zdarzenia niepożądane wynikające z leczenia; N odnosi się do liczby pacjentów, którzy doświadczyli danego zdarzenia.

Najczęściej raportowanymi TEAEs do 16. tygodnia leczenia zgodnie z SOC były infekcje i zakażenia a częstość ich występowania była zbliżona pomiędzy ramieniem CERT a grupą kontrolną.

Szczegółowe wyniki dla porównania CERT vs PLC w zakresie infekcji i zakażeń zgodnie z klasyfikacją SOC przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 27. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania CERT vs PLC do 16. tygodnia 24-tygodniowej fazy badania z podwójnie ślełą próbą - infekcje i zakażenia zgodnie z klasyfikacją SOC, zakażenie górnych dróg oddechowych oraz poważne zdarzenia niepożądane wynikające z leczenia (RAPID-axSpA)

	PLC N=107	CERT 200 mg N=111	CERT 400 mg N=107	CERT 200 mg + 400 mg N=218
Infekcje i zakażenia zgodnie z klasyfikacją SOC				
Czas ekspozycji (w pacjentolatach)	32,5	35,0	33,1	68,1
Infekcje i zakażenia, N (%); IR/100 PY	23 (21,5); 79,8	37 (33,3); 127,3	31 (29,0); 113,0	68 (31,2); 120,3
Różnica PLC, % [†]	-	11,8	7,5	9,7
Wskaźnik CERT vs PLC (95% CI) [†]	-	1,55 (0,99; 2,43)	1,35 (0,84; 2,15)	1,45 (0,96; 2,19)
Zakażenie górnych dróg oddechowych				
Czas ekspozycji (w pacjentolatach)	32,5	35,0	33,1	68,1
Zakażenia górnych dróg oddechowych, N(%); IR/100 PY	11 (10,3); 35,6	18 (16,2); 56,0	15 (14,0); 49,4	33 (15,1); 52,8
Różnica PLC, % [†]	-	5,9	3,7	4,9

Wskaźnik CERT vs PLC (95% CI)†	-	1,58 (0,78; 3,18)	1,36 (0,66; 2,83)	1,47 (0,77; 2,80)
Poważne TEAEs				
Czas ekspozycji (w pacjentolatach)	32,5	35,0	33,1	68,1
Zakażenia górnych dróg oddechowych, N (%); IR/100 PY	5 (4,7); 15,7	2 (1,8); 5,8	6 (5,6); 18,7	8 (3,7); 12,0
Różnica PBO, %†	-	-2,9	0,9	-1,0
Wskaźnik CERT vs PLC (95% CI)†	-	0,39 (0,08; 1,94)	1,20 (0,38; 3,81)	0,79 (0,26; 2,34)
Poważne infekcje i zakażenia zgodnie z klasyfikacją SOC				
Czas ekspozycji (w pacjentolatach)	32,5	35,0	33,1	68,1
Poważne infekcje i zakażenia, N (%); IR/100 PY	0	1 (0,9); 2,9	0	1 (0,5); 1,5
PLC, %†	-	0,9	-	0,5
Wskaźnik CERT vs PLC (95% CI)†	-	NC	-	NC

IR – częstość występowania (ang. incidence rate); NC – niemożliwe do obliczenia (ang. not calculable); PY – liczba pacjentolat; SOC – klasyfikacja układów i narządów; TEAEs – zdarzenia niepożądane wynikające z leczenia. †Obliczono w oparciu o proporcje częstości występowania; N odnosi się do liczby pacjentów, którzy doświadczyli danego zdarzenia.

Zgodnie z wynikami zamieszczonymi w powyższej tabeli, wskaźnik CERT vs PLC w 16. tygodniu 24-tygodniowej fazy badania z podwójnie ślepą próbą nie uzyskał znamienności statystycznej we wszystkich analizowanych przypadkach, tj. w zakresie infekcji i zakażeń zgodnie z klasyfikacją SOC, zakażeń górnych dróg oddechowych, poważnych TEAEs, poważnych infekcji i zakażeń zgodnie z klasyfikacją SOC. Chociaż wyniki nie były znamienne statystycznie to infekcje i zakażenia zgodnie z klasyfikacją SOC oraz zakażenie górnych dróg oddechowych były częściej raportowane w ramionach interwencji badanej niż w grupie kontrolnej.

Poniżej przedstawiono dane dotyczące czasu narażenia pacjenta na co najmniej jedną dawkę CERT od początku badania do 24. tygodnia.

Tabela 28. Wyniki analizy bezpieczeństwa - narażenie pacjenta na lek CERT do 24. tygodnia badania (RAPID-axSpA)

	CERT 200 mg N=111	CERT 400 mg N=107	Wszyscy pacjenci leczenia CERT* N=274
Czas ekspozycji (w pacjentolatach)	51,2	48,7	108,8
Czas ekspozycji w szerszym zakresie (tygodnie)^a			
SD	23,7 (1,3)	23,8 (2,5)	20,6 (6,5)
Średni	24,0	24,0	24,0
Min.-max.	16-26	10-31	7-31

*W tym dane pacjentów, którzy przeszli z grupy PLC do CERT. ^aEkspozycja w szerszym zakresie, tj. w czasie od pierwszej iniekcji do ostatniej iniekcji, + 70 dni.

Jak wynika z powyższych danych, do 24. tygodnia całkowita ekspozycja pacjentów na lek CERT wyniosła 108,8 pacjentolat (51,2 pacjentolata dla ramienia CERT 200 mg oraz 48,7 pacjentolata dla ramienia CERT 400 mg).

W poniższej tabeli zaprezentowano podsumowanie zdarzeń niepożądanych wynikających z leczenia skorygowanych o czas ekspozycji oraz TEAEs zgodnie z SOC i PT z częstością występowania co najmniej 3% we wszystkich grupach CERT, do 24. tygodnia badania.

Tabela 29. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania CERT vs PLC - podsumowanie zdarzeń niepożądanych wynikających z leczenia (skorygowane o czas ekspozycji) oraz TEAEs zgodnie z SOC i zalecanymi terminami (ang. Preferred Term, PT) z częstością występowania co najmniej 3% we wszystkich grupach CERT, do 24. tygodnia (RAPID-axSpA)

	PLC N=107	CERT 200 mg N=111	CERT 400 mg N=107	Wszyscy pacjenci leczeni CERT* N=274

TEAEs (skorygowane o czas ekspozycji)				
Czas ekspozycji (pacjentolata)	38,9	51,2	48,7	108,8
TEAEs, N (%)	67 (62,6); 313,0	85 (76,6); 351,8	80 (74,8); 341,5	193 (70,4); 362,2
Łagodne, N (%)	52 (48,6); 203,8	65 (58,6); 212,4	64 (59,8); 222,2	154 (56,2); 234,3
Umiarkowane, N (%)	36 (33,6); 117,8	46 (41,4); 123,0	43 (40,2); 123,4	99 (36,1); 123,8
Ciężkie, N (%)	7 (6,5); 18,7	4 (3,6); 7,9	3 (2,8); 6,2	10 (3,6); 9,3
TEAEs związane z lekiem, N (%)	22 (20,6); 64,7	41 (36,9); 104,5	36 (33,6); 95,9	91 (33,2); 108,2
Poważne TEAEs, N (%)	5 (4,7); 13,2	4 (3,6); 8,0	7 (6,5); 14,9	13 (4,7); 12,3
Przerwanie leczenia związane z TEAEs, N (%)	2 (1,9); 5,2	2 (1,8); 3,9	4 (3,7); 8,3	6 (2,2); 5,6
Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu, N (%); IR/100 PY	0	0	0	0
TEAEs zgodnie z SOC i zalecanymi terminami (ang. Preferred Term, PT) z częstością występowania co najmniej 3% we wszystkich grupach CERT				
Zaburzenia krwi i układu chłonnego N (%); IR/100 PY	5 (4,7); 13,2	5 (4,5); 10,0	5 (4,7); 10,6	11 (4,0); 10,4
Choroby oczu, N (%); IR/100 PY	5 (4,7); 13,1	6 (5,4); 12,1	5 (4,7); 10,5	13 (4,7); 12,3
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe, N (%); IR/100 PY	15 (14,0); 42,2	15 (13,5); 32,6	15 (14,0); 34,0	38 (13,9); 38,6
Zaburzenia ogólne i związane z podaniem leku, N (%); IR/100 PY	8 (7,5); 21,7	17 (15,3); 37,2	11 (10,3); 24,5	34 (12,4); 34,4
Infekcje i zakażenia, N (%); IR/100 PY	25 (23,4); 75,5	43 (38,7); 107,9	41 (38,3); 109,3	95 (34,7); 111,5
Zapalenie nosogardła, N (%); IR/100 PY	7 (6,5); 18,8	11 (9,9); 22,4	11 (10,3); 24,2	24 (8,8); 23,3
Zakażenie górnych dróg oddechowych, N (%); IR/100 PY	3 (2,8); 7,8	6 (5,4); 12,1	4 (3,7); 8,4	11 (4,0); 10,4
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach, N (%); IR/100 PY	7 (6,5); 18,6	10 (9,0); 20,9	6 (5,6); 12,8	16 (5,8); 15,4
Badania diagnostyczne, N (%); IR/100 PY	7 (6,5); 18,8	19 (17,1); 41,7	16 (15,0); 35,5	37 (13,5); 37,3
Zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej we krwi, N (%); IR/100 PY	2 (1,9); 5,3	7 (6,3); 14,3	6 (5,6); 12,6	14 (5,1); 13,3
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania, N (%); IR/100 PY	3 (2,8); 7,9	6 (5,4); 12,1	5 (4,7); 10,6	12 (4,4); 11,4
Zaburzenia mięśniowo – szkieletowe i tkanki łącznej, N (%); IR/100 PY	21 (19,6); 61,1	12 (10,8); 25,1	7 (6,5); 15,1	22 (8,0); 21,3
Zaburzenia układu nerwowego, N (%); IR/100 PY	12 (11,2); 33,1	12 (10,8); 25,3	14 (13,1); 31,0	28 (10,2); 27,7
Bóle głowy, N (%); IR/100 PY	7 (6,5); 18,9	7 (6,3); 14,2	9 (8,4); 19,3	17 (6,2); 16,3
Zaburzenia psychiczne, N (%); IR/100 PY	5 (4,7); 13,2	4 (3,6); 8,0	7 (6,5); 15,1	11 (4,0); 10,4
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, N (%); IR/100 PY	6 (5,6); 15,9	14 (12,6); 29,5	5 (4,7); 10,6	19 (6,9); 18,3
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej, N (%); IR/100 PY	14 (13,1); 39,1	17 (15,3); 36,6	16 (15,0); 36,5	40 (14,6); 40,5
Wysypka, N (%); IR/100 PY	2 (1,9); 5,2	3 (2,7); 5,9	4 (3,7); 8,4	12 (4,4); 11,2
Zaburzenia naczyń, N (%); IR/100 PY	6 (5,6); 16,0	4 (3,6); 8,0	5 (4,7); 10,6	14 (5,1); 13,2

IR – częstość występowania (ang. incidence rate); PY – liczba pacjentolat; TEAEs – zdarzenia niepożądane wynikające z leczenia. *W grupie wszystkich pacjentów leczonych CERT analizowano chorych leczonych CERT w dawce 200 mg i w dawce 400 mg oraz pacjentów, którzy przeszli z grupy placebo w 16. Tygodniu; *W grupie wszystkich pacjentów leczonych CERT analizowano chorych leczonych CERT w dawce 200 mg Q2W, CERT w dawce 400 mg Q4W i pacjentów, którzy przeszli z grupy placebo w 16. tygodniu; #Wszystkie wartości laboratoryjne, dla których dostępne były normalne zakresy, zostały sklasyfikowane jako niskie, normalne i wysokie według odpowiadających im norm. Wartości niemieszczące się w granicach normy zostały sklasyfikowane jako wysokie lub niskie. Wyraźnie nieprawidłowe wartości w ramach każdej kolejnej wizyty zostały zdefiniowane jako wartości laboratoryjne stopnia 3 lub 4 według RCTC.

W większości przypadków odsetek raportowanych zdarzeń niepożądanych do 24. tygodnia badania był porównywalny w grupach badanych i kontrolnej. Nieco częściej w ramieniu wszystkich pacjentów leczonych CERT niż w grupie PLC raportowano TEAEs ogółem (70,4% vs 62,6%), TEAEs związane z lekiem (33,2% vs 20,6%), infekcje i zakażenia (34,7% vs 23,4%), badania diagnostyczne (13,5% vs 6,5%).

W badaniu RAPID-axSpA przedstawiono również wyniki po 96 tygodniach od randomizacji, który obejmowała fazę z podwójnie ślepą próbą i PLC w grupie kontrolnej (0-24. tygodzień), fazę z zaślepieniem dawki (24.- 48. tydzień) oraz fazy otwartego badania (48. do 96. tydzień). Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Tabela 30. Wyniki analizy bezpieczeństwa – podsumowanie TEAEs oraz wykaz raportowanych TEAEs zgodnie z SOC i PT z częstością występowania co najmniej 3% po 96 tygodniach badania (RAPID-axSpA).

	CERT 200 mg N=111	CERT 400 mg N=107	Wszyscy pacjenci leczeni CERT* N=315
Czas ekspozycji (pacjentolata)	183,5	175,3	485,7
TEAEs, N (%); IR/100 PY	104 (93,7); 376,5	92 (86,0); 352,5	279 (88,6); 360,3
Łagodne, N (%); IR/100 PY	89 (80,2); 225	78 (72,9); 240,7	236 (74,9); 228,3
Umiarkowane, N (%); IR/100 PY	69 (62,2); 145,5	62 (57,9); 104,4	187 (59,4); 122,9
Ciężkie	8 (7,2); 6,0	9 (8,4); 7,4	31 (9,8); 9,1
TEAEs związane z lekiem, N (%); IR/100 PY	56 (50,5); 121,0	52 (48,6); 77,0	148 (47,0); 94,3
Poważne TEAEs, N (%); IR/100 PY	13 (11,7); 8,2	14 (13,1); 9,1	41 (13,0); 8,6
TEAEs prowadzące do przerwania leczenia (%); IR/100 PY	11 (9,9); 8,7	10 (9,3); 6,3	35 (11,1); 8,6
Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu, N (%); IR/100 PY	0	0	0
TEAEs zgodnie z SOC i PT z częstością występowania co najmniej 3% we wszystkich grupach CERT			
Zaburzenia krwi i układu chłonnego, N (%); IR/100 PY	6 (5,4); 4,4	6 (5,6); 4,6	16 (5,1); 4,1
Zaburzenia serca, N (%); ER/100 PY	3 (2,7); 1,6	7 (6,5); 4,0	14 (4,4); 2,9
Zaburzenia ucha i błędnika, N (%); ER/100 PY	4 (3,6); 2,2	4 (3,7); 2,3	10 (3,2); 2,1
Choroby oczu, N (%); ER/100 PY	14 (12,6); 8,2	17 (15,9); 12,5	40 (12,7); 9,7
Zapalenie naczyńiówki, N (%); ER/100 PY	5 (4,5); 2,7	4 (3,7); 2,3	13 (4,1); 2,7
Zaburzenia żołądka i jelit, N (%); ER/100 PY	23 (20,7); 38,1	30 (28,0); 35,9	72 (22,9); 34,6
Biegunka, N (%); ER/100 PY	3 (2,7); 2,7	12 (11,2); 8,6	18 (5,7); 5,1
Zaburzenia ogólne i związane z podaniem leku, N (%); ER/100 PY	22 (19,8); 39,8	18 (16,8); 19,4	59 (18,7); 27,6
Zaburzenia układu immunologicznego, N (%); ER/100 PY	4 (3,6); 2,7	9 (8,4); 5,7	15 (4,8); 2,3
Alergia sezonowa, N (%); ER/100 PY	3 (2,7); 1,6	5 (4,7); 3,4	10 (3,2); 2,3
Infekcje i zakażenia, N (%); ER/100 PY	69 (62,2); NA	70 (65,4); NA	196 (62,2); NA
Opryszczka wargowa, N (%); ER/100 PY	6 (5,4); 8,2	4 (3,7); 2,9	10 (3,2); 4,1
Grypa, N (%); ER/100 PY	5 (4,5); 2,7	5 (4,7); 3,4	11 (3,5); 2,5
Zapalenie oskrzeli, N (%); ER/100 PY	9 (8,1); 4,9	5 (4,7); 2,9	23 (7,3); 4,7
Zapalenie nosogardła, N (%); ER/100 PY	20 (18,0); 19,6	24 (22,4); 20,0	59 (18,7); 18,7
Zakażenie górnych dróg oddechowych, N (%); ER/100 PY	16 (14,4); 12,0	15 (14,0); 13,1	40 (12,7); 12,1
Zapalenie gardła, N (%); ER/100 PY	8 (7,2); 5,4	6 (5,6); 4,0	21 (6,7); 5,1
Zapalenie zatok, N (%); ER/100 PY	8 (7,2); 4,9	3 (2,8); 2,3	14 (4,4); 3,7
Nieżyt nosa, N (%); ER/100 PY	7 (6,3); 4,4	4 (3,7); 2,9	13 (4,1); 3,1
Zapalenie migdałków, N (%); ER/100 PY	4 (3,6); 2,2	5 (4,7); 2,9	11 (3,5); 2,5
Zakażenia układu moczowego, N (%); ER/100 PY	4 (3,6); 3,3	4 (3,7); 2,9	14 (4,4); 3,9
Zakażenia wirusowe, N (%); ER/100 PY	5 (4,5); 3,3	4 (3,7); 2,3	12 (3,8); 2,7

Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach, N (%); ER/100 PY	21 (18,9); 18,0	19 (17,8); 15,4	55 (17,5); 17,5
Słuczenie, N (%); ER/100 PY	5 (4,5); 3,8	6 (5,6); 4,0	14 (4,4); 3,9
Badania diagnostyczne, N (%); ER/100 PY	31 (27,9); NA	26 (24,3); NA	77 (24,4); NA
Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, N (%); ER/100 PY	8 (7,2); 4,9	2 (1,9); 1,1	14 (4,4); 3,1
Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, N (%); ER/100 PY	4 (3,6); 2,2	4 (3,7); NA	12 (3,8); 2,5
Tuberkulinowy test pozytywny, N (%); ER/100 PY	6 (5,4); NA	5 (4,7); NA	15 (4,8); NA
Zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej we krwi, N (%); ER/100 PY	9 (8,1); 6,0	9 (8,4); 6,3	23 (7,3); 6,4
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania, N (%); ER/100 PY	8 (7,2); 6,5	7 (6,5); 5,1	24 (7,6); 6,4
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej, N (%); ER/100 PY	34 (30,6); 37,6	31 (29,0); 29,7	88 (27,9); 36,0
Bóle stawów, N (%); ER/100 PY	9 (8,1); 9,8	6 (5,6); 4,0	21 (6,7); 7,4
Ból pleców, N (%); ER/100 PY	5 (4,5); 3,3	8 (7,5); 6,8	17 (5,4); 4,5
Ból szyi, N (%); ER/100 PY	4 (3,6); 2,2	4 (3,7); 2,3	10 (3,2); 2,3
Zapalenie stawów kręgosłupa, N (%); ER/100 PY	4 (3,6); 3,8	4 (3,7); 2,3	14 (4,4); 3,7
Zaburzenia układu nerwowego, N (%); ER/100 PY	23 (20,7); 18,0	23 (21,5); 17,7	58 (18,4); 17,5
Ból głowy, N (%); ER/100 PY	11 (9,9); 7,6	12 (11,2); 7,4	28 (8,9); 7,4
Zaburzenia psychiczne, N (%); ER/100 PY	7 (6,3); 4,4	8 (7,5); 7,4	22 (7,0); 6,0
Zaburzenia nerek i dróg moczowych, N (%); ER/100 PY	5 (4,5); 2,7	9 (8,4); 5,1	20 (6,3); 4,3
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi, N (%); ER/100 PY	3 (2,7); 1,6	11 (10,3); 6,3	16 (5,1); 3,3
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, N (%); ER/100 PY	22 (19,8); 22,9	17 (15,9); 15,4	49 (15,6); 16,7
Kaszel, N (%); ER/100 PY	9 (8,1); 5,4	5 (4,7); 2,9	17 (5,4); 3,7
Ból gardła, N (%); ER/100 PY	8 (7,2); 4,9	4 (3,7); 2,3	13 (4,1); 2,9
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej, N (%); ER/100 PY	29 (26,1); 20,7	29 (27,1); 26,8	83 (26,3); 25,9
Wysypka, N (%); ER/100 PY	3 (2,7); 1,6	9 (8,4); 5,7	19 (6,0); 5,1
Zaburzenia naczyniowe, N (%); ER/100 PY	10 (9,0); 7,1	9 (8,4); 5,7	30 (9,5); 8,4
Nadciśnienie, N (%); ER/100 PY	9 (8,1); 5,4	5 (4,7); 2,9	23 (7,3); 5,8

ER – częstość zdarzeń (ang. event rate); NA- niedostępne; IR – częstość występowania (ang. incidence rate); PY – liczba pacjentolat; TEAEs – zdarzenia niepożądane wynikające z leczenia. *W grupie wszystkich pacjentów leczonych CERT analizowano chorych leczonych CERT w dawce 200 mg Q2W, CERT w dawce 400 mg Q4W i pacjentów, którzy przeszli z grupy placebo w 16. tygodniu.

Powyższe dane wskazują, że po 96 tygodniach badania u pacjentów leczonych CERT częstotliwość ogólnych TEAEs wynosiła 88,6%, ciężkich TEAEs - 9,8%, TEAEs związane z lekiem – 47,0%, poważne działania niepożądane - 13,0%, a TEAEs prowadzące do przerwania leczenia – 11,1%. Najczęściej raportowano infekcje i zakażenia (62,2%), zaburzenia mięśniowo szkieletowe i tkanki łącznej (27,9%), zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (26,3%), badania diagnostyczne (24,4%) oraz zaburzenia żołądka i jelit (22,9%).

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Skuteczność

Analiza skuteczności długoterminowej dla populacji badania RAPID-axSpA (Sieper 2015)

Długookresowa analiza skuteczności leczenia CERT pacjentów z ZZSK/nr-axSpA na podstawie badania nr-axSpA ma liczne ograniczenia, w tym przede wszystkim brak ramienia PLC oraz brak zaślepienia w okresie raportowania powyżej 24 tygodnia. Co więcej, nie zaprezentowano danych radiograficznych, co uniemożliwia przeprowadzenie analizy progresji choroby z nr-axSpA do ZZSK. Niemniej jednak, obserwowane w badaniu RAPID-axSpA szybka poprawa w ocenianych parametrach klinicznych pacjentów z osiową SpA leczonych CERT przez 24 tyg. utrzymała w trakcie fazy zaślepienia do 48 tygodnia i fazy przedłużonej badania do 96

tygodnia, zarówno w przypadku ZZSK jak i nr-axSpA. Utrzymującą się skuteczność leczenia obserwowano dla obu zastosowanych dawek CERT: 200 mg/2 tyg. i 400 mg/4 tyg.

Skuteczność praktyczna (abstrakt EULAR 2015)

W pracy oceniono skumulowane prawdopodobieństwo przeżycia pacjentów z ZZSK, ŁZS lub nieodróżnicowaną SpA (uSpA) przez pierwszy rok leczenia CERT w praktyce klinicznej. Oceny dokonano na podstawie danych pochodzących ze szwedzkiego rejestru *Swedish Rheumatology Quality Register*. Analiza przeżycia obejmowała wyniki dla pacjentów nieleczonych wcześniej lekami biologicznymi LMPCh w porównaniu z grupą pacjentów leczonych wcześniej co najmniej 1 takim lekiem. Pacjentów leczonych CERT było w sumie 541, z czego 109 (20%) było zdiagnozowanych w kierunku ZZSK, 276 (51%) ŁZS i 156 (29%) uSpA, ze średnim okresem obserwacji wynoszącym odpowiednio 9,6/6,9/6,6 miesięcy. Odsetek mężczyzn w grupach ZZSK/ŁZS/uSpA wynosił kolejno 64/40/44%, a ich średni wiek na początku badania to odpowiednio 42/51/45 lat. U pacjentów z ZZSK/ŁZS/uSpA odsetki pacjentów otrzymujących CZP w ramach pierwszej linii leczenia biologicznego wynosiły kolejno 43/37/38%, a odsetki pacjentów otrzymujących jednocześnie konwencjonalne LMPCh wynosiły 41/53/40%. Kumulatywne prawdopodobieństwo przeżycia pacjentów leczonych CERT było znamienne większe ($p < 0,001$) w grupie osób nie otrzymujących wcześniej LMPCh, zarówno w przypadku ZZSK, ŁZS, jak i uSpA. Skumulowane prawdopodobieństwo przeżycia wynosiło odpowiednio 97%, 92%, 82% i 82% po 3, 6, 9 i 12 miesiącach leczenia. Natomiast w grupie pacjentów leczonych wcześniej co najmniej 1 biologicznym LMPCh skumulowane prawdopodobieństwo przeżycia wyniosło odpowiednio 76%, 54%, 43% i 38% po 3, 6, 9 i 12 miesiącach terapii. Na podstawie analizowanych danych autorzy badania wnioskują, że przeżycie pacjentów leczonych CERT jest statystycznie większe w grupie pacjentów po raz pierwszy stosujących biologiczne LMPCh w porównaniu do pacjentów, którzy takie leczenie otrzymali wcześniej.

Bezpieczeństwo

Program badań klinicznych dla RZS (Bykerk 2013)

Opracowanie przedstawia zbiorcze dane z 14 badań dla RZS dotyczące bezpieczeństwa CERT, które obejmują 4049 pacjentów i 9 277 pacjentolat. Wnioskodawca przeprowadził porównanie pomiędzy danymi bezpieczeństwa dla CERT w ZZSK i RZS. W porównaniu z populacją pacjentów z axSpA, pacjenci z RZS są starsi (53 lata vs 48 lat) i płci żeńskiej (80% vs 55%). Ponadto, do badania RAPID-axSpA byli kwalifikowani pacjenci, którzy stosowali wcześniej LMPCh, podczas gdy do badań dla RZS takiego wymogu nie było. Dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 31. Poszerzona analiza bezpieczeństwa - porównanie danych bezpieczeństwa dla CERT stosowanym w RZS (Bykerk 2013) i axSpA (RAPID-axSpA).

N (%)	Badania kontrolowane PLC dla RZS		AxSpA (badanie RAPID-axSpA)	
	PLC N = 1137	CERT łącznie* N=2965	PLC N=107	CERT łącznie** N=274
Czas ekspozycji (pacjentolata)	373	1302	38,9	108,8
Średni czas ekspozycji	110 dni	152 dni	19,0	20,6 tyg.
TEAEs ogółem	713 (62,7)	2048 (69,1)	67 (62,6)	193 (70,4)
Łagodne	530 (46,6)	1620 (54,6)	52 (48,6)	154 (56,2)
Umiarkowane	384 (33,8)	1120 (37,8)	36 (33,6)	99 (36,1)
Ciężkie	93 (8,2)	256 (8,6)	7 (6,5)	10 (3,6)
Poważne AE	61 (5,4)	260 (8,8)	5 (4,7)	13 (4,7)
TEAEs związane z lekiem	283 (24,9)	1009 (34,0)	22 (20,6)	91 (33,2)
TEAEs prowadzące do wycofania z leczenia	31 (2,7)	131 (4,4)	2 (1,9)	6 (2,2)
TEAEs prowadzące do zgonu	1 (0,1)	11 (0,4)	0	0

TEAEs – zdarzenia niepożądane wynikające z leczenia; CERT – certolizumab pegol; PLC – placebo; RZS – reumatoidalne zapalenie stawów; *Tylko pacjenci randomizowani do grupy CZP (bez *cross-over*); **W grupie wszystkich pacjentów leczonych CZP analizowano chorych leczonych CZP w dawce 200 mg /2 tyg., CERT w dawce 400 mg/4 tyg.

Z powyższych danych wynika, iż w przypadku RZS odsetek zdarzeń niepożądanych jest widocznie wyższy w grupie CERT w porównaniu z ramieniem PLC. Należy jednak zwrócić uwagę na większą liczbę pacjentów i dłuży czas ekspozycji pacjenta w ramieniu interwencji. Porównywane wskazania są właściwie zbliżone w zakresie częstości występowania poszczególnych TEAEs. Chociaż w badaniu dla axSpA nie odnotowano

żadnych TEAEs prowadzących do zgonów, to należy podkreślić, że w badaniach dla RZS zgony w grupie CERT występowały aż 4-krotnie częściej niż w grupie PLC.

Metaanaliza Cochrane (Singh 2011) – zaktualizowana w 2012 r.

Przegląd obejmuje 160 randomizowanych badań klinicznych (48 676 pacjentów) i 46 przedłużonych badań klinicznych (11 954 pacjentów). Należy zaznaczyć, że wyniki z badania RAPID-axSpA w momencie prac nad tym przeglądem nie były dostępne. W opracowaniu uwzględniono m.in. następujące wskazania: RZS, nowotwór, łuszczyca, nieswoiste zapalenie jelit, ZZSK, łuszczycowe zapalenie stawów, chorobę Crohna, wrzodziejące zapalenie okrężnicy. Najważniejsze wyniki przeglądu przedstawiono poniżej.

CERT vs leczenie kontrolne:

- Wskaźnik poważnych zdarzeń niepożądanych, chłoniaka i zastoinowej niewydolności serca porównywalny z grupą kontrolną.
- Istotnie statystycznie wyższe ryzyko poważnych infekcji w grupie badanej (**OR=4,75(95%CI:1,52;18,65)**).
- Istotnie statystycznie wyższe ryzyko poważnych zdarzeń niepożądanych w grupie badanej (**OR=1,57(95%CI:1,06;2,32)**).

CERT vs ADA

- Istotnie statystycznie wyższy iloraz szans poważnych infekcji w ramieniu CERT.
- Istotnie statystycznie wyższy iloraz szans poważnych zdarzeń niepożądanych w ramieniu CERT.
- Brak istotnych statystycznie różnic w zakresie zdarzeń niepożądanych ogółem.
- Brak istotnych statystycznie różnic w zakresie wycofania z badania ze względu na wystąpienie zdarzeń niepożądanych.

CERT vs ETA

- Istotnie statystycznie wyższy iloraz szans poważnych infekcji w ramieniu CERT.
- Brak istotnych statystycznie różnic w zakresie zdarzeń niepożądanych ogółem.
- Brak istotnych statystycznie różnic w zakresie wycofania z badania ze względu na wystąpienie zdarzeń niepożądanych.

CERT vs GOL

- Istotnie statystycznie wyższy iloraz szans poważnych infekcji w ramieniu CERT.
- Brak istotnych statystycznie różnic w zakresie zdarzeń niepożądanych ogółem.
- Brak istotnych statystycznie różnic w zakresie wycofania z badania ze względu na wystąpienie zdarzeń niepożądanych.

Interpretując wyniki pracy Singh 2011 w zakresie występowania ciężkich infekcji należy uwzględnić fakt, że badania pozwalały na wczesne wycofanie pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie – takich pacjentów w grupie PLC było przeszło dwukrotnie więcej, co wiąże się z krótszym czasem narażenia dla grupy leczonej CERT. Należy również zaznaczyć, że takie choroby jak RZS i choroba Crohna mogą charakteryzować się wyższym ryzykiem poważnych infekcji niż ZZSK. W ocenie wiarygodności wyników omawianego przeglądu mogą mieć również znaczenie rozbieżności między włączonymi badaniami w definicjach zdarzeń w postaci ciężkiej infekcji (SIEs) i ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAEs).

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa Wnioskodawca przedstawił również wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania CERT na podstawie odnalezionych przeglądów systematycznych: Tran 2013 (RZS), Kristensen 2011, Desai 2012, Aaltonen 2012, Hadjinicolaou 2011, które odnoszą się głównie do RZS.

Tran 2013

Przegląd systematyczny obejmuje 72 opublikowane badania na zastosowaniu biologicznych LMPCh bDMARDs w RZS. Celem pracy było określenie częstotliwości poważnych infekcji, infekcji oportunistycznych i gruźlicy we włączonych badaniach. Częstość występowania poważnych infekcji była stała w badaniach, od 0 do 11/100 PY, ale głównie do 2 do 6/100 PY. Mniej danych było dostępnych dla infekcji oportunistycznych i TB, które wahały się kolejno od 0,01 do 3,0/100 PY i 0,01 do 2,6/100 PY. Poniżej przedstawiono zakresy częstości występowania częstotliwości poważnych infekcji, infekcji oportunistycznych i gruźlicy u chorych z RZS leczonych biologicznymi DMARDs – dane z RCT, OLE i badań obserwacyjnych.

Tabela 32. Częstość występowania infekcji podczas stosowania bDMARDs w RZS (Tran 2013)

Lek	Częstość występowania na 100 PY (zakres)		
	SI*	OI	TB
Etanercept	2,6-11,1	0,01-0,12*	0,01-0,11*
Adalimumab	2,0-8,7	0,03-1,12*	0,008-0,56*
Infliksymab	3,9-10,3	0,29-2,6*	0,05-2,6*
Certolizumab	4,0-7,3	-	0,7-2,5
Golimumab	2,5-10,0	-	0,46-1,4

DMARDs – leki modyfikujące przebieg choroby; OI – infekcje oportunistyczne; OLE – otwarta faza przedłużona badania; PY – liczba pacjentolat; RZS – reumatoidalne zapalenie stawów; RCT: randomizowane badanie kliniczne; SI: poważne infekcje; TB: gruźlica.

*Dane pochodzą również z badań obserwacyjnych.

Z powyższych danych wynika, iż zakres częstości występowania infekcji oportunistycznych jest właściwie podobny dla badanych substancji. Natomiast zakres częstości występowania gruźlicy u pacjentów stosujących CERT zawiera relatywnie wyższe wartości niż większość pozostałych bDMARDs. Analiza jednak nie była przeznaczona do oceny różnic w częstości występowania poważnych infekcji pomiędzy poszczególnymi lekami biologicznymi.

Kristensen 2011

Celem opracowania była ocena NNT i NNH stosowania leków biologicznych abataceptu, certolizumabu, golimumabu, rytuksymabu i tocilizumabu u pacjentów ze zdiagnozowanym RZS otrzymujących jednocześnie metotreksat. Do przeglądu włączono 5 badań RCT, po jednym na każdy lek. Oceniane punkty końcowe, tj. odpowiedź pacjenta wg. ACR50 (American College of Rheumatology 50%) oraz wycofanie pacjenta z leczenia ze względu na zdarzenia niepożądane. Według otrzymanej wartości NNT, aby uzyskać odpowiedź ACR50 u jednego pacjenta należy leczyć od 4 do 6 chorych, podczas gdy liczba wycofań pacjentów z powodu zdarzeń niepożądanych była niska i nieznamienne statystycznie w porównaniu z PLC, z wyjątkiem rytuksymabu podawanego w dawce 1000 mg. Wykazano zatem porównywalną skuteczność 5 badanych leków biologicznych i nieliczne zdarzenia niepożądane.

Desai 2012

Celem opracowania było porównanie częstości wycofywania z terapii w przypadku 9 bDMARDs (w tym CERT) u dorosłych z RZS. Do przeglądu włączono 42 próby kliniczne. W porównaniu z PLC, jest mniej prawdopodobne wycofanie leków biologicznych z uwagi na brak skuteczności (OR=0,22(95%CI:0,17;0,27)), a bardziej prawdopodobne wycofanie z powodu zdarzenia niepożądanego (OR=1,41(95%CI:1,16;1,70)). Na podstawie metaanalizy MTC (*mixed treatment comparisons*) CERT miał najkorzystniejszy ogólny profil związany z wycofywaniem z terapii, przed etanerceptem i rytuksymabem. CERT miał niższy względny wskaźnik wycofania na skutek braku efektywności niż adalimumab, anakinra i infliksymab. Wartość tego wskaźnika dla substancji anakinra była wyższa z powodu braku skuteczności w porównaniu do innych leków biologicznych. Natomiast wartość w przypadku wycofania z powodu zdarzeń niepożądanych dla CERT i infliksymabu była wyższa, a dla etanerceptu niższa niż dla większości innych leków. Autorzy przeglądu sugerują, że obserwowane różnice ogólnie wskazują na przewagę CERT, etanerceptu i rytuksymabu nad innymi lekami bDMARDs. Te potencjalne różnice powinny być dalej badane w badaniach typu *head-to-head* lub dobrze przeprowadzonych badaniach obserwacyjnych.

Aaltonen 2012

Celem badania było ocena skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów TNF w leczeniu RZS i pośrednie porównanie 5 obecnie dostępnych inhibitorów (infliksymab, etanercept, adalimumab, certolizumab pegol i golimumab) na podstawie wyników włączonych do przeglądu badań RCT. Do przeglądu włączono 41 prac raportujących 26 RCT. W 5. RCT badano infliksymab, w 7. etanercept, w 8. adalimumab, w 3. golimumab i w 3. certolizumab. Inhibitory TNF były relatywnie bezpieczne w porównaniu z PLC i metotreksatem. Infliksymab, adalimumab i certolizumab zwiększały ryzyko przerwania terapii z powodu zdarzeń niepożądanych, natomiast w przypadku etanerceptu prawdopodobieństwo przerwania było mniejsze. CERT był jedynym inhibitorem TNF, który zwiększał prawdopodobieństwo wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych. Chociaż inhibitory TNF jako grupa zwiększają szansę wystąpienia reakcji na wstrzyknięcie lub infuzję, to takie zdarzenia mogą nie występować w przypadku adalimumabu i CERT. Autorzy opracowania wnioskują, że żadna z badanych substancji nie przeważa nad drugą w zakresie skuteczności, przy czym zgodnie z wynikami analizy

bezpieczeństwa etanercept może być najbezpieczniejszą opcją. Co ciekawe, metotreksat charakteryzuje się niemalże identyczną skutecznością i bezpieczeństwem przy marginalnych kosztach.

Hadjinicolaou 2011

Celem opracowania było zidentyfikowanie i określenie ilości niezakaźnych powikłań płucnych związanych ze stosowaniem rytuksymabu, certolizumabu pegol, golimumabu, tocilizumabu oraz abataceptu. Dla CERT nie stwierdzono przypadków niezakaźnych płucnych zdarzeń niepożądanych.

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

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania na podstawie ChPL

Tabela 33. Najczęstsze działania niepożądane w badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu (mogą występować u nie więcej niż 1 na 10 pacjentów).

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	zakażenia bakteryjne (w tym ropień przewodu pokarmowego), zakażenia wirusowe (w tym zakażenia wirusem półpaśca, wirusem brodawczaka, wirusem grypy)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	zaburzenia przebiegające z eozynofilią, leukopenia (w tym neutropenia, limfopenia)
Zaburzenia układu nerwowego	bóle głowy (w tym migrena), zaburzenia czucia
Zaburzenia naczyniowe	nadciśnienie tętnicze
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	zapalenie wątroby (w tym zwiększenie stężenia enzymów wątrobowych)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	wysypka
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	gorączka, ból (o dowolnej lokalizacji), osłabienie, świąd (o dowolnej lokalizacji), reakcje w miejscu wstrzyknięcia

Zakażenia

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

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

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

Gruźlica

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

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

Reaktywacja zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV)

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

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

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

Nowotwory złośliwe i zaburzenia limfoproliferacyjne

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

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

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

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP)

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

Reakcje hematologiczne

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

Zaburzenia neurologiczne

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

Reakcje nadwrażliwości

Po zastosowaniu produktu Cimzia rzadko opisywano ciężkie reakcje nadwrażliwości. Niektóre z tych reakcji występowały po pierwszym podaniu produktu Cimzia. W przypadku wystąpienia ciężkich reakcji nadwrażliwości należy natychmiast zaprzestać podawania produktu Cimzia i wdrożyć odpowiednie leczenie. Dane dotyczące stosowania produktu Cimzia u pacjentów, u których wystąpiły ciężkie reakcje nadwrażliwości na inny lek z grupy antagonistów TNF są niewystarczające, dlatego u tych pacjentów należy zachować ostrożność.

Immunosupresja

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

Autoimmunizacja

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

Szczepienia

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

Jednoczesne stosowanie innych leków biologicznych

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

Operacje chirurgiczne

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

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

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

Pacjenci w podeszłym wieku

Badania kliniczne wykazały, że u pacjentów w wieku ≥ 65 lat, w porównaniu z pacjentami młodszymi, ryzyko zakażeń było znacznie zwiększone, chociaż doświadczenia w tym zakresie są ograniczone. Należy zachować

ostrożność stosując produkt Cimzia u pacjentów w podeszłym wieku i zwrócić szczególną uwagę na możliwość występowania zakażeń.

Informacje ze strony EMA

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

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

Informacje ze strony URPL

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

Informacje ze strony FDA

Komunikaty odnalezione przez Wnioskodawcę:

- 3 listopad 2011 r.

Informacja dla pracowników służby zdrowia o potrzebie zachowania czujności w przypadku wystąpienia nowotworów złośliwych u pacjentów leczonych inhibitorami TNF oraz o konieczności zgłaszania zaobserwowanych przypadków nowotworów do programu FDA MedWatch lub do producenta. Pracownicy służby zdrowia mogą być proszeni przez FDA lub producenta o dodatkowe kliniczne oraz diagnostyczne informacje odnoszące się do przypadków nowotworów złośliwych, w tym m.in. charakterystykę pacjenta, czynniki ryzyka choroby nowotworowej, narażenie na inne immunosupresyjne produkty lub produkty niosące ryzyko wystąpienia nowotworu, wyniki biopsji.

- 7 wrzesień 2011 r.

Komunikat skierowany do pracowników służby zdrowia informujący o tym, że (1) pacjenci leczenia blokerami TNF- α mają zwiększone ryzyko rozwoju poważnych zakażeń z udziałem wielu narządów, które mogą prowadzić do hospitalizacji zgonu z powodu bakterii, mykobakterii, grzybów, wirusów, pasożytów i innych patogenów oportunistycznych; (2) do ramki z ostrzeżeniami odnoszącymi się do całej grupy blokerów TNF- α dodano patogeny bakteryjne *Listeria* i *Legionella*; (3) w grupie pacjentów z przewlekłym lub nawracającym zakażeniem oraz u pacjentów narażonych na wystąpienie zakażenia, przed rozpoczęciem leczenia należy rozważyć ryzyko oraz korzyści płynące ze stosowania blokerów TNF- α ; (4) pacjenci powyżej 65 roku życia oraz pacjenci przyjmujących jednocześnie inne leki immunosupresyjne mogą być bardziej narażeni na ryzyko zakażenia; (5) przed rozpoczęciem leczenia blokerami TNF- α oraz okresowo w trakcie leczenia, pacjent powinien być oceniany pod kątem czynnej gruźlicy oraz przebadany na obecność infekcji utajonej; (6) w czasie przyjmowania antagonistów TNF pacjenci powinni być monitorowani pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych ciężkich zakażeń; (7) empiryczne leczenie przeciwgrzybicze należy rozważyć u pacjentów z grupy ryzyka inwazyjnych zakażeń grzybiczych, u których dochodzi do rozwoju ciężkiej choroby ogólnoustrojowej; (8) pracownicy służby zdrowia powinni zgłaszać działania niepożądane występujące podczas przyjmowania blokerów TNF- α do programu FDA MedWatch.

- 14 i 18 kwiecień 2014 r.

Zalecenia dla pracowników służby zdrowia wskazujące na konieczność (1) dyskusowania z pacjentami oraz ich opiekunami na temat zwiększonego ryzyka zachorowania na HSTCL (ang. *Hepatosplenic T-cell lymphoma*), zwłaszcza u młodzieży i młodych dorosłych, z uwzględnieniem ryzyka i korzyści wynikających ze stosowania blokerów TNF, azatiopryny, i/lub merkaptopuryny i innych leków

immunosupresyjnych; (2) edukowania pacjentów oraz ich opiekunów na temat oznak i objawów nowotworów, takich jak HSTCL tak, aby byli ich oni świadomi i mogli poddać się ich ocenie i leczeniu, objawy mogą obejmować powiększenie śledziony, powiększenie wątroby, bóle brzucha, utrzymującą się gorączkę, nocne poty i utratę masy ciała; (3) monitorowania powstawania nowotworów u pacjentów leczonych blokerami TNF, azatiopryną, i/lub merkaptopuryną; (4) uświadamiania, że osoby z reumatoidalnym zapaleniem stawów, chorobą Crohna, zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, łuszczycowym zapaleniem stawów i łuszczycą plackowatą mogą być bardziej narażeni na rozwój chłoniaka niż populacja ogólna USA. W związku z tym, w powyżej wymienionych subpopulacjach pacjentów, może okazać się trudne do zmierzenia zwiększone ryzyko rozwoju nowotworów w wyniku stosowania blokerów TNF, azatiopryny, i/lub merkaptopuryny; (5) zgłaszania niekorzystnych zdarzeń niepożądanych występujących podczas przyjmowania blokerów TNF- α azatiopryny i/lub merkaptopuryny do programu FDA MedWatch.

- 4 sierpnia 2009 r.

Oprócz informacji zawartych powyżej komunikat zawiera informację dla pracowników służby zdrowia o możliwości pojawienia się lub nasilenia łuszczycy w trakcie leczenia blokerami TNF oraz prośbę o informowanie pacjentów oraz ich opiekunów na temat objawów łuszczycy.

- 4 września 2008 r.

Komunikat dla służby zdrowia zawierający następujące informacje: (1) pacjenci przyjmujący blokery TNF są narażeni na ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych, takich jak histoplazmoza, drożdżycza, aspergiloza, kandydoza i inne zakażenia oportunistyczne. Pracownicy służby zdrowia powinni być wiadomi tych zagrożeń u pacjentów, którzy mieszkają w rejonach endemicznych grzybic; (2) pacjenci powinni być ściśle monitorowani w trakcie i po zakończeniu leczenia blokerami TNF, odnośnie rozwoju objawów podmiotowych i ewentualnego ogólnoustrojowego zakażenia grzybiczego, w tym gorączki, złego samopoczucia, utraty masy ciała, potów, kaszlu, nudności, nacieków płucnych lub poważnej choroby układowej. Pacjenci, u których wystąpiło zakażenie, powinni przerwać leczenie blokerami TNF i zostać poddani pełnej diagnostyce, która może obejmować ocenę histopatologiczną i cytologiczną, wykrywanie antygeny i miana przeciwciał w surowicy; (3) w przypadku pacjentów, którzy przebywają lub podróżują w regionach, w których występują grzybice endemiczne, inwazyjne zakażenia grzybicze należy podejrzewać w przypadku wystąpienia objawów ewentualnego ogólnoustrojowego zakażenia grzybiczego. Decyzja o podaniu empirycznego leczenia przeciwgrzybiczego u tych pacjentów, jeżeli jest to możliwe, powinna być wykonana w porozumieniu ze specjalistami chorób zakaźnych, posiadających doświadczenie w diagnostyce leczenia inwazyjnych zakażeń grzybiczych; (4) leczenie blokerami TNF może zostać wznowione po wyleczeniu zakażenia. Decyzja o ponownym podaniu blokerów TNF powinna obejmować ponowną ocenę korzyści ryzyka wynikających ze stosowania blokerów TNF, zwłaszcza u pacjentów, którzy mieszkają w regionach endemicznych grzybic. Jeżeli jest to możliwe, decyzja o ponownym podaniu terapii blokerami TNF oraz czasie trwania leczenia przeciwgrzybiczego powinna zostać podjęta w porozumieniu ze specjalistą chorób zakaźnych.

- listopad 2012 r.

Informacja o zwiększonym ryzyku występowania nowotworów skóry w wyniku stosowania CERT i zalecają okresowe badanie skóry u wszystkich pacjentów przyjmujących lek, a w szczególności tych z czynnikami ryzyka nowotworów skóry.

- październik 2012 r.

Informacja o tym, że stosowanie blokerów TNF, w tym preparatu Cimzia, jest związane z reaktywacją wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV) u pacjentów, którzy są nosicielami tego wirusa. W niektórych przypadkach reaktywacja HBV występująca w czasie terapii blokerami TNF była krytyczna. Większość tego typu zdarzeń wystąpiła u pacjentów jednocześnie przyjmujących inne leki hamujące układ odpornościowy, co również może przyczynić się do reaktywacji HBV. Należy zbadać pacjentów na obecność zakażenia HBV przed rozpoczęciem leczenia produktem Cimzia. W przypadku pacjentów, którzy otrzymali pozytywny wynik testu na zakażenie HBV, zalecana jest konsultacja z lekarzem z doświadczeniem w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu B. Brak jest wystarczających danych na temat bezpieczeństwa i skuteczności leczenia pacjentów, którzy są nosicielami wirusa HBV terapią przeciwwirusową w połączeniu z leczeniem blokerem TNF w celu zapobiegania reaktywacji HBV. Pacjenci, którzy są nosicielami wirusa HBV wymagają leczenia preparatem Cimzia powinni być ściśle monitorowani pod kątem objawów klinicznych i laboratoryjnych aktywnego zakażenia HBV w czasie trwania całej terapii i przez kilka miesięcy po zakończeniu terapii. W przypadku pacjentów,

u których wystąpi reaktywacja zakażenia HBV, należy przerwać leczenie preparatem Cimzia i rozpocząć skuteczne leczenie przeciwwirusowe oraz właściwe leczenie wspomagające. Bezpieczeństwo wznowienia terapii lekiem blokującym TNF po kontrolowanej reaktywacji HBV nie jest znane. Dlatego należy dobrze rozważyć wznowienie podawania preparatu Cimzia w tej sytuacji oraz uważnie monitorować pacjentów.

- kwiecień 2009 r.

Ostrzeżenie na temat ryzyka poważnych infekcji w przypadku preparatu Cimzia do wstrzykiwań. Wg FDA, pacjenci leczeni preparatem Cimzia mają zwiększone ryzyko rozwinęcia poważnych infekcji obejmujących różne układy narządów oraz miejsca, które mogą prowadzić do hospitalizacji lub zgonu. Pacjenci leczeni preparatem Cimzia mogą otrzymywać szczepionki, z wyjątkiem żywych lub żywych atenuowanych. Nie są dostępne dane na temat odpowiedzi na żywe szczepienia lub wtórnego przenoszenia zakażenia przez żywe szczepionki u pacjentów otrzymujących produkt Cimzia.

- listopad 2009 r.

FDA ogłosiła, iż u dzieci, młodzieży i młodych dorosłych leczonych czynnikami blokującymi aktywność TNF odnotowano nowotwory złośliwe, w niektórych przypadkach śmiertelne. Około połowę z tych przypadków stanowiły chłoniaki, w tym ziarnicze i nieziarnicze. Pozostałe przypadki stanowiły inne nowotwory i obejmowały rzadkie typy związane z immunosupresją i nowotwory nieobserwowane zazwyczaj u dzieci i młodzieży. Nowotwory wystąpiły po medianie 30 miesięcy terapii (zakres 1-84 miesiące). Większość pacjentów otrzymywała jednocześnie immunosupresanty.

Informacje z okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR)

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

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

[Źródło: <http://www.adrreports.eu/pl/>, data dostępu: 17.05.2016 r.]

4.3. **Komentarz Agencji**

W wyniku wyszukiwania badań wtórnych zidentyfikowano 2 przeglądy systematyczne:

- **Callhoff 2015**

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

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

Wyniki i wnioski: Wyniki metaanalizy potwierdziły skuteczność inhibitorów TNF- α w zakresie poprawy oceny aktywności choroby i funkcjonowania pacjentów z ZZSK i na-axSpA. W przypadku ZZSK inhibitory TNF- α wykazywały lepszą skuteczność niż PLC, w odniesieniu do BASDAI, BASFI i odpowiedzi ASAS40. Nie przeprowadzono analizy porównawczej między poszczególnymi inhibitorami TNF- α . Nie odnotowano ponadto żadnej istotnej różnicy między efektywnością leczenia tą grupą leków pacjentów z ZZSK i nr-axSpA.

- **Corbett 2016**

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

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

Wyniki i wnioski: Korzyści z zastosowania inhibitorów TNF w terapii nr-AxSpA są klinicznie i statystycznie istotne w zakresie poprawy sprawności pacjentów i redukcji aktywności choroby. Badania *open-label* wskazują na wysoki odsetek pacjentów utrzymujących odpowiedź na leczenie inhibitorami TNF-alfa. Dane z dużych przeglądów systematycznych obejmujące pacjentów z szerokim zakresem chorób sugerują, że w krótkim czasie, leki z grupy anti-TNF są związane z istotnie wyższym wskaźnikiem poważnych infekcji, wznową gruźlicy, nieczerniakowy rak skóry, zdarzeń niepożądanych ogółem i wycofań z powodu zdarzeń niepożądanych w porównaniu z kontrolą. W szczególności, infliksymab jest związany ze znacznie wyższym odsetkiem zdarzeń niepożądanych ogółem i wycofań z powodu zdarzeń niepożądanych, a CERT z istotnie wyższym odsetkiem poważnych infekcji i zdarzeń niepożądanych.

Wniosek końcowy z AKL Wnioskodawcy:

- CERT vs PLC
„(...) **CERT jest istotnie skuteczniejszy od PLC przy nieco gorszym profilu bezpieczeństwa**”
- CERT vs ADA
„Z uwagi na porównywalne wyniki dotyczące odsetków chorych z odpowiedzią na leczenie, remisją częściową i nieaktywną postacią choroby według kryteriów ASDAS i oceny ruchomości kręgosłupa i stawów krzyżowo biodrowych w skali BASMI u chorych stosujących CERT i ADA uznano, że **skuteczność CERT jest co najmniej porównywalna do skuteczności ADA.**”
- CERT vs ETA
„Z uwagi na porównywalne wyniki dotyczące odsetków chorych z odpowiedzią na leczenie i nieaktywną postacią u chorych stosujących CERT i ETA oraz niewielkie różnice obserwowane dla oceny aktywności choroby według kryteriów ASDAS, oceny ruchomości kręgosłupa i stawów krzyżowo-biodrowych w skali BASMI i oceny sprawności fizycznej w skali BASFI, uznano, że **skuteczność CERT jest co najmniej porównywalna do skuteczności ETA.**”
- CERT vs GOL
„Dla wszystkich analizowanych punktów końcowych, w tym dla pierwszorzędnego punktu końcowego w badaniu RAPID-axSpA (odpowiedź na leczenie w 12. Tygodniu oceniana według kryteriów ASAS20), w porównaniu pośrednim nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy CERT i GOL. Wykazano, że **skuteczność CERT jest porównywalna do skuteczności GOL.**”

Komentarz analityka AOTMiT:

Wnioski z AKL wnioskodawcy są zgodne z wnioskami odnalezionych przeglądów wtórnych.

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 5 pierwotnych badań z randomizacją, w tym 1 badanie porównujące CERT z PLC, 2 badania porównujące ADA z PLC, 1 badanie porównujące ETA z PLC oraz 1 badanie porównujące GOL z PLC (Sieper 2015).

W uwzględnionych badaniach nie analizowano wpływu porównywanych interwencji na **przeżycie**.

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

Dostępne badania nad naturalnym przebiegiem nr-axSpA wskazują, że aktywność tej choroby (BASDAI) jest dość stabilna w czasie i ogólnie nie postępuje, chociaż może mieć ciężką postać we wczesnym etapie choroby. Funkcje pacjentów (oceniane na podstawie BASFI) pogarszają się z czasem, chociaż przebieg nie jest stały

i przewidywalny. Należy podkreślić, że informacji o naturalnym przebiegu nr-ax-Spa jest relatywnie niewiele. Wydaje się, że w ZZSK progresja choroby następuje szybciej, ale pacjenci z nr-axSpA mogą mieć ciężką postać choroby, co wiąże się z zaburzonym funkcjonowaniem (Bruinsma 2013). W literaturze wskazuje się, że nawet ciężka postać ZZSK i nr-axSpa mogą w różny sposób oddziaływać na pacjenta – od braku świadomości choroby do znacznego cierpienia i pogorszenia jakości życia. Dlatego też, badacze poszukają właściwych markerów prognostycznych dla postaci ciężkich, zwłaszcza że kierunek rozwoju choroby widoczny może być dopiero po 10 latach (Carette 2005, Rheumatology 2008).

Wyniki niniejszej analizy wskazują na istotną klinicznie i statystycznie skuteczność CERT w porównaniu z PLC w 12- i 24-tyg. okresie obserwacji (faza zaślepienia), a odpowiedź na leczenie utrzymała się w fazie *open label* (do 96 tyg. obserwacji). Należy jednak zwrócić uwagę, że długookresowa analiza skuteczności i bezpieczeństwa obarczona jest znaczną niepewnością z uwagi na brak ramienia PLC oraz brak zaślepienia w okresie raportowania powyżej 24 tyg.

W zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego badania RAPID-axSpA, tj. odsetka pacjentów z odpowiedzią ASAS20, po 12. tygodniach leczenia nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupą otrzymującą CERT 200 mg co 2 tygodnie (58,7%) a grupą kontrolną otrzymującą PLC (40,0%); istotną statystycznie przewagę CERT 200 mg nad PLC zaobserwowano natomiast w 24. tygodniu badania (65,2% vs 24,0%). W przypadku CERT podawanym w dawce 400 mg co 4 tygodnie wyniki porównania z PLC wykazały istotnie wyższy odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS20 w grupie badanej zarówno w 12., jak i w 24. tygodniu badania, odpowiednio 62,7% vs 40,0% i 70,6% vs 24,0%. W obu analizowanych punktach czasowych istotną statystycznie przewagę ocenianej interwencji nad PLC wykazano również dla wyników dotyczących porównania CERT w obu dawkach łącznie (200 mg/2 tyg. + 400 mg/4 tyg.) z PLC: 60,8% vs 40,0% (12 tyg.) oraz 68,0 vs 24,0% (24 tyg.).

Wyniki porównania z PLC wskazały na przewagę CERT w zakresie oceny aktywności choroby według kryteriów ASDAS, oceny ruchomości kręgosłupa i stawów krzyżowo-biodrowych w skali BASMI oraz oceny sprawności fizycznej w skali BASFI. Zdaniem wnioskodawcy, istotną klinicznie różnicę obserwowano jednak jedynie dla oceny sprawności fizycznej w skali BASFI. Minimalna istotna kliniczna różnica dla oceny funkcjonowania w skali BASFI w terapii ZZSK wynosi 0,7 pkt, a dla oceny aktywności w skali ASDAS 1,1 pkt (nie zidentyfikowano wartości minimalnej istotnej klinicznej różnicy dla oceny ruchomości kręgosłupa w skali BASMI). W analizie wykazano różnicę dla oceny funkcjonowania w skali BASFI na poziomie 1,2 pkt. Dla pozostałych skal uzyskane różnice były niewielkie.

Wyniki porównania pośredniego CERT z ADA, CERT z ETA oraz CERT z GOL wskazują na porównywalną skuteczność kliniczną i zbliżony profil bezpieczeństwa między porównywanymi inhibitorami TNF-alfa po 12 tyg. terapii. Wnioskowanie oparte jest jednak o analizę pośrednią obejmującą niewielką liczbę badań RCT (1 dla CERT, 2 dla ADA i po 1 dla pozostałych komparatorów). Choć wykazano istotność statystyczną na korzyść CERT dla porównania z ADA w zakresie zmiany oceny aktywności choroby w skali BASDAI i zmiany wyniku w skali BASFI oraz dla porównania z ETA w zakresie zmiany wyniku w skali ASDAS, zmiany wyniku w skali BASDAI, zmiany wyniku w skali BASMI i BASFI, to należy zwrócić uwagę, że wyniki dotyczyły drugorzędowych punktów końcowych, a większość obserwowanych różnic jest stosunkowo nieduża i może nie być istotna klinicznie. Należy podkreślić, że we wnioskowanym wskazaniu brakuje badań *head-to-head* porównujących poszczególne inhibitory TNF-alfa. Ponadto, w przeglądzie systematycznym Corbett 2016 wykazano, że stosowanie CERT związane jest z istotnie wyższym odsetkiem poważnych infekcji i zdarzeń niepożądanych u pacjentów z aktywną postacią ZZSK/nr-axSpA.

Ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii może być zakłócona przez działanie terapii dodanych (BSC), w tym leków z grupy DMARD i NLPZ - brak jest badań porównujących CERT z naturalnym przebiegiem nr-axSpA. Badania włączone do przeglądu systematycznego dotyczą populacji szerszej niż populacja wskazana we wniosku refundacyjnym, co może mieć wpływ na różnice między populacją analizy a populacją rzeczywistą PL. Interpretując wyniki niniejszej analizy należy uwzględnić szereg pozostałych ograniczeń dotyczących zarówno jakości włączonych badań, jak i całej analizy, uwzględnionych w Rozdz. 4.1.3.2 niniejszej AWA. Ponadto, ze względu na brak analizy w podgrupach (ze stratyfikacją względem, np. wieku, równoczesnego/uprzedniego stosowania leków, takich jak DMARD, NLPZ czy inne inhibitory TNF, charakterystyki nr-axSpA, wyników badań laboratoryjnych) nie można podjąć próby określenia subpopulacji, która potencjalnie mogłaby osiągać najwyższą korzyść z leczenia CERT.

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

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

Technika analityczna

- Technika kosztów-użyteczności – CUA – (dla porównania z opieką standardową),
- Technika minimalizacji kosztów – CMA – (dla porównania z TNF- α).

Populacja

Analiza użyteczności kosztów (CUA)

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

Analiza minimalizacji kosztów (CMA)

Dorośli chorzy z ciężką postacią osiowej spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK.

Interwencja

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

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

Komparator

Analiza użyteczności kosztów (CUA)

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

Analiza minimalizacji kosztów (CMA)

- adalimumab – dawkowanie: 40 mg co 2 tygodnie;
- etanercept – dawkowanie: 50 mg co tydzień;
- golimumab – dawkowanie: 50 mg co miesiąc.

W ramach analizy minimalizacji kosztów przyjęto założenie, że komparatory będą refundowane w ramach programu lekowego analogicznego do programu wnioskowanego (aktualnie leki te w rozpatrywanym wskazaniu nie są w Polsce finansowane z budżetu płatnika publicznego).

Perspektywa

Analiza użyteczności kosztów (CUA)

Analizę przeprowadzono z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent).

Zgodnie z AE wnioskodawcy: „istotnym ograniczeniem jest brak możliwości przeprowadzenia oddzielnych analiz dla perspektywy wspólnej i płatnika publicznego, co wynika z konstrukcji modelu ekonomicznego oraz sposobu szacowania kosztów opieki standardowej.”

Komentarz analityka AOTMiT:

W związku z powyższym należy podkreślić, że nie spełnione zostało jedno z minimalnych wymagań stawianych analizom wnioskodawcy - analiza ekonomiczna nie została przeprowadzona w dwóch wariantach, w tym z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych - zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. 2012 poz. 388) - § 5 ust. 10 pkt 1 Rozporządzenia.

Analiza minimalizacji kosztów (CMA)

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), którą można uznać za tożsamą perspektywie wspólnej (NFZ + pacjent). Przyjęto założenie, że komparatory będą finansowane w ramach analogicznego do ocenianego programu lekowego.

Horyzont czasowy

Analiza użyteczności kosztów (CUA)

– dożywotni horyzont czasowy.

Analiza minimalizacji kosztów (CMA)

– 78 tygodni (co odpowiada 1,5 roku – zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego).

Analiza wrażliwości

Analiza użyteczności kosztów (CUA)

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

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

- zmiana w ocenie wg BASFI w grupie placebo: -0,4;
- zmiana w ocenie wg BASDAI w grupie placebo: -1,5;
- charakterystyka wyjściowa populacji:
- wiek [lata]: +/- 10 lat
- odsetek mężczyzn: 43,0% i 53,6%.

Analiza minimalizacji kosztów (CMA)

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

- odsetek pacjentów, którzy przerywają leczenie po 12 tygodniach terapii z powodu braku skuteczności (odsetek pacjentów bez odpowiedzi BASDAI50):
 - 0%;
- schemat stosowania leków:
 - dawka podtrzymująca certolizumabu co 4 tyg.
 - dawka etanerceptu 25 mg 2 razy w tyg.;
- koszty podania leków:
 - 100% dawek leków przyjmowane w trybie ambulatoryjnym (104 PLN),
 - 100% dawek leków przyjmowane w ramach procedury związanej z jednodniową hospitalizacją (468 PLN),
 - 100% dawek leków przyjmowane samodzielnie w domu (0 PLN);
- dyskontowanie kosztów w 2. roku leczenia:
 - 0%,
- ceny stosowanych leków na podstawie aktualnego Obwieszczenia MZ:
 - adalimumab 2181,82 zł za dawkę 40 mg,
 - etanercept 1 048,95 zł za dawkę 50 mg,
 - golimumab 3881,68 zł za dawkę 50 mg;

Ograniczenia według wnioskodawcy

Analiza użyteczności kosztów (CUA)

Zgodnie z analizą wnioskodawcy:

„Do ograniczeń modelu należy przede wszystkim brak specyficznych dla Polski danych pozwalających na oszacowanie kosztów standardowej opieki oraz konstrukcja modelu uniemożliwiająca bezpośrednie wyodrębnienie kosztów związanych z programem lekowym innych niż koszt leku i jego podanie (koszty monitorowania i kwalifikacji do leczenia zostały dodane do innych kategorii). Innym istotnym ograniczeniem jest brak możliwości przeprowadzenia oddzielnych analiz dla perspektywy wspólnej i płatnika publicznego, co wynika z konstrukcji modelu ekonomicznego oraz sposobu szacowania kosztów opieki standardowej. Należy podkreślić, że parametr kosztów opieki standardowej był testowany w szerokim zakresie (+/- 25%) w analizie wrażliwości.”

Analiza minimalizacji kosztów (CMA)

Zgodnie z analizą wnioskodawcy:

„Do głównych ograniczeń prezentowanej analizy należy jej stosunkowo krótki horyzont czasowy, równy 18 mies. nr-axSpA jest chorobą przewlekłą i leczenie najczęściej kontynuuje się dłużej. Nie mniej przyjęty horyzont obserwacji zgodny jest z zapisami programu lekowego. Zgodnie z zapisami programu lekowego, nawrót choroby po wcześniejszym uzyskaniu remisji może skutkować ponownym włączeniem do programu leczenia terapią biologiczną.”

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Analiza użyteczności kosztów (CUA)

Analiza ekonomiczna została oparta na modelu Markowa dostarczonym przez wnioskodawcę. Progresa choroby w długim horyzoncie czasowym jest modelowana poprzez zastosowanie BASFI i BASDAI, które

zmieniają się w czasie w zależności od trwania leczenia bądź nieleczenia z zastosowaniem certolizumabu pegol. Jednocześnie użyteczność stanów zdrowia została powiązana poprzez model zarówno ze wskaźnikiem BASDAI, jak i z BASFI, na tej podstawie szacowane są lata życia skorygowane o jakość danego stanu zdrowia. Model składa się z 2 części. Pierwszą stanowi krótki, 12-tygodniowy okres obserwacji, drugą – obserwacja w długim (dożywotnym) horyzoncie czasowym. Pierwsza część modelu to proste drzewo decyzyjne – włączanie pacjenci otrzymują terapię certolizumabem pegol (jako terapię dodaną do opieki standardowej) lub poddawani są tylko opiece standardowej. Po 12 tygodniach leczenia następuje ocena skuteczności, pacjenci odpowiadający na leczenie certolizumabem nadal będą nim leczeni natomiast pacjenci nie wykazujący odpowiedzi na leczenie przechodzą na terapię standardową. Pacjenci z grupy leczonej terapią standardową nie mogą przejść do grupy leczonej certolizumabem. Po ocenie skuteczności pacjenci trafiają do drugiej (długookresowej części modelu). Pacjenci, którzy odpowiedzieli na leczenie uzyskują poprawę stanu zdrowia, która odzwierciedlona jest wskaźnikiem BASDAI oraz BASFI (patrz tabela poniżej), pacjenci stosujący terapię standardową nie uzyskują, w scenariuszu podstawowym żadnej poprawy stanu zdrowia (założenia te testowano w ramach analizy wrażliwości i miały one największy wpływ na wyniki analizy – patrz wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy). Jako kryterium odpowiedzi na leczenie autorzy modelu wybrali wskaźnik BASDAI50.

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

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

Tabela 34. Parametry przyjęte przez autorów analizy kosztów użyteczności wnioskodawcy

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

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

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

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

Komentarz analityka AOTMiT:

Należy zwrócić uwagę, że powyższy sposób szacowania użyteczności nie uwzględnia wpływu na ten parametr wieku oraz płci.

Skuteczność kliniczna

Analiza użyteczności kosztów (CUA)

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

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

W dostarczonym przez wnioskodawcę modelu ekonomicznym skuteczność terapii certolizumabem pegol została zdefiniowana zgodnie z kryterium BASDAI50.

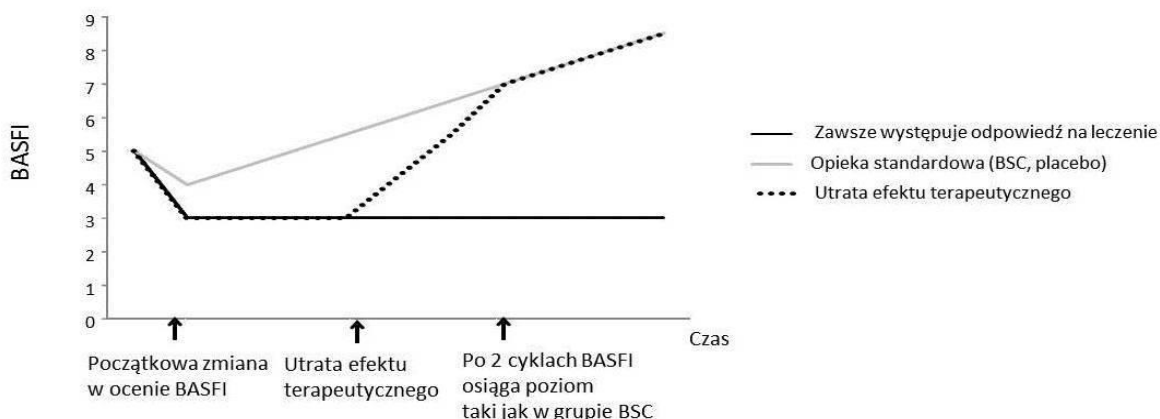
Wyjściowa charakterystyka populacji z uwzględnieniem wskaźników BASDAI i BASFI jest zgodna z danymi z badania RAPID-axSpA. Chorzy uzyskują poprawę w ocenie BASDAI i BASFI, która zależy od otrzymywanego leczenia do 12. tygodnia od rozpoczęcia leczenia, czyli do momentu oceny skuteczności leczenia.

Przyjęto założenie, że chorzy, u których uzyskano odpowiedź na leczenie i dalej przyjmują certolizumab w modelu długookresowym, będą utrzymywać osiągniętą po 12-tyg. terapii poprawę BASDAI i BASFI na stałym poziomie (brak spadku w kolejnych cyklach modelu), mimo braku takich dowodów w populacji chorych ze spondyloartropatią osiową, autorzy modelu przyjęli powyższe założenie).

W przypadku chorych poddanych standardowej opiece (grupa placebo) założono stopniowy roczny wzrost w ocenie BASFI o 0,07 punktu, zgodnie ze wskazaniem NICE. W przypadku oceny wg BASDAI chorych otrzymujących terapię standardową założono brak pogorszenia, co również zostało uzasadnione przez NICE (NICE 2008; McLoed 2007). Na potrzeby modelu autorzy zamienili roczny wzrost w skali BASFI, wynoszący 0,07 punktu na wzrost względny, zakładając, że wyjściowa ocena BASFI wynosi 4,90 punktu i w czasie 20 lat wzrasta do wartości 6,30, a więc wzrost roczny o 1,26% ($4,90 \cdot (1+x)^{20} = 6,30$; $x = 1,26\%$).

W modelu przyjęto, że ocena wg BASDAI u chorych, którzy przerywają leczenie certolizumabem nie ulega zmianie. Ocena wg BASFI u chorych, którzy przerywają leczenie certolizumabem stopniowo ulega zwiększeniu do wartości odpowiadającej ocenie wg BASFI w grupie chorych otrzymujących terapię standardową. Stopniowa zmiana oceny BASFI w modelu została zaimplementowana za pomocą 2 stanów tunelowych. Ostatecznie chorzy, którzy przerywają terapię certolizumabem pegol są w stanie zdrowia porównywalnym z chorymi, którzy znajdują się w grupie placebo. Założenie to jest zgodne z zaleceniami NICE (Wailoo 2008). W ramach dostarczonego modelu użytkownik nie może określić, w jakim zakresie ocena wg BASFI ulegnie zmianie w przypadku niepowodzenia leczenia certolizumabem pegol i rozpoczęcia konwencjonalnego leczenia. Poniższa rycina przedstawia zmianę w ocenie wg BASFI w analizie podstawowej na przykładzie 3 pacjentów, z których każdy odzwierciedla możliwe zdarzenia: pacjent cały czas stosuje certolizumab, pacjent cały czas stosuje terapię standardową, utrata skuteczności leczenia certolizumabem pegol – przejście z leczenia certolizumabem na terapię standardową.

Rycina 1. Zmiana skuteczności leczenia wg BASFI u pacjenta otrzymującego certolizumab pegol, pacjenta otrzymującego BSC i pacjenta, który przerwał terapię certolizumabem pegol.



Komentarz analityka AOTMiT:

Przyjęcie założenia, że pacjent leczony certolizumabem po utracie jego skuteczności w ciągu 2 cykli modelu (24 tygodnie) osiąga stan BASFI pacjenta leczonego terapią standardową, a więc jego stan ulega pogorszeniu o minimum 2,42 BASFI (redukcja BASFI związana ze skutecznością certolizumabu, dodatkowo w każdym cyku pacjent leczony terapią standardową zmienia ocenę wg BASFI o 0,07 punktu) jest niepewne i sugeruje, że po utracie skuteczności leku stan pacjenta ulega nagłemu pogorszeniu i po 24 tygodniach stabilizuje się i dalsze pogorszenie stanu zdrowia przebiega już znacznie wolniej. Wnioskodawca nie testował tego założenia w ramach analizy wrażliwości, a analitykom nie udało się sprawdzić wpływu tego założenia na wyniki analizy ze względu na strukturę dostarczonego modelu. Dodatkowo warto zwrócić uwagę, że model wykorzystany przez wnioskodawcę nie uwzględnia możliwości polepszenia się stanu zdrowia (m. in. spontaniczne remisje choroby).

Analiza minimalizacji kosztów (CMA)

W projekcie programu lekowego obejmującego certolizumab pegol kryterium przerwania leczenia po 12 tygodniach jest brak adekwatnej odpowiedzi na leczenie, definiowany jako:

- 1) zmniejszenie wartości BASDAI (skala 0-10) przynajmniej o 50% w stosunku do wartości sprzed leczenia, jeśli wyjściowy BASDAI był >6 lub o ≥ 2 jednostki, jeśli wyjściowy BASDAI był ≤ 6 , albo
- 2) zmniejszenie ASDAS-CRP o 50%, jeżeli wyjściowy był większy niż 3,5 lub o 1,1 jednostkę, jeżeli był $\leq 3,5$, lub uzyskanie ASDASCRP < 1,3.

Dokładne oszacowanie odsetka populacji pozostającej w programie po 12 tyg. Leczenia nie było możliwe z powodu braku adekwatnych danych. W analizie zdecydowano się na posługiwanie się w zakresie tego kryterium odpowiedzią BASDAI50, czyli zmniejszeniem wartości BASDAI o co najmniej 50%. Odsetek ten przyjęto na podstawie badania RAPID-axSpA.11

Założono, że ze względu na brak istotnych różnic w skuteczności klinicznej porównywanych inhibitorów TNF- α (certolizumabu pegol, adalimumabu, etanerceptu i golimumabu) można przyjąć, że prawdopodobieństwo przerwania leczenia w przypadku każdego z komparatorów jest porównywalne. Odsetek pacjentów z odpowiedzią BASDAI50 oszacowano na 48,5% (w związku z tym odsetek pacjentów przerywających terapię po 12 tyg. leczenia przyjęto na poziomie $100\% - 48,5\% = 51,5\%$).

Komentarz analityka AOTMiT:

Należy zwrócić uwagę, że odsetek odpowiedzi przyjęty w ramach CUA wynosi 44,5% - jest niższy. Przyjęcie wyższego odsetka w ramach CMA skutkuje uzyskaniem wyników bardziej korzystnych dla ocenianego leku. Analitycy Agencji w ramach obliczeń własnych przedstawili wyniki w zależności od przyjętego odsetka odpowiedzi na leczenie.

Zgodnie z kryteriami zakończenia udziału we wnioskowanym programie lekowym odpowiedź na leczenie ocenia się również po dwóch kolejnych okresach 12-tygodniowych. Kryterium to nie ma jednak odzwierciedlenia w zaproponowanym modelu ze względu na brak danych dotyczących utraty odpowiedzi pochodzących ze zidentyfikowanych badań klinicznych. W analizie przyjęto, że u wszystkich pacjentów z odpowiedzią po 12 tyg. leczenia utrzyma się ona w 24. i 36. tyg.

W programie lekowym zdefiniowano również kryterium uzyskania małej aktywności choroby prowadzące do przerwania leczenia, czyli uzyskanie przez świadczeniobiorcę małej aktywności choroby wyrażonej wartością BASDAI <3 lub ASDAS <1,3 utrzymującej się przez okres 6 miesięcy. Nie odnaleziono publikacji, na podstawie których możliwe byłoby oszacowanie odsetka chorych leczonych w programie lekowym, którzy uzyskują remisję choroby utrzymującą się przez okres 6 miesięcy, w związku z czym konserwatywnie założono brak przerywania leczenia z powodu niskiej aktywności choroby.

Uwzględnione koszty

Analiza użyteczności kosztów (CUA)

Analizowano bezpośrednie koszty medyczne związane z:

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

Koszt opieki standardowej obejmuje również koszty leczenia działań niepożądanych.

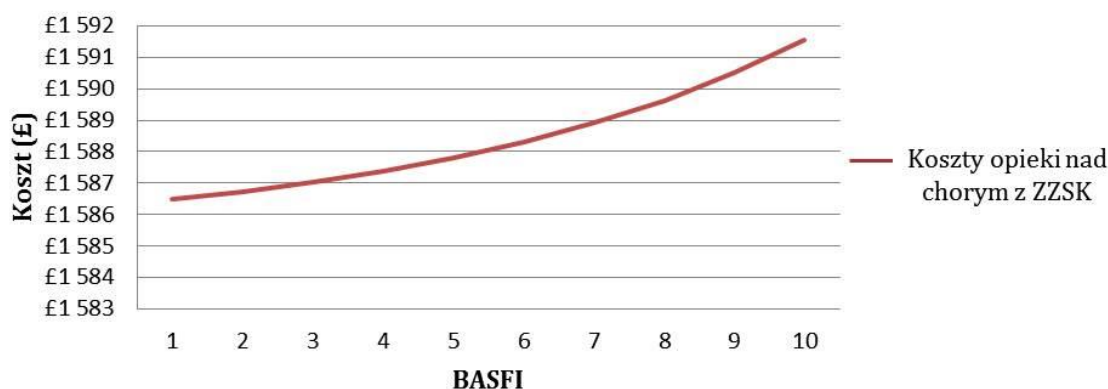
Ze względu na strukturę modelu, uniemożliwiającą bezpośrednio uwzględnienie kosztów kwalifikacji do programu lekowego, w analizowanym modelu koszty te zostały uwzględnione w ramach kosztów podania leczenia (poprzez dodanie do kosztu przyjęcia pacjenta w trybie ambulatoryjnym związanego z wykonaniem programu kosztu kwalifikacji i weryfikacji leczenia biologicznego w chorobach reumatycznych (325 PLN).

Podobnie ze względu na strukturę modelu, uniemożliwiającą bezpośrednio uwzględnienie kosztów monitorowania leczenia, w analizowanym modelu koszty te zostały uwzględnione w ramach kosztów certolizumabu pegol (poprzez dodanie do kosztu leku certolizumabu pegol kosztu diagnostyki w programie leczenia inhibitorami TNF- α świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (koszt procedury 5.08.08.0000045 został podzielony przez roczną liczbę podań dawki podtrzymującej – 26, otrzymano – 28,80 PLN).

Koszty opieki standardowej

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

Rycina 2. Relacja pomiędzy kosztem opieki nad chorym z ZZSK i oceną BASFI.



Autorzy AE wnioskodawcy koszt £1585,30 przeliczyli na koszt w PLN. W tym celu koszt wyrażony w GBP przemnożono przez: średni kurs wymiany NPB w 2007 roku (1 GBP = 5,532875 PLN), korektę inflacji 2007-

2014 (dane GUS) oraz współczynnik odzwierciedlający stosunek nakładów na opiekę zdrowotną w przeliczeniu na osobę w Polsce i Wlk. Brytanii (dane OECD) równy 42,6% (http://www.stat.gov.pl/gus/5840_1634_PLK_HTML.htm; <http://www.nbp.pl/home.aspx?c=/ascx/archa.ascx>; http://www.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/total-expenditure-on-health-per-capita_20758480-table2). Ostatecznie koszt uwzględniony w modelu analizy ekonomicznej wyniósł 4 630,22 PLN x exp(0,1832 x BASFI) rocznie. Koszt ten odzwierciedla koszty leków (z wyłączeniem leków z grupy anti-TNF- α), koszty związane z podaniem leków, monitorowaniem leczenia, hospitalizacji, wizyt ambulatoryjnych, stosowanych aparatów i urządzeń oraz leczenia działań niepożądanych.

Komentarz analityka AOTMiT:

Sposób oszacowania kosztów opieki standardowej budzi wiele zastrzeżeń. Proste przełożenie kosztów ponoszonych na opiekę pacjentów w Wielkiej Brytanii na warunki polskie jest bardzo niepewne i nieprecyzyjne. Autorzy AE wnioskodawcy nie uwzględnili różnic w systemach opieki zdrowotnej jakie występują między porównywanymi krajami. W związku z powyższym można uznać szacunki kosztów BSC za skrajnie niepewne.

Analiza minimalizacji kosztów (CMA)

Analizowano bezpośrednio koszty medyczne związane z:

- kosztem leków,
- podaniem leków,

Pozostałe kategorie kosztów (w tym koszty działań niepożądanych) uznano za koszty nieróżnicujące.

Koszty leków przyjęto na podstawie obwieszczenia MZ (aktualne na dzień przekazywania AWA), w ramach analizy wrażliwości uwzględniono koszty oszacowane na podstawie komunikatu DGL (ceny z DGL oszacowano na podstawie refundacji leków w innych niż wnioskowane wskazanie). Przyjęte wartości kosztów przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 35. Koszty leków przyjęte w analizach wnioskodawcy

Lek	Dawka na podanie	Koszt pojedynczej dawki (fiolki dla infliksymabu)	Źródło
Certolizumab pegol (bez RSS)	400 mg	4 225,28 PLN	Obwieszczenie MZ (grupa limitowa 1104.0)
Certolizumab pegol (z RSS)	400 mg		UCB Pharma Sp. z o.o.
Adalimumab	40 mg	2 181,82 PLN	Obwieszczenie MZ (grupa limitowa 1050.1)
Adalimumab (DGL)	40 mg	2 062,29 PLN	NFZ (komunikat DGL)
Etanercept	50 mg	1 048,95 PLN	Obwieszczenie MZ (grupa limitowa 1050.2)
Etanercept (DGL)	50 mg	947,83 PLN	NFZ (komunikat DGL)
Golimumab	50 mg	3881,68 PLN	Obwieszczenie MZ (grupa limitowa 1050.4)
Golimumab (DGL)	50 mg	3 463,74	NFZ (komunikat DGL)

Koszt podania leczenia w analizie podstawowej szacowano w oparciu o założenie, że 17,5% podań leków odbędzie się w trybie ambulatoryjnym, a 82,5% podań realizowanych jest samodzielnie przez pacjenta w domu (koszt podania 0 PLN). W związku z powyższym koszt na jedno podanie oszacowano na 18,20 PLN.

Koszt kwalifikacji pacjentów do programu lekowego oparto na wycenie procedury „kwalifikacja i weryfikacja leczenia biologicznego w chorobach reumatycznych”. Koszt monitorowania leczenia oparto na wycenie procedury „Diagnostyka w programie leczenia inhibitorami TNF alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK)”. Koszty te oszacowano na podstawie Zarządzenia nr 48/2015/DGL Prezesa NFZ z dnia 19 sierpnia 2015 roku. Koszt kwalifikacji oszacowano na 325 PLN, koszty diagnostyki na 748,80 PLN (koszt roczny).

Dyskontowanie

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

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Analiza użyteczności kosztów (CUA)

Model dostarczony przez wnioskodawcę nie odpowiada zapisom wnioskowanego programu lekowego (m.in. model nie uwzględnia, wymaganych w programie lekowym, ocen skuteczności terapii po 24 i 36 tygodniach terapii; czas stosowania leku nie jest ograniczony do 18 miesięcy; populacja uwzględniona w modelu nie odpowiada populacji wnioskowanej pod względem przebytych linii leczenia). Dodatkowo duże wątpliwości budzi podejście do szacowania kosztów BSC. **W związku z powyższym wyników CUA nie można traktować jako prawidłowych i wiarygodnych dla wnioskowanego programu lekowego.**

Tabela 36. Wyniki analizy kosztów-użyteczności, analiza podstawowa

	Certolizumab pegol*	Standardowa opieka	Różnica*	ICUR [PLN/QALYG]*
Koszt [PLN]	401 051 /	220 170	180 881 /	206 701 /
LYG	19,779	19,779	0,000	
QALY	10,033	9,158	0,875	

* - wartość bez RSS / z RSS

Zastąpienie terapii standardowej terapią certolizumabem pegol wiąże się ze wzrostem kosztów na poziomie 180 881 PLN bez RSS () i skutkuje zyskaniem dodatkowo 0,875 QALY. Współczynnik ICUR oszacowano na 206 701 PLN/QALYG bez RSS (). **Terapia produktem leczniczym Cimzia nie jest kosztowo użyteczna (zarówno w opcji bez RSS jak również z RSS).**

Analiza minimalizacji kosztów (CMA)

Tabela 37. Wyniki analizy minimalizacji kosztów, analiza podstawowa

Lek	Koszt leku [PLN]	Koszt podania [PLN]	Łączny koszt [PLN]
Certolizumab pegol	52 781,011 /	400,21	53 181,33 /
Adalimumab	45 336,37	400,21	45 736,58
Etanercept	41 673,00	800,42	42 473,42
Golimumab	37 234,16	195,70	37 429,86
Koszty inkrementalne vs certolizumab pegol			
Adalimumab	7 444,74 /	0,00	7 444,74 /
Etanercept	11 108,12 /	-400,21	10 707,90 /
Golimumab	15 546,95 /	204,52	15 751,47 /

Podczas szacowania poniższych wyników uwzględniono ceny komparatorów na podstawie danych DGL, należy mieć na uwadze, że ceny tych leków dla płatnika publicznego mogą być niższe. W przypadku nieuwzględnienia instrumentów dzielenia ryzyka dla wnioskowanego leku koszty całkowite prowadzenia leczenia certolizumabem pegol wyniosły 53 181,33 PLN i były wyższe w stosunku do kosztów leczenia adalimumabem, etanerceptem lub golimumabem odpowiednio o 7 444,74 PLN, 10 707,90 PLN i 15 751,47 PLN. Natomiast Analiza uwzględniająca zaproponowany RSS wykazała, że koszty całkowite terapii certolizumabem pegol wyniosły PLN i były niższe od terapii z wykorzystaniem adalimumabu, etanerceptu i golimumabu odpowiednio o PLN.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

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

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości progou⁸, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi 2 584,94 PLN za opakowanie wnioskowanego leku (2 ampułko-strzykawki a 200 mg). Oszacowana wartość progowa jest niższa od wnioskowanej ceny zbytu netto.

Dodatkowo poniżej przedstawiono cenę za opakowanie leku, przy której koszt stosowania certolizumabu pegol nie jest wyższy od kosztu stosowania innych leków z grupy TNF- α . Na podstawie analizy wnioskodawcy można stwierdzić, że najtańszą terapię TNF- α zapewnia stosowanie golimumabu. Cena zbytu netto, przy której koszt stosowania certolizumabu pegol nie jest wyższy od kosztu stosowania golimumabu wynosi 2 964,33 PLN za opakowanie wnioskowanego leku (2 ampułko-strzykawki a 200 mg).

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Analiza użyteczności kosztów (CUA)

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

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

Ze względu na niską wiarygodność, w rozpatrywanym problemie decyzyjnym, wyników uzyskanych z użyciem przedstawionego modelu nie przedstawiono szczegółowych wyników analizy wrażliwości (szczegółowe wyniki przedstawiono w analizie ekonomicznej wnioskodawcy, str. 34-41).

Analiza minimalizacji kosztów (CMA)

Analiza oparta na cenie certolizumabu pegol uwzględniającej RSS wykazała, że dla większości scenariuszy terapia certolizumabem pegol pozostaje tańsza od terapii adalimumabem, etanerceptem i golimumabem. Wyjątkiem jest scenariusz zakładający podawanie leków w trybie związanym z hospitalizacją oraz scenariusz zakładający podawanie wszystkich dawek leków w trybie ambulatoryjnym. W tych scenariuszach terapia certolizumabem jest droższa od terapii golimumabem.

Analiza wrażliwości wykazała, że niezależnie od przyjętych założeń, terapia certolizumabem pegol przy cenie nieuwzględniającej RSS pozostaje droższa od terapii adalimumabem, etanerceptem lub golimumabem.

Spośród testowanych zmiennych w najmniejszym stopniu na wyniki analizy wpływa założenie dotyczące braku dyskontowania kosztów (w drugim roku analizy) ze względu na krótki okres analizy (18 mies.). Niewielki wpływ na wyniki analizy ma również założenie, że wszystkie dawki leków przyjmowane są samodzielnie przez pacjentów w domu (brak kosztów podania), ponieważ w scenariuszu podstawowym odsetek dawek podawanych samodzielnie wynosił (zgodnie z opinią ekspertów) aż 82,5%.

Stosunkowo największy wpływ na końcowe wyniki miało założenie zerowego odsetka pacjentów przerywających leczenie z powodu braku skuteczności w 12. tygodniu leczenia (czyli stosowanie terapii przez cały okres uwzględniony w analizie) oraz założenie zakładające podawanie leków w trybie związanym z hospitalizacją (maksymalne koszty podania leków), w mniejszym stopniu założenie cen komparatorów certolizumabu na poziomie aktualnego Obwieszczenia MZ oraz założenie zakładające podawanie leków w trybie ambulatoryjnym. W pozostałych scenariuszach odnotowywano stosunkowo niewielkie zmiany w stosunku do scenariusza podstawowego.

⁸ 125 955 PLN / QALYG

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Należy podkreślić, że model dotyczący analizy kosztów – użyteczności, dostarczony przez wnioskodawcę, nie odpowiada zapisom wnioskowanego programu lekowego (m.in. model nie uwzględnia, wymaganych w programie lekowym, ocen skuteczności terapii po 24 i 36 tygodniach terapii; czas stosowania leku nie jest ograniczony do 18 miesięcy; populacja uwzględniona w modelu nie odpowiada populacji wnioskowanej pod względem przebytych linii leczenia) w związku z czym wyników AE nie można traktować jako prawidłowych dla wnioskowanego programu lekowego. Analiza nie spełnia wymagań minimalnych - § 5 ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań.

Tabela 38. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	NIE	CUA: Populacja uwzględniona w modelu nie odpowiada populacji wnioskowanej pod względem przebytych linii leczenia.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	Dla porównania z opieką standardową wykonano CUA, natomiast dla porównania z TNF- α wykonano CMA.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	NIE	CUA: Nie przedstawiono wyników z perspektywy płatnika publicznego. CMA: Wyniki z perspektywy płatnika publicznego są tożsame z wynikami z perspektywy poszerzonej.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	CMA: Wyniki porównania pośredniego CERT z ADA, CERT z ETA oraz CERT z GOL wskazują na porównywalną skuteczność kliniczną i zbliżony profil bezpieczeństwa między porównywanymi inhibitorami TNF-alfa po 12 tyg. terapii. Wnioskowanie oparte jest jednak o analizę pośrednią obejmującą niewielką liczbę badań RCT (1 dla CERT, 2 dla ADA i po 1 dla pozostałych komparatorów). Choć wykazano istotność statystyczną na korzyść CERT dla porównania z ADA w zakresie zmiany oceny aktywności choroby w skali BASDAI i zmiany wyniku w skali BASFI oraz dla porównania z ETA w zakresie zmiany wyniku w skali ASDAS, zmiany wyniku w skali BASDAI, zmiany wyniku w skali BASMI i BASFI, to należy zwrócić uwagę, że wyniki dotyczyły drugorzędowych punktów końcowych, a większość obserwowanych różnic jest stosunkowo nieduża i może nie być istotna klinicznie. Należy podkreślić, że we wnioskowanym wskazaniu brakuje badań head-to-head porównujących poszczególne inhibitory TNF-alfa. Ponadto, w przeglądzie systematycznym Corbett 2016 wykazano, że stosowanie CERT związane jest z istotnie wyższym odsetkiem poważnych infekcji i zdarzeń niepożądanych u pacjentów z aktywną postacią ZZSK/nr-axSpA.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Analiza użyteczności kosztów (CUA)

Należy podkreślić, że model dostarczony przez wnioskodawcę nie odpowiada zapisom wnioskowanego programu lekowego (m.in. model nie uwzględnia, wymaganych w programie lekowym, ocen skuteczności terapii po 24 i 36 tygodniach terapii; czas stosowania leku nie jest ograniczony do 18 miesięcy; populacja uwzględniona w modelu nie odpowiada populacji wnioskowanej pod względem przebytych linii leczenia) w związku z czym wyników AE nie można traktować jako prawidłowych dla wnioskowanego programu lekowego.

Dodatkowo warto zwrócić uwagę, że dostarczony model nie uwzględnia możliwości polepszenia stanu zdrowia pacjenta – brak możliwości uwzględnienia samoistnych remisji choroby, co dodatkowo ogranicza jego wiarygodność.

Dodatkowym ograniczeniem jest brak długoterminowych danych dotyczących skuteczności ocenianego leku.

W samej strukturze modelu analitycy Agencji nie odnaleźli błędów, więc pod względem budowy model dostarczony przez wnioskodawcę można uznać za prawidłowy.

Analiza minimalizacji kosztów (CMA)

Model wykonano w aplikacji MS Excel, założono, że efektywność kliniczna wszystkich porównywanych terapii jest taka sama a porównywane interwencje różnią jedynie koszty. Horyzont czasowy przyjęto na 1,5 roku (78 tygodni), długość cyklu przyjęto jako 1 tydzień (7 dni). Koszty leków i ich podania naliczane były na każdy cykl. Koszty leków i ich podania naliczane były proporcjonalnie do odsetka leczonej kohorty – wraz z upływem czasu część analizowanej kohorty była wyłączana z leczenia (z powodu braku odpowiedzi na leczenie po 12 tygodniach). Odsetek pacjentów przerywających terapię po 12 tygodniach przyjęto na podstawie BASDAI50, **nie uwzględniono możliwości przerwania leczenia z innych przyczyn (w tym w ramach ponownej oceny odpowiedzi na leczenie w 24 i 36 tygodniu od rozpoczęcia terapii)**, co stanowi o ograniczeniu wiarygodności generowanych przez model wyników.

Warto zwrócić uwagę, że wyniki porównania pośredniego CERT z ADA, CERT z ETA oraz CERT z GOL wskazują na porównywalną skuteczność kliniczną i zbliżony profil bezpieczeństwa między porównywanymi inhibitorami TNF-alfa po 12 tyg. terapii. Wnioskowanie oparte jest jednak o analizę pośrednią obejmującą niewielką liczbę badań RCT (1 dla CERT, 2 dla ADA i po 1 dla pozostałych komparatorów). Chociaż wykazano istotność statystyczną na korzyść CERT dla porównania z ADA w zakresie zmiany oceny aktywności choroby w skali BASDAI i zmiany wyniku w skali BASFI oraz dla porównania z ETA w zakresie zmiany wyniku w skali ASDAS, zmiany wyniku w skali BASDAI, zmiany wyniku w skali BASMI i BASFI, to należy zwrócić uwagę, że wyniki dotyczyły drugorzędowych punktów końcowych, a większość obserwowanych różnic jest stosunkowo nieduża i może nie być istotna klinicznie. Należy podkreślić, że we wnioskowanym wskazaniu brakuje badań head-to-head porównujących poszczególne inhibitory TNF-alfa. Ponadto, w przeglądzie systematycznym Corbett 2016 wykazano, że stosowanie CERT związane jest z istotnie wyższym odsetkiem poważnych infekcji i zdarzeń niepożądanych u pacjentów z aktywną postacią ZZSK/nr-axSpA

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Analiza użyteczności kosztów (CUA)

Należy podkreślić, że brak jest długoterminowych danych porównujących stosowania CERT vs placebo.

Duże wątpliwości budzi podejście do szacowania kosztów terapii BSC – zdaniem analityków Agencji koszty BSC oszacowane w ramach CUA nie są wiarygodne, co w znacznym stopniu (poza innymi ograniczeniami CUA) obniża wiarygodność CUA (szczegóły opisano w części „Uwzględnione koszty” powyżej).

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

Analiza minimalizacji kosztów (CMA)

Wątpliwości budzą przyjęte wartości odsetka leczonych w danym punkcie czasowym pacjentów.

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

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

W AOTMiT przeprowadzono walidację wewnętrzną dostarczonych przez wnioskodawcę modeli poprzez:

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

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

Analiza użyteczności kosztów (CUA)

Przeprowadzono porównanie niniejszej analizy CUA z analizą dla leku Humira (adalimumab), która przedstawiona była w ramach analizy Agencji nr OT.4351.6/2016. Można stwierdzić, że ze względu na odmienne założenia wyniku obu analiz są nieporównywalne. Głównymi czynnikami mającymi wpływ na taki stan rzeczy są założenia niniejszej analizy polegające na stosowaniu leku przez nieograniczony okres czasu (w przypadku adalimumabu stosowanie leczenia było ograniczone czasowo zgodnie z zapisami programu lekowego. W przypadku niniejszej analizy również takie ograniczenia powinno mieć miejsce. Wnioskodawca jednak, pomimo wezwania przez Agencję, nie uwzględnił ograniczenia czasu stosowania leku, co byłoby zgodne z zapisami proponowanego programu lekowego). Również odmienne podejście dotyczyło szacowania kosztów w ramieniu komparatora (w przypadku niniejszej analizy uwzględniono koszty w ramieniu komparatora, które uzależniono od stanu zdrowia pacjenta, warto dodać, że szacowanie tych kosztów trudno uznać za wiarygodne. W przypadku adalimumabu natomiast przyjęto konserwatywne założenie, że koszty terapii standardowej są równe w obu porównywanych ramionach i nie stanowią kosztu różniącego). Powyżej przedstawione różnice uniemożliwiają bezpośrednie porównanie wyników uzyskanych na podstawie porównywanych modeli ekonomicznych.

Analiza minimalizacji kosztów (CMA)

Przeprowadzono porównanie niniejszej analizy CMA z analizą dla leku Humira (adalimumab), która przedstawiona była w ramach analizy Agencji nr OT.4351.6/2016. Należy podkreślić przyjęcie nieco innych założeń odnośnie odsetka pacjentów stosujących terapię. W niniejszej analizie uwzględniono możliwość, że pacjent zostanie wyłączony z programu lekowego jedynie w jednym punkcie czasowym – po 12 tygodniach (co jest nie do końca zgodne z zapisami proponowanego programu lekowego). W przypadku modelu dla adalimumabu oprócz możliwości wyjścia z programu po 12 tygodniach uwzględniono możliwość uzyskania remisji w 24 tygodniu terapii (co jest zgodne z zapisami programu lekowego; odsetek ten przyjęto na poziomie 65%). Warto również zwrócić uwagę, na odmienne odsetki pacjentów pozostających w programie lekowym po 12 tygodniach (niniejsza analiza – 48,45%, analiza dla adalimumabu – 37%). Podsumowując w modelu dla

CERT od 12 tygodnia do końca horyzontu czasowego analizy leczonych jest 48,45% pacjentów, natomiast w przypadku modelu dla adalimumabu po 12 tygodniu w modelu leczonych jest 37% pacjentów, a po tygodniu 24 do końca horyzontu czasowego analizy leczonych jest 24% początkowej liczby pacjentów. Horyzont czasowy obu analiz wynosi 18 miesięcy. Dodatkowo w ramach modelu dla adalimumabu uwzględniono dyskontowanie przez cały okres modelowania, natomiast w przypadku modelu dla CERT dyskontowano dopiero po 12 miesiącach. Wszystkie powyżej przedstawione różnice powodują, że koszty uzyskane w niniejszym modelu są wyższe niż koszty uzyskane na podstawie modelu dla ADA.

Należy podkreślić, że założenia przyjęte przez autorów niniejszej analiza są korzystne dla ocenianego leku. Z powodu faktu, że trzy pierwsze podania CERT generują wyższe koszty niż dawki późniejsze, wydłużanie horyzontu czasowego lub zawyżanie odsetka leczonych aktywnie pacjentów skutkuje większym „rozmyciem” początkowych wyższych kosztów CERT.

Podsumowując wyniki uzyskane z porównywanych modeli są zbieżne i zależą jedynie od przyjętych założeń, co potwierdza prawidłowość przedstawionego modelu pod kątem jego konstrukcji. Wątpliwości mogą budzić przyjęte przez autorów niniejszej CMA założenia odnośnie odsetka leczonych w danym punkcie czasowym.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Analiza użyteczności kosztów (CUA)

Ze względu na strukturę dostarczonego przez wnioskodawcę modelu niemożliwe było przeprowadzenie obliczeń własnych, przy jego wykorzystaniu, w ramach CUA.

Analiza minimalizacji kosztów (CMA)

Obliczenia przeprowadzone przez analityków Agencji w ramach analizy CMA potwierdzają założenie, że skracanie horyzontu czasowego lub zmniejszanie odsetka aktywnie leczonych w ramach programu lekowego pacjentów skutkuje wzrostem inkrementalnych kosztów (zmniejszeniem inkrementalnych oszczędności) stosowania CERT w porównaniu z innymi lekami z grupy TNF- α .

Przyjmując założenia uwzględnione w analizie dla leku Humira – raport Agencji nr. OT.4351.6.2016, a więc:

- odsetek leczonych po 12 tygodniu – 37%;
- odsetek leczonych po 24 tygodniu – 24%,

zamiast uwzględnionych w niniejszym modelu CMA (odsetek leczonych po 12 tygodniach – 48,45%, brak zmiany odsetka leczonych po 24 tygodniach), przy niezmienionych pozostałych założeniach, uwzględniając zaproponowany RSS, można stwierdzić (zgodnie z analizą podstawową wnioskodawcy), że stosowanie CERT jest tańsze od stosowania ADA i ETA. **Jednak w przypadku golimumabu następuje zmiana wnioskowania – stosowanie CERT (uwzględniając RSS) jest droższe od stosowania GOL o [] PLN.** Cena zbytu netto, przy której koszt stosowania certolizumabu pegol nie jest wyższy od kosztu stosowania golimumabu wynosi 2 793,95 PLN za opakowanie wnioskowanego leku (2 ampułko-strzykawki a 200 mg).

5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy była ocena ekonomiczna produktu leczniczego Cimzia (certolizumab pegol) stosowanego w terapii chorych ze spondyloartropatią osiową bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (nr-axSpA). W tym celu autorzy AE wnioskodawcy przeprowadzili analizę kosztów – użyteczności (CUA) dla porównania z opieką standardową oraz analizę minimalizacji kosztów (CMA) dla porównania z innymi lekami z grupy TNF- α .

W przypadku CUA należy podkreślić, że model dostarczony przez wnioskodawcę nie odpowiada zapisom wnioskowanego programu lekowego (m.in. model nie uwzględnia, wymaganych w programie lekowym, ocen skuteczności terapii po 24 i 36 tygodniach terapii; czas stosowania leku nie jest ograniczony do 18 miesięcy; populacja uwzględniona w modelu nie odpowiada populacji wnioskowanej pod względem przebytych linii leczenia) w związku z czym wyników CUA nie można traktować jako prawidłowych dla wnioskowanego programu lekowego.

Analizę minimalizacji kosztów (przyjęto założenie o braku różnic pod względem efektywności klinicznej porównywanych interwencji) przeprowadzono z perspektywy NFZ (tożsamy pacjent) w 18-miesięcznym horyzoncie czasowym. Certolizumab pegol porównano z adalimumabem, etanerceptem oraz golimumabem. W ramach CMA uwzględniono koszty leków oraz koszty podania leków,

pozostałe kategorie kosztowe uznano za nieróżnicujące. W ramach analizy podstawowej uwzględniono koszty leków na podstawie danych DGL. Kluczowym ograniczeniem CMA jest niepewność związana z odsetkami pacjentów pozostających aktywnie leczonych w czasie. Należy podkreślić, że założenia przyjęte przez autorów niniejszej analizy są korzystne dla ocenianego leku. Z powodu faktu, że trzy pierwsze podania CERT generują wyższe koszty niż dawki późniejsze, zatem zawyżanie odsetka leczonych aktywnie pacjentów skutkuje zmniejszeniem wpływu początkowych wyższych kosztów CERT.

Wyniki:

Analiza użyteczności kosztów (CUA)

Model dostarczony przez wnioskodawcę nie odpowiada zapisom wnioskowanego programu lekowego (m.in. model nie uwzględnia, wymaganych w programie lekowym, ocen skuteczności terapii po 24 i 36 tygodniach terapii; czas stosowania leku nie jest ograniczony do 18 miesięcy). Dodatkowo duże wątpliwości budzi podejście do szacowania kosztów BSC. **W związku z powyższymi wynikami CUA nie można traktować jako prawidłowych i wiarygodnych dla wnioskowanego programu lekowego.**

Zastąpienie terapii standardowej terapią certolizumabem pegol wiąże się ze wzrostem kosztów na poziomie 180 881 PLN bez RSS (████████ PLN z RSS) i skutkuje zyskiem dodatkowo 0,875 QALY. Współczynnik ICUR oszacowano na 206 701 PLN/QALYG bez RSS (████████ PLN z RSS). **Terapia produktem leczniczym Cimzia nie jest kosztowo użyteczna (zarówno w opcji bez RSS jak również z RSS).**

Analiza minimalizacji kosztów (CMA)

Należy podkreślić, że założenia przyjęte przez autorów niniejszej analizy są korzystne dla ocenianego leku. Z powodu faktu, że trzy pierwsze podania CERT generują wyższe koszty niż dawki późniejsze, wydłużanie horyzontu czasowego lub **zawyżanie odsetka leczonych aktywnie pacjentów** skutkuje zmniejszeniem wpływu początkowych wyższych kosztów CERT.

Podczas szacowania poniższych wyników uwzględniono ceny komparatorów na podstawie danych DGL, należy mieć na uwadze, że ceny tych leków dla płatnika publicznego mogą być niższe. W przypadku nieuwzględnienia instrumentów dzielenia ryzyka dla wnioskowanego leku koszty całkowite prowadzenia leczenia certolizumabem pegol wyniosły 53 181,33 PLN i były wyższe w stosunku do kosztów leczenia adalimumabem, etanerceptem lub golimumabem odpowiednio o 7 444,74 PLN, 10 707,90 PLN i 15 751,47 PLN. Natomiast analiza uwzględniająca zaproponowany RSS wykazała, że koszty całkowite terapii certolizumabem pegol wyniosły ████████ PLN i były niższe od terapii z wykorzystaniem adalimumabu, etanerceptu i golimumabu odpowiednio o ████████ PLN, ████████ PLN i ████████ PLN.

Cena progowa

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

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości progowej, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi 2 584,94 PLN za opakowanie wnioskowanego leku (2 ampułko-strzykawki a 200 mg). Oszacowana wartość progowa jest niższa od wnioskowanej ceny zbytu netto.

Dodatkowo poniżej przedstawiono cenę za opakowanie leku, przy której koszt stosowania certolizumabu pegol nie jest wyższy od kosztu stosowania innych leków z grupy TNF- α . Na podstawie analizy wnioskodawcy można stwierdzić, że najtańszą terapię TNF- α zapewnia stosowanie golimumabu. Cena zbytu netto, przy której koszt stosowania certolizumabu pegol nie jest wyższy od kosztu stosowania golimumabu wynosi 2 964,33 PLN za opakowanie wnioskowanego leku (2 ampułko-strzykawki a 200 mg).

Obliczenia AOTMiT:

Obliczenia przeprowadzone przez analityków Agencji w ramach analizy CMA potwierdzają założenie, że skracanie horyzontu czasowego lub zmniejszanie odsetka aktywnie leczonych w ramach programu lekowego pacjentów skutkuje wzrostem inkrementalnych kosztów (zmniejszeniem inkrementalnych oszczędności) stosowania CERT w porównaniu z innymi lekami z grupy TNF- α .

Przyjmując założenia uwzględnione w analizie dla leku Humira – raport Agencji nr. OT.4351.6.2016, a więc:

- odsetek leczonych po 12 tygodniu – 37%;

⁹ 125 955 PLN / QALYG

- odsetek leczonych po 24 tygodniu – 24%,

zamiast uwzględnionych w niniejszym modelu CMA (odsetek leczonych po 12 tygodniach – 48,45%, brak zmiany odsetka leczonych po 24 tygodniach), przy niezmienionych pozostałych założeniach, uwzględniając zaproponowany RSS, można stwierdzić (zgodnie z analizą podstawową wnioskodawcy), że stosowanie CERT jest tańsze od stosowania ADA i ETA. Jednak w przypadku golimumabu następuje zmiana wnioskowania – stosowanie CERT (uwzględniając RSS) jest droższe od stosowania GOL o [REDACTED] PLN. Cena zbytu netto, przy której koszt stosowania certolizumabu pegol nie jest wyższy od kosztu stosowania golimumabu wynosi 2 793,95 PLN za opakowanie wnioskowanego leku (2 ampułko-strzykawki a 200 mg).

6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

„Celem analizy jest ocena wpływu na system opieki zdrowotnej związanego z zastosowaniem CERT w terapii dorosłych z aktywną i postępującą postacią spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK.”

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego.

Horyzont czasowy

2-letni (lipiec 2016 r. – czerwiec 2018 r.).

Kluczowe założenia

W analizie rozważono dwa scenariusze:

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

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

Wnioskowany lek ma być dostępny w ramach programu lekowego, a więc bezpłatnie dla pacjenta. Zakłada się, że CERT w dalszym ciągu będzie finansowany w ramach istniejącej grupy limitowej 1104.0 certolizumab pegol, w której podstawę limitu finansowania wyznacza produkt Cimzia (certolizumab pegol), Cimzia, 200 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 2 ampułkostrzykawki w opakowaniu, kod EAN: 5909990734894, którego cena jest tożsama z ceną wnioskowanego produktu (na podstawie obwieszczenia MZ z dn. 29 czerwca 2016 r.). Wnioskodawca zaproponował RSS, który zakłada, że

Ograniczenia według wnioskodawcy

Zgodnie z BIA wnioskodawcy:

„Do ograniczeń analizy należy niepewność dotycząca liczebności populacji leczonej w kolejnych latach (założono stały wzrost tej liczby zgodnie z obecnym trendem, nie mniej wymagać to będzie wzrostu środków przeznaczonych na ten program lekowy, co zgodnie z doniesieniami Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego stanowi obecnie poważny problem). Innym ograniczeniem analizy jest sposób szacowania kosztów opieki standardowej (należy jednak podkreślić, że koszty opieki standardowej i potencjalne oszczędności związane z redukcją zużycia zasobów w tej opiece po wprowadzeniu refundacji są stosunkowo niewielkie (<5%) w porównaniu do kosztów programu lekowego”

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Szacowanie wielkości populacji docelowej oparto na założeniu, że liczba pacjentów z nr-axSpA korzystających z leczenia certolizumabem pegol w ramach wnioskowanego programu lekowego, będzie korespondować z liczbą chorych aktywnie leczonych w ramach programu lekowego B.36 dla ZZSK. Na podstawie danych epidemiologicznych dla populacji amerykańskiej przyjęto korektę, że występowanie nr-axSpA jest **dwukrotnie częstsze** niż ZZSK (według Reveille 2013 **1,9-2,5 razy większe**), i liczebność populacji pacjentów leczonych w PL dla ZZSK pomnożono przez 2. Dane literaturowe nie są jednak zgodne co do liczebności populacji nr-axSpA i ZZSK, na co zwrócono uwagę w BIA wnioskodawcy. W badaniu Strand 2013 rozpowszechnienie zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa oraz spondyloartropatii osiowej bez zmian radiologicznych oceniono na tym samym poziomie, tj. 0,35% (350/100 000 osób). Ponadto, w badaniu Poddubny 2012 wykazano, że jeżeli objawy choroby trwają 1-6 lat prawdopodobieństwo ZZSK i nr-axSpA jest porównywalne (52,5% ZZSK i 47,5% nr-axSpA). Powołane dane sugerują, że chorobowość ZZSK i nr-axSpA jest bardzo podobna. Istnieją jednak źródła, które wskazują, że rozpowszechnienie nr-axSpA przewyższa rozpowszechnienie ZZSK. Jedno z ostatnio opublikowanych badań szacuje rozpowszechnienie spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych w populacji amerykańskiej na poziomie 1,0-1,4%, a ZZSK w przedziale 0,52-0,55% (Reveille 2013). W związku z powyższym, założenie o 1,9-2,5 razy większym rozpowszechnieniu nr-axSpA niż ZZSK jest obciążone **znaczną niepewnością**. Nie mniej jednak uznanie, iż liczba pacjentów z nr-axSpA jest większa od liczby pacjentów z ZZSK stanowi podejście konserwatywne. Należy mieć jednak na uwadze, iż brak jest wiarygodnych danych epidemiologicznych dla chorych na nr-axSpA pozwalających ocenić rozpowszechnienie nr-axSpA w stosunku do ZZSK w warunkach polskich.

Pozostałe założenia w szacowaniu populacji docelowej:

- Liczba pacjentów w programie zwiększa się liniowo w czasie (przyrost liczby pacjentów aktywnie leczonych jest w każdym miesiącu stały).

Powyższe założenie wnioskodawca przyjął na podstawie analizy danych z protokołów posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, czyli danych odnoszących się do liczby pacjentów leczonych w programach lekowych chorób reumatycznych.

- Liczebność populacji pacjentów leczonych szacowano w oparciu o dane na temat liczby chorych kwalifikowanych do I linii leczenia ZZSK (wartość powiększona dwukrotnie ze względu na korektę o której mowa na początku rozdziału)

Argumentem przemawiającym za przyjęciem takiego założenia jest brak danych epidemiologicznych dla populacji polskiej oraz fakt, że, nr-axSpA i ZZSK uznane są za różne stadia tej samej choroby (Rudwaleit 2005). W obliczeniach nie uwzględniono pacjentów kwalifikowanych do II linii leczenia ZZSK ponieważ wnioskowany PL poza CERT nie zakłada innych linii leczenia.

- Większy napływ pacjentów w początkowym okresie działania PL (pierwsze dwa miesiące), który oszacowano na podstawie danych z rejestru chorób reumatycznych dotyczących liczby pacjentów leczonych w programie ŁZS (źródło: protokoły z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych)

Powyższe założenie wnioskodawca uzasadnia tym, że obecnie brak jest innych refundowanych preparatów leczniczych w przedmiotowym wskazaniu. Ponadto, brak jest przesłanek do wnioskowania o odmiennej dynamice wzrostu w przypadku nr-axSpA i ŁZS

- Mimo szacowanego 2-krotnie wyższego rozpowszechnienia nr-axSpA względem ZZSK, liczba pacjentów włączanych do leczenia nr-axSpA będzie na tym samym poziomie co w przypadku ZZSK

Zdaniem wnioskodawcy, wynika to z porównania średniej liczby pacjentów włączanych do PL dla ZZSK i ŁZS. Pomimo, że rozpowszechnienie ŁZS jest większe niż ZZSK, liczba pacjentów włączanych do obu programów jest podobna.

- Odsetek osób przerywających leczenie jest stały w czasie i odpowiada 2-krotnej medianie różnicy między liczbą pacjentów zakwalifikowanych do leczenia w każdym miesiącu a przyrostem liczby pacjentów aktywnie leczonych, odniesionych do liczby pacjentów aktywnie leczonych w programie ZZSK (źródło: protokoły z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych). Wartość 3. kwartyla tego parametru stanowi podstawę **scenariusza maksymalnego**, a wartość 1. kwartyla - podstawę **scenariusza minimalnego**

Komentarz analityka AOTMiT

Według eksperta, [REDAKTOWANE], do którego Agencja zwróciła się z prośbą o opinię, liczba pacjentów z nr-axSpA może być podobna do liczby pacjentów z ZZSK lub nawet 4-krotnie niższa. Z kolei, w swojej opinii eksperckiej, [REDAKTOWANE], szacuje, że liczba osób cierpiących na ZZSK w Polsce wynosi 80 tys., a na nr-axSpA tylko 5-6 tys. Istnieje zatem szeroka rozbieżność zarówno w opiniach eksperckich, jak i danych literaturowych.

Koszty

W ramach szacowania kosztów terapii uwzględniono:

- koszty leku;
- koszty podania;
- koszty kwalifikacji do programu;
- koszty monitorowania;
- koszt postępowania standardowego.

Koszt jednostkowy CERT został wyznaczony w oparciu o cenę zaproponowaną przez wnioskodawcę z uwzględnieniem i bez uwzględnienia instrumentu podziału ryzyka. W wariantcie bez RSS cena hurtowa brutto opakowania zawierającego 400 mg leku wynosi **4225,28 zł**, a więc $4225,28 \text{ zł}/400 = \mathbf{10,56 \text{ zł za 1 mg}}$. W ramach RSS wnioskodawca zaproponował, że [REDAKTOWANE].

Koszt podania leku (CERT podawany jest we wstrzyknięciach podskórnych) oszacowano zakładając, że będzie on podawany w ramach świadczenia „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu”, którego koszt wynosi 104,00 zł. Zgodnie z ChPL lek Cimzia jest podawany co dwa tygodnie w dawce 200 mg lub raz na 4 tyg. w dawce 400 mg (dawka podtrzymująca). Na początku terapii podaje się dawkę nasycającą, tj. 400 mg w 0, 2. i 4 tyg. leczenia. W BIA wnioskodawcy założono, że pierwsze podanie CERT następuje w warunkach ambulatoryjnych, a kolejne podania realizowane są samodzielnie przez pacjenta (zerowy koszt podania).

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

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

Zestawienie danych wejściowych do modelu w poszczególnych scenariuszach.

Tabela 39. Zestawienie danych wejściowych do modelu w poszczególnych scenariuszach

Parametr analizy podstawowej	Scenariusz obecne			Scenariusz nowe		
	najbardziej prawdopodobny	minimalny	maksymalny	najbardziej prawdopodobny	minimalny	maksymalny
Liczebność pacjentów kwalifikowanych do programu nr-axSpA w 1. miesiącu analizy	268	201	313	268	201	313
Liczebność pacjentów kwalifikowanych do programu nr-axSpA w 2. miesiącu analizy	487	363	571	487	363	571
Liczebność pacjentów kwalifikowanych do programu nr-axSpA w każdym miesiącu analizy z wyjątkiem 2 pierwszych	72	54	84	72	54	84
Odsetek pacjentów	3,52%	2,61%	4,37%	3,52%	2,61%	4,37%

Parametr analizy podstawowej	Scenariusz obecne			Scenariusz nowe		
	najbardziej prawdopodobny	minimalny	maksymalny	najbardziej prawdopodobny	minimalny	maksymalny
przerwywających udział w programie						

Założenia do modelu zebrano w tabeli poniżej.

Komentarz analityków AOTMiT

Zgodnie z ChPL Cimzia „Po odpowiednim przeszkoleniu zapoznającym z techniką wstrzykiwania z wykorzystaniem ampułkostrzykawki, pacjenci mogą samodzielnie wstrzykiwać sobie produkt Cimzia, jeśli lekarz uzna to za wskazanie i w razie potrzeby zleci wizytę kontrolną. Ampułkostrzykawka z osłoną igły powinna być używana wyłącznie przez pracowników z osłoną igły powinna być używana wyłącznie przez pracowników.” Zgodnie z otrzymaną przez Agencję opinią Przewodniczącej Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych - prof. dr hab. n. med. Anna Filipowicz-Sosnowskiej, odsetek pacjentów otrzymujących CERT w warunkach domowych wynosi tylko ok. 10%. W związku z powyższym ogólne założenie, że tylko pierwsza dawka CERT będzie podawana w warunkach ambulatoryjnych, a następne w warunkach domowych, wydaje się mało prawdopodobne.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

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

Wariant podstawowy

Tabela 40. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji, wariant podstawowy

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	695*	1175*
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0*	0*
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	695*	1175*

*średnia miesięczna liczba pacjentów

Tabela 41. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy, wariant podstawowy

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku	0	0	0	0
Postępowanie standardowe	7 304 254	12 353 075	7 304 254	12 353 075
Koszty sumaryczne	7 304 254	12 353 075	7 304 254	12 353 075
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku	41 305 569	69 326 377		
Postępowanie standardowe	6 201 592	10 488 234	6 201 592	10 488 234
Koszty sumaryczne	47 507 161	79 814 610		
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku	41 305 569	69 326 377		
Postępowanie standardowe	-1 102 663	-1 864 841	-1 102 663	-1 864 841
Koszty sumaryczne	40 202 906	67 461 536		

Z perspektywy NFZ wydatki związane z włączeniem do refundacji produktu leczniczego Cimzia (certolizumab pegol) we wnioskowanym wskazaniu spowodują wzrost kosztów dla budżetu na poziomie ok. 40,2 mln PLN w pierwszym roku refundacji oraz ok. 67,46 mln PLN w drugim roku finansowania przedmiotowej technologii. Przy uwzględnieniu wprowadzenia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka, wydatki płatnika wzrosną o ok. [redacted] mln PLN i [redacted] mln PLN w odpowiednio pierwszym i drugim roku refundacji.

Warianty skrajne

Tabela 42. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji, warianty skrajne

Populacja	I rok	II rok
Wariant minimalny		
Populacja docelowa	503*	813*
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu istniejącym	0*	0*
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	503*	813*
Wariant maksymalny		
Populacja docelowa	843*	1500*
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu istniejącym	0*	0*
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	843*	1500*

*średnia miesięczna liczba pacjentów

Tabela 43. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy, warianty skrajne

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Wariant minimalny – koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku	29 915 411	47 959 619	[redacted]	[redacted]
Postępowanie standardowe	4 492 431	7 257 754	4 492 431	7 257 754
Koszty sumaryczne	29 116 643	46 669 167	[redacted]	[redacted]
Wariant maksymalny – koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku	50 091 458	88 518 994	[redacted]	[redacted]
Postępowanie standardowe	7 518 933	13 387 468	7 518 933	13 387 468
Koszty sumaryczne	48 754 568	86 138 660	[redacted]	[redacted]

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

- w wariantcie minimalnym 29,12 mln PLN w pierwszym roku refundacji oraz ok. 46,67 mln PLN w drugim roku finansowania przedmiotowej technologii. Przy uwzględnieniu wprowadzenia proponowanego RSS, wydatki płatnika wzrosną o ok. [redacted] mln PLN i [redacted] mln PLN w odpowiednio pierwszym i drugim roku refundacji;
- w wariantcie maksymalnym 48,75 mln PLN w pierwszym roku refundacji oraz ok. 86,14 mln PLN w drugim roku finansowania przedmiotowej technologii. Przy uwzględnieniu wprowadzenia proponowanego RSS, wydatki płatnika wzrosną o ok. [redacted] mln PLN i [redacted] mln PLN w odpowiednio pierwszym i drugim roku refundacji.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 44. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK / ?	Ze względu na brak precyzyjnych i jednoznacznych danych trudno wiarygodnie oszacować wielkość populacji docelowej.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	–
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	–
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	–
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	–
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	–
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	–
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	–
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	–
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	–

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W AOTMiT przeprowadzono walidację wewnętrzną dostarczonego przez wnioskodawcę modelu poprzez:

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

Analitycy Agencji nie odnaleźli błędów w formułach czy strukturze modelu, można więc uznać, że w tym zakresie model jest prawidłowy.

Niepewność wyników niniejszej analizy związana jest z niepewnością danych wejściowych do modelu. W zakresie danych wejściowych do modelu główna niepewność związana jest z szacowaniem wielkości populacji docelowej. Przede wszystkim brak jest jednoznacznych wskaźników epidemiologicznych dla chorych na nr-axSpA. Brak też danych dla precyzyjnego oszacowania pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego w zakresie występowania wymaganych objętych objawów przedmiotowych zapalenia. Nie są również dostępne dokładne dane na temat odsetków pacjentów przerywających leczenie w wyniku sprawdzenia jego skuteczności, które ma miejsce w programie co 12 tygodni.

Zwraca uwagę, że pomimo różnic w przyjętych założeniach, we wcześniej przedkładanych do oceny analizach wpływu na budżet dla leku Cimzia oraz dla leku Enbrel wnioskowanych do objęcia refundacją we wnioskowanym wskazaniu oszacowana wielkość populacji docelowej była względnie zbliżona. W poprzedniej analizie dla leku Cimzia (ocenionego w analizie weryfikacyjnej nr AOTM-OT-4351-37/2014) wielkość populacji docelowej oszacowano na 454 pacjentów (stan na 12.2015) w pierwszym roku refundacji, a na koniec drugiego roku refundacji – na 812 chorych (stan na 12.2016). W przypadku leku Enbrel (AWA nr AOTMiT-OT-4351-13/2015) populację docelową oszacowano na 697 pacjentów w pierwszym roku refundacji oraz 780 chorych w roku drugim. W ocenianym przypadku jest to 503 chorych w roku pierwszym oraz 1 175 chorych w roku drugim (założono, że pacjenci stosują lek bez ograniczenia czasowego wynikającego z zapisów proponowanego programu lekowego, stąd liczba pacjentów oszacowana dla drugiego roku refundacji jest wyższa). Natomiast w przypadku analizy dla adalimumabu (AWA nr OT.4351.6.2016) wielkość populacji oszacowano na 706 chorych w roku pierwszym oraz 331 chorych w roku drugim (w drugim roku refundacji pominięto pacjentów kontynuujących leczenie do 18 miesiąca, więc z tego powodu liczba ta jest zaniżona).

Oszacowania ekspertów są niższe od szacunków wnioskodawcy. Eksperti oszacowali wielkość populacji docelowej leczonej rocznie w ramach proponowanego programu lekowego na około 500 osób (szczegóły patrz tabela 11).

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził jedynie analizę scenariuszy skrajnych, w ramach których jedyna testowana zmienna była wielkość populacji docelowej. Wyniki scenariuszy skrajnych przedstawiono w rozdziale 6.2 „Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy”.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Wyniki uzyskane w ramach obliczeń własnych przeprowadzonych przez analityków Agencji mieściły się w zakresie szacunków przedstawionych przez wnioskodawcę. Szacunki uwzględniające opinie ekspertów były zbliżone do wyników w wariancie minimalnym przedstawionych przez wnioskodawcę.

6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy była ocena wpływu na budżet płatnika publicznego podjęcia pozytywnej decyzji odnośnie refundacji CERT w terapii dorosłych z aktywną i postępującą postacią spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK.”

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w 2-letnim horyzoncie czasowym. Rozważano następujące scenariusze:

- scenariusz istniejący – zakładający brak finansowania CERT ze środków publicznych w leczeniu nr-axSpA (pacjenci stosują jedynie leczenie standardowe);
- scenariusz nowy – zgodnie z którym CERT jest refundowany w leczeniu nr-axSpA i stosują go wszyscy pacjenci kwalifikujący się do wnioskowanego programu lekowego (obok leczenia standardowego).

W ramach niniejszej analizy uwzględniono koszty leków, koszty podania leków, koszty diagnostyki i monitorowania leczenia.

Wnioskowany lek ma być dostępny w ramach programu lekowego, a więc bezpłatnie dla pacjenta. Zakłada się, że CERT w dalszym ciągu będzie finansowany w ramach istniejącej grupy limitowej 1104.0 certolizumab pegol, w której podstawę limitu finansowania wyznacza produkt Cimzia (certolizumab pegol), Cimzia, 200 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 2 ampułkostrzykawki w opakowaniu, kod EAN: 5909990734894.

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

Wyniki:

Z perspektywy NFZ wydatki związane z włączeniem do refundacji produktu leczniczego Cimzia (certolizumab pegol) we wnioskowanym wskazaniu spowodują wzrost kosztów dla budżetu na poziomie ok. 40,2 mln PLN w pierwszym roku refundacji oraz ok. 67,46 mln PLN w drugim roku finansowania przedmiotowej technologii. Przy uwzględnieniu wprowadzenia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka, wydatki płatnika wzrosną o ok. [redacted] mln PLN i [redacted] mln PLN w odpowiednio pierwszym i drugim roku refundacji.

W wariantcie minimalnym koszty inkrementalne oszacowano na 29,12 mln PLN w pierwszym roku refundacji oraz ok. 46,67 mln PLN w drugim roku finansowania przedmiotowej technologii. Przy uwzględnieniu wprowadzenia proponowanego RSS, wydatki płatnika wzrosną o ok. [redacted] mln PLN i [redacted] mln PLN w odpowiednio pierwszym i drugim roku refundacji;

W wariantcie maksymalnym koszty inkrementalne oszacowano na 48,75 mln PLN w pierwszym roku refundacji oraz ok. 86,14 mln PLN w drugim roku finansowania przedmiotowej technologii. Przy uwzględnieniu wprowadzenia proponowanego RSS, wydatki płatnika wzrosną o ok. [redacted] mln PLN i [redacted] mln PLN w odpowiednio pierwszym i drugim roku refundacji.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Analiza racjonalizacyjna odnosi się do wyników analizy wpływu na budżet związanych z refundacją CERT w ramach proponowanego programu lekowego. Przedstawione przez wnioskodawcę rozwiązania w perspektywie 2 kolejnych lat (analogicznie do BIA) począwszy od 2016 roku przyniosą oszczędności pokrywające szacowany wzrost kosztów związanych z refundacją certolizumabu.

Rozwiązaniem wykorzystanym przez wnioskodawcę w celu uwolnienia środków jest wprowadzenie odpowiedników dla trastuzumabu i rytuksymabu. Podstawą wyboru substancji jest zbliżający się termin wygaśnięcia praw ochrony patentowej proponowanych substancji co wiąże się z generacją oszczędności już od 2016 roku.

Trastuzumab i rytuksymab są wydawane bezpłatnie dla pacjenta w ramach programów lekowych. W analizie przyjęto założenie że wprowadzone leki generyczne będą miały cenę niższą o 25% od obecnych preparatów. W wyniku założeń AR zostaną ograniczone wydatki świadczeniodawców związane z zakupem leków, natomiast NFZ ograniczy wydatki refundacyjne. W analizie uwzględniono również szacunki BIA z wniosków refundacyjnych dla preparatu Cimzia w terapii łuszczykowego zapalenia stawów (ŁZS) oraz zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), które wykazały oszczędności związane z wprowadzeniem refundacji tych leków.

Wyniki analizy wpływu na budżet wykazały dla scenariusza maksymalnego z uwzględnieniem RSS wydatki inkrementalne na refundacje wynoszące: w pierwszym roku ██████████ PLN, w drugim roku ██████████ PLN. Przy uwzględnieniu oszczędności związanych z refundacją certolizumabu w terapii ŁZS i ZZSK wydatki inkrementalne na refundacje wyniosą odpowiednio: ██████████ PLN w pierwszym roku, ██████████ PLN w drugim roku refundacji.

Tabela 45. Roczne koszty refundacji terapii certolizumabem pegol

	Koszty inkrementalne (scenariusz maksymalny z RSS) [PLN]	
	2016	2017
Nr-axSpA	██████████	██████████
ZZSK	██████████	██████████
ŁZS	██████████	██████████
Razem	██████████	██████████

Według obliczeń autorów AR szacowana kwota uwolnionych środków przy założeniu że wprowadzone leki generyczne (dla trastuzumabu i rytuksymabu) będą miały cenę niższą o 25% od preparatów oryginalnych wyniesie 47 321 999 PLN rocznie, co w ciągu dwóch lat da kwotę 94 643 998 PLN. Oszacowana kwota przekracza szacowany wzrost kosztów związanych z refundacją terapii CERT w nr-axSpA w horyzoncie czasowym BIA. Roczne koszty refundacji obecnych preparatów, odpowiedników oraz oszczędności zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 46. Roczne koszty związane z refundacją trastuzumabu i rytuksymabu

	Refundacja obecnych preparatów [PLN]		Refundacja odpowiedników [PLN]		Oszczędności wynikające z wprowadzenia odpowiedników dla I i II roku [PLN]
	I rok	II rok	I rok	II rok	
Trastuzumab, proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg	254 534 320	254 534 320	217 677 604	217 677 604	737 713 432
Rytuksymab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	39 621 620	39 621 620	37 236 668	37 236 668	4 769 904
Rytuksymab, koncentrat do sporządzania roztworu do	137 444 059	137 444 059	129 363 728	129 363 728	16 160 663

infuzji, 500 mg					
Łącznie	431 599 998	431 599 998	384 277 999	384 277 999	94 643 998

Wprowadzenie przedstawionych rozwiązań spowoduje uwolnienie środków finansowych, które kompensują wydatki NFZ związane z refundacją certolizumabu pegol w leczeniu ciężkiej, aktywnej postaci spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

W kwestii **zasadności podziału pacjentów w zależności od dominujących objawów ze strony stawów obwodowych i zapalenia ścięgien wypowiedział się** [redacted]: „Byłoby to zasadne gdyby przyjąć, iż leczymy chorych nie tylko na spondyloartropatię osiową przedradiologiczną (tzw. ścieżki obrazowej - gdzie trzeba potwierdzić te zmiany w rezonansie magnetycznym) ale i na spondyloartropatię obwodową. W takim przypadku jednak nie jest konieczne udowodnienie zmian w rezonansie magnetycznym. Z praktycznego punktu widzenia chorzy ze zmianami w rezonansie będą mieli objawy osiowe, i będą w zdecydowanej części przypadków oceniani według tych parametrów. Uznaję, iż włączenie postaci obwodowej może być korzystne u tej nielicznej grupy chorych, którzy są oporni na leczenie konwencjonalne, ale wtedy należałoby nie warunkować tego jednocześnie obecnością zmian w rezonansie”.

Dodatkowo ekspert ten zwrócił uwagę, że niepotrzebne jest monitorowanie Aspat i Alat, a wystarczy tylko CRP bez dodatkowego OB.

Szereg uwag do zapisów przedmiotowego PL przedstawił w swojej opinii **KK w dziedzinie reumatologii, prof. dr hab. n. med. Marek Brzosko**:

- „Należy precyzyjnie określić, jak należy liczyć 18-miesięczny okres leczenia.”
- „(...) Jaki czas od wykonania badania pozwala ich nie wykonywać przed kwalifikacją do programu leczenia.”
- „(...) należy zastanowić się nad wydłużeniem odstępów między kolejnymi dawkami, tak aby leczenie nie polegało na nagłym odstawieniu leczenia.”
- „Bardzo ważnym aspektem w tej postaci ZZSK jest fakt, że w przypadku blokerów TNF alfa istotnie lepszy efekt leczenia uzyskuje się przez włączenie leczenia przed powstaniem nadżerek. Nie dojdzie wówczas do tworzenia się nowej tkanki kostnej.”
- „Nie widzę potrzeby finansowania tak dużej liczby badań dodatkowych jak np. badanie ogólne moczu, elektrolity, wykonywanie badania rtg stawów krzyżowo – biodrowych (skoro chory się kwalifikuje to wystarczy, że miał już wcześniej stwierdzone zmiany w tych stawach, podobnie z MRI i TK tych stawów.”
- Nie widzę potrzeby wykonywania w monitorowaniu leczenia OB i CRP, wystarczy CRP, podobnie badań ASPAT i ALAT”.

Dodatkowe uwagi do zapisów proponowanego programu lekowego:

- Schemat dawkowania metotreksatu i sulfalazyny uwzględniony w pkt 2.2 kryteriów kwalifikacji jest szerszy niż schemat dawkowania przy jednoczesnym podawaniu tych substancji z CERT u pacjentów z zapaleniem stawów obwodowych.
- Zgodnie z ChPL substancje metotreksat i sulfalazyna mogą być stosowane również w niższych dawkach niż wynika to z zapisów wnioskowanego PL. Należy rozważyć, czy zapisy przedmiotowego PL nie powinny umożliwiać stosowanie tych substancji również w niższych dawkach (należy uwzględnić, że dawkowanie uzależnione jest od wyników terapii i występowania działań niepożądanych).
- W pkt 2.2 kryteriów kwalifikacji nie określono minimalnego czasu stosowania sulfalazyny, w przeciwieństwie do metotreksatu, dla którego minimalny okres stosowania wynosi 4 mies.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Cimzia 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)” 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/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 13.07.2016 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego „Cimzia”. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje pozytywne. W rekomendacjach zwrócono głównie uwagę na skuteczność CERT wykazaną w randomizowanym podwójnie zaślepionym badaniu. Podkreślono także, że nr-axSpA jest chorobą przewlekłą, a jej ciężka postać jest schorzeniem bolesnym i ograniczającym zdolności czynnościowe. Z drugiej strony odnotowano, iż obecne dowody na skuteczność kliniczną CERT nie porównują tej technologii z leczeniem aktywnym innymi inhibitorami TNF, dlatego też nie oczekuje się dodatkowego wpływu na zdrowie publiczne w leczeniu axSpA w porównaniu z istniejącym leczeniem alternatywnym (należy zaznaczyć, że aktualnie w Polsce żaden lek z grupy TNF- α nie jest refundowany w rozpatrywanym wskazaniu). Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 47. Rekomendacje refundacyjne dla preparatu leczniczego Cimzia

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
HAS (Francja) 2014	Dorośli z ciężką, aktywną postacią axSpA w tym, dorośli, z ciężką, aktywną postacią ZZSK, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź lub nietolerancję na niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) oraz dorośli z ciężką, aktywną postacią nr-axSpA i obiektywnymi oznakami zapalenia na podstawie podwyższonego poziomu CRP i/lub zmian w obrazie rezonansu magnetycznego, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź lub nietolerancję (NLPZ)	HAS rekomenduje finansowanie produktu leczniczego Cimzia w przedmiotowym wskazaniu. <u>Uzasadnienie</u> (1) Aktualna korzyść ze stosowania preparatu Cimzia we wnioskowanym wskazaniu jest znaczna; (2) Nr-axSpA jest chorobą przewlekłą, która w ciężkiej postaci i przy niewystarczającej odpowiedzi na leczenie lub nietolerancji na NLPZ jest bolesna i oddziałuje na ruchomość kręgosłupa i możliwości czynnościowe; (3) CERT jest wskazany do stosowania w leczeniu objawowym; (4) stosunek skuteczności do zdarzeń niepożądanych w tym wskazaniu jest wysoki (5) jest kilka opcje terapeutycznych w tym wskazaniu; (6) CERT w danym wskazaniu stosowany jest w ramach II linii terapii; (7) Biorąc pod uwagę niewielkie obciążenie dla systemu zdrowia publicznego (mała liczebność populacji docelowej z ciężką postacią choroby), istnienie potrzeby leczenia tej choroby w systemie, dostępne dane na temat skuteczności, które nie porównują CERT z leczeniem aktywnym innymi inhibitorami TNF i obecnie ograniczone dane w zakresie bezpieczeństwa, nie oczekuje się dodatkowego wpływu na zdrowie publiczne w leczeniu axSpA w porównaniu z istniejącym leczeniem alternatywnym.
AWMSG (Walia) 2014	Jw.	AWMSG rekomenduje finansowanie produktu leczniczego Cimzia w przedmiotowym wskazaniu. <u>Uzasadnienie</u> Rekomendacje oparto na m.in. dokumentach ASAR (AWMSG Secretariat Assessment Report) PAR (Preliminary Appraisal Recommendation (PAR), odpowiedzi wnioskodawcy na PAR oraz opinii ekspertów klinicznych i podmiotów opiekujących się pacjentami.*
SMC (Szkocja) 2014	Jw.	SMC rekomenduje finansowanie leku Cimzia w przedmiotowym wskazaniu. <u>Uzasadnienie</u> W randomizowanym podwójnie zaślepionym badaniu przeprowadzonym na pacjentach ze spondyloartropatią osiową, w tym AS i nr-axSpA, wykazano znamienne większą proporcję odpowiedzi wg. ASAS20 w 12 tyg. terapii w porównaniu z pacjentami leczonymi PLC. SMC sugeruje wzięcie pod uwagę korzyści z PAS (Patient Access Scheme), który poprawia kosztową efektywność CERT.

*Dokumenty dostępne pod adresem: <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/1211>

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 48. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie
Belgia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie
Bułgaria	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie
Chorwacja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie
Cypr	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie
Czechy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie
Dania	100%	Wymagane jest potwierdzenie leczenia przez lekarza specjalistę	Nie
Estonia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie
Finlandia	100%	Wymagane jest potwierdzenie leczenia przez specjalistę i zgoda narodowego ubezpieczyciela	Nie
Francja	100%	brak	Nie
Grecja	100%	brak	Nie
Hiszpania	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie
Holandia	100%	brak	Nie
Irlandia	100%	brak	Nie
Islandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie
Liechtenstein	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie
Litwa	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie
Luksemburg	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie
Łotwa	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie
Malta	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie
Niemcy	100%	brak	Nie
Norwegia	100%	Wymagane jest potwierdzenie leczenia przez lekarza specjalistę	Nie
Portugalia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie
Rumunia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie
Słowacja	100%	brak	Nie
Słowenia	100%	brak	Nie
Szwajcaria	100%	brak	Nie
Szwecja	100%	brak	Nie
Węgry	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie
Wielka Brytania	częściowa	brak	Nie
Włochy	100%	brak	Nie

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Cimzia jest finansowany w 13 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). Najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100%. W 3 krajach finansowanie leku Cimzia jest ograniczone do konieczności potwierdzenia leczenia przez lekarza specjalistę, przy czym w jednym kraju wymagana jest dodatkowo zgoda narodowego ubezpieczyciela. W żadnym z wskazanych krajów nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

11. Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów

11.1. Opinie ekspertów klinicznych

Tabela 49. Opinie ekspertów dotyczące finansowania wnioskowanej technologii

Ekspert	Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych	Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych	Stanowisko własne ws. finansowania ze środków publicznych
	<p>„Ta postać choroby uważana jest za wczesne ZZSK. Zmiany zapalne stawów krzyżowo-biodrowych są późno stwierdzane w badaniu RTG. Stąd rozpoznanie choroby jest opóźnione średnio o 7 do kilkunastu lat od wystąpienia pierwszych objawów. Podstawowymi zaleceniami aktualnych rekomendacji EULAR i ASAS jest jaknajwcześniejsze ustalenie rozpoznania i wdrożenie skutecznego leczenia, celem uzyskania remisji, zahamowania postępu zmian destrukcyjnych i rozwoju zmian w narządach wewnętrznych, co skutkuje zatrzymaniem postępu choroby. Inhibitory TNF (do których należy Cimzia) mają wieloletnią, udokumentowaną skuteczność w leczeniu zarówno wczesnych jak i późnych postaci ZZSK”</p>	<p>„Nie dotyczy”</p>	<p>„Popieram wniosek o finansowanie leczenia preparatem Cimzia w spondyloartropatii osiowej bez zmian radiologicznych typowych dla ZZSK”</p>
	<p>„Powinno być finansowane ze środków publicznych, daje szansę leczenia chorych z obecnymi zmianami w MRI , jeszcze przed nieodwracalnymi zmianami w RTG, w tych przypadkach jest większa szansa na utrzymanie się remisji objawów chorobowych w porównaniu do chorych na ZZSK”</p>	<p>„Nie znajduję argumentów przeciw”</p>	<p>„Powinno być finansowane ze środków publicznych. Moje obawy budzi jednak zapis ograniczający czas leczenia - nawet jest pewna niekonsekwencja co do tych 18 miesięcy, gdyż u chorych może to być jedynie okres 9 miesięcy (chory może mieć dobrą odpowiedź po 3 miesiącach do np ASDAS < 1,3 lub BASDAI < 3 i wtedy może brać jeszcze udział w programie 6 miesięcy i wtedy jest to niezgodne z gwarantowanymi 18 miesiącami leczenia). Ponadto dość niefortunny jest zapis wymagający nagłego odstawienia leku, a nie stopniowego zmniejszania dawki leku lub odstępu między nimi, co z punktu widzenia finansów publicznych może się okazać korzystne. Obecnie większość chorych ma nawroty choroby po nagłym odstawieniu bardzo szybko i wymaga ponownego włączenia, a koncepcja stopniowego odstawienia dostosowana indywidualnie do chorego zgodnie z rekomendacjami międzynarodowymi byłaby bardziej uzasadniona. Nie ma też rekomendacji leczenia, które by zalecały odstawianie inhibitora TNF w przypadku jego skuteczności - jest to rozwiązanie kontrowersyjne, choć przynajmniej istnieje opcja wydłużenia leczenia ponad 18 miesięcy”</p>
<p>Prof. dr hab. n. med. Marek Brzosko KK w dziedzinie reumatologii</p>	<p>„Powinno być finansowane ze środków publicznych. Wiadomo z wcześniejszych badań, że u chorych ze zmianami stwierdzonymi w badaniu MRI w czasie 2 lat u około 20% chorych rozwijają się zmiany stwierdzone w badaniu radiologicznym przeglądowym. Wczesne leczenie lekami blokującymi TNF alfa umożliwi zahamowanie powstawania typowych zmian kostnych, a być może spowoduje</p>	<p>„Nie są mi znane argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych tym lekiem.”</p>	<p>„Powinno być finansowane ze środków publicznych. Należy precyzyjnie określić jak należy liczyć 18 miesięczny okres leczenia. Podobne zastrzeżenie jak wyżej dotyczące wykonywania badań. Jaki czas od wykonywania badania pozwala ich nie wykonywać przed kwalifikacją do programu leczenia. Również i w tym przypadku należy zastanowić</p>

Ekspert	Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych	Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych	Stanowisko własne ws. finansowania ze środków publicznych
	utrzymanie się dłuższych remisji u chorych bez zmian radiologicznych”		<p>się nad wydłużeniem odstępów między kolejnymi dawkami, tak aby leczenie nie polegało na nagłym odstawieniu leczenia.</p> <p>Bardzo ważnym aspektem w tej postaci ZZSK jest fakt, że w przypadku blokerów TNF alfa, istotnie lepszy efekt leczenia uzyskuje się przez włączenie leczenia przed powstaniem nadżerek. Nie dojdzie wówczas do tworzenia się nowej tkanki kostnej.</p>

11.2. Opinie organizacji reprezentujących pacjentów

Brak.

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 06.04.2016 r., znak PLR.4600.2897.2015.3.KB (data wpływu do AOTMiT 06.04.2016 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Cimzia (certolizumab pegol), 200 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 2 ampułkostrzykawki w opakowaniu, kod EAN: 5909990734894

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym Minister Zdrowia został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 28.04.2016 r., znak OT.4351.13.2016.PW_PK.4. Minister Zdrowia wezwał wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień pismem znak PLR.4600.2897.2015.4.KB, z dnia 02.05.2016 r. Następnie pismem z dnia 20.05.2016 r., znak: PLR.4600.2897.2015.5.KB Minister Zdrowia na wniosek wnioskodawcy zawiesił postępowania w omawianej sprawie.

Pismem znak: 4600.2897.2015.6.KB, z dnia 19.07.2016r. (data wpływu do Agencji 19.07.2016 r.) MZ postanowił o podjęciu zawieszono postępowania. Tego samego dnia, pismem znak PLR.4600.2897.2015.7.KB, z dnia 19.07.2016 r. do Agencji zostały przekazane uzupełnienia analiz względem wymagań minimalnych.

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały części wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz niezgodności znajduje się w poniżej:

- AE zawiera analizę podstawową (§ 5 ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia), jednak model dostarczony przez wnioskodawcę nie odpowiada zapisom wnioskowanego programu lekowego (m.in. model nie uwzględnia, wymaganych w programie lekowym, ocen skuteczności terapii po 24 i 36 tygodniach terapii; czas stosowania leku nie jest ograniczony do 18 miesięcy; populacja uwzględniona w modelu nie odpowiada populacji wnioskowanej pod względem przebytych linii leczenia) w związku z czym wyników AE nie można traktować jako prawidłowych dla wnioskowanego programu lekowego;
- analiza ekonomiczna nie została przeprowadzona w dwóch wariantach, w tym z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (§ 5 ust. 10 pkt 1 Rozporządzenia).

Ze względu na strukturę dostarczonego przez wnioskodawcę modelu ekonomicznego analitycy Agencji nie byli w stanie zmodyfikować modelu w taki sposób, aby w wiarygodny sposób uwzględnić powyższe ograniczenia.

Problem zdrowotny

Zapalenia stawów z zajęciem kręgosłupa określane jako **spondyloartropatie (SpA)**, to choroby, w których dochodzi do zapalenia stawów kręgosłupa i tkanek okołokręgosłupowych, stawów obwodowych, przyczepów ścięgniastych oraz zmian zapalnych w wielu innych układach i narządach. W surowicy nie

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

W ramach spondyloartropatii osiowej wyróżnia się **spondyloartropatię osiową bez zmian radiograficznych (nr-axSpA, ang. *Non-radiographic Axial Spondyloarthritis*)** oraz zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK), które jest radiograficzną formą SpA.

Rozpoznanie SpA rzadko następuje przed wystąpieniem nieodwracalnych zmian w układzie ruchu. W większości przypadków okres pomiędzy pierwszymi objawami choroby a ustaleniem rozpoznania waha się od 5-10 lat. Składa się na to szereg różnych czynników, związanych z podejściem chorego do własnych dolegliwości, czujności diagnostycznej lekarza oraz rodzajem pierwszych objawów choroby.

Zwykle dolegliwości nie mają ostrego charakteru. Pojawiają się w godzinach rannych, ale w ciągu dnia łagodnieją, co jest zgodne z ich naturą. U dużej części chorych nie ma też namacalnych objawów takich jak

obrzęk stawów obwodowych, gorączka czy zmniejszenie masy ciała. Pierwsze objawy często mogą być więc traktowane zarówno przez chorego, jak i lekarza jako typowe bóle korzonkowe. W niektórych sytuacjach są wykonywane zdjęcia radiologiczne, ale dotyczyć one mogą odcinka lędźwiowego kręgosłupa i nie obejmują stawów krzyżowo-biodrowych, co sprawia, że negatywny wynik badania uspokaja zarówno chorego, jak i lekarza

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

Obraz kliniczny nr-axSpA nie jest jeszcze opisany, ale może być utożsamiany z początkowym stadium ZZSK. Początek choroby jest trudny do uchwycenia, a objawy narastają stopniowo. Zazwyczaj proces zapalny w obrębie stawów krzyżowo-biodrowych widoczny jest na obrazie MRI na kilka lat przed ewentualnym pojawieniem się zmian radiologicznych.

Spondyloartropatie zapalne (SpA) w populacji ogólnej występują u 0,4–1,9% osób – częściej w krajach północnych niż południowych, co koreluje z obecnością antygeny zgodności tkankowej HLA-B27 w genotypach. Obecnie wyodrębnia się częściej występującą (50–70% chorych) postać osiową oraz postać obwodową, uwzględnia się także objawy pozastawowe (m.in. zmiany łuszczykowe, zapalenie jelit, błony naczyniowej oka). Częstość występowania osiowej spondyloartropatii według nowych kryteriów diagnostycznych spondyloartropatii osiowej w losowo dobranej grupie 816 osób w wieku 18-44 lat z przewlekłym bólem krzyża była oceniana w 101 ośrodkach reumatologicznych w Stanach Zjednoczonych. 514 chorych (63% z przewlekłym bólem krzyża) w tej grupie spełniało kryteria osiowej SpA, co pozwala na określenie, iż stanowi to częstość 0,7% w ogólnej populacji (701 na 100 tysięcy osób). Chorobowość zarówno zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, jak i spondyloartropatii osiowej bez zmian radiologicznych oceniono na 0,35%, tj. 350/100 000 osób.

Alternatywne technologie medyczne

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

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączyło 5 pierwotnych badań z randomizacją, w tym 1 badanie porównujące CERT z PLC, 2 badania porównujące ADA z PLC, 1 badanie porównujące ETA z PLC oraz 1 badanie porównujące GOL z PLC (Sieper 2015).

W uwzględnionych badaniach nie analizowano wpływu porównywanych interwencji na **przeżycie**.

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

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

Wyniki niniejszej analizy wskazują na istotną klinicznie i statystycznie skuteczność CERT w porównaniu z PLC w 12- i 24-tyg. okresie obserwacji (faza zaślepienia), a odpowiedź na leczenie utrzymała się w fazie *open label* (do 96 tyg. obserwacji). Należy jednak zwrócić uwagę, że długookresowa analiza skuteczności i bezpieczeństwa obarczona jest znaczną niepewnością z uwagi na brak ramienia PLC oraz brak zaślepienia w okresie raportowania powyżej 24 tyg.

W zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego badania RAPID-axSpA, tj. odsetka pacjentów z odpowiedzią ASAS20, po 12. tygodniach leczenia nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupą otrzymującą CERT 200 mg co 2 tygodnie (58,7%) a grupą kontrolną otrzymującą PLC (40,0%); istotną statystycznie przewagę CERT 200 mg nad PLC zaobserwowano natomiast w 24. tygodniu badania (65,2% vs 24,0%). W przypadku CERT podawanym w dawce 400 mg co 4 tygodnie wyniki porównania z PLC wykazały istotnie wyższy odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS20 w grupie badanej zarówno w 12., jak i w 24. tygodniu badania, odpowiednio 62,7% vs 40,0% i 70,6% vs 24,0%. W obu analizowanych punktach czasowych istotną statystycznie przewagę ocenianej interwencji nad PLC wykazano również dla wyników dotyczących porównania CERT w obu dawkach łącznie (200 mg/2 tyg. + 400 mg/4 tyg.) z PLC: 60,8% vs 40,0% (12 tyg.) oraz 68,0 vs 24,0% (24 tyg.).

Wyniki porównania z PLC wskazały na przewagę CERT w zakresie oceny aktywności choroby według kryteriów ASDAS, oceny ruchomości kręgosłupa i stawów krzyżowo-biodrowych w skali BASMI oraz oceny sprawności fizycznej w skali BASFI. Zdaniem wnioskodawcy, istotną klinicznie różnicę obserwowano jednak jedynie dla oceny sprawności fizycznej w skali BASFI. Minimalna istotna klinicznie różnica dla oceny funkcjonowania w skali BASFI w terapii ZZSK wynosi 0,7 pkt, a dla oceny aktywności w skali ASDAS 1,1 pkt (nie zidentyfikowano wartości minimalnej istotnej klinicznie różnicy dla oceny ruchomości kręgosłupa w skali BASMI). W analizie wykazano różnicę dla oceny funkcjonowania w skali BASFI na poziomie 1,2 pkt. Dla pozostałych skal uzyskane różnice były niewielkie.

Wyniki porównania pośredniego CERT z ADA, CERT z ETA oraz CERT z GOL wskazują na porównywalną skuteczność kliniczną i zbliżony profil bezpieczeństwa między porównywanymi inhibitorami TNF-alfa po 12 tyg. terapii. Wnioskowanie oparte jest jednak o analizę pośrednią obejmującą niewielką liczbę badań RCT (1 dla CERT, 2 dla ADA i po 1 dla pozostałych komparatorów). Chociaż wykazano istotność statystyczną na korzyść CERT dla porównania z ADA w zakresie zmiany oceny aktywności choroby w skali BASDAI i zmiany wyniku w skali BASFI oraz dla porównania z ETA w zakresie zmiany wyniku w skali ASDAS, zmiany wyniku w skali BASDAI, zmiany wyniku w skali BASMI i BASFI, to należy zwrócić uwagę, że wyniki dotyczyły drugorzędowych punktów końcowych, a większość obserwowanych różnic jest stosunkowo nieduża i może nie być istotna klinicznie. Należy podkreślić, że we wnioskowanym wskazaniu brakuje badań *head-to-head* porównujących poszczególne inhibitory TNF-alfa. Ponadto, w przeglądzie systematycznym Corbett 2016 wykazano, że stosowanie CERT związane jest z istotnie wyższym odsetkiem poważnych infekcji i zdarzeń niepożądanych u pacjentów z aktywną postacią ZZSK/nr-axSpA.

Ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii może być zakłócona przez działanie terapii dodanych (BSC), w tym leków z grupy DMARD i NLPZ - brak jest badań porównujących CERT z naturalnym przebiegiem nr-axSpA. Badania włączone do przeglądu systematycznego dotyczą populacji szerszej niż populacja wskazana we wniosku refundacyjnym, co może mieć wpływ na różnice między populacją analizy a populacją rzeczywistą PL. Interpretując wyniki niniejszej analizy należy uwzględnić szereg pozostałych ograniczeń dotyczących zarówno jakości włączonych badań, jak i całej analizy, uwzględnionych w Rozdz. 4.1.3.2 niniejszej AWA. Ponadto, ze względu na brak analizy w podgrupach (ze stratyfikacją względem, np. wieku, równoczesnego/uprzedniego stosowania leków, takich jak DMARD, NLPZ czy inne inhibitory TNF, charakterystyki nr-axSpA, wyników badań laboratoryjnych) nie można podjąć próby określenia subpopulacji, która potencjalnie mogłaby osiągać najwyższą korzyść z leczenia CERT.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Analiza użyteczności kosztów (CUA)

Model dostarczony przez wnioskodawcę nie odpowiada zapisom wnioskowanego programu lekowego (m.in. model nie uwzględnia, wymaganych w programie lekowym, ocen skuteczności terapii po 24 i 36 tygodniach terapii; czas stosowania leku nie jest ograniczony do 18 miesięcy). Dodatkowo duże wątpliwości budzi podejście do szacowania kosztów BSC. **W związku z powyższymi wynikami CUA nie można traktować jako prawidłowych i wiarygodnych dla wnioskowanego programu lekowego.**

Zastąpienie terapii standardowej terapią certolizumabem pegol wiąże się ze wzrostem kosztów na poziomie 180 881 PLN bez RSS ([redacted] PLN z RSS) i skutkuje zyskaniem dodatkowo 0,875 QALY. Współczynnik ICUR oszacowano na 206 701 PLN/QALYG bez RSS ([redacted] PLN z RSS). **Terapia produktem leczniczym Cimzia nie jest kosztowo użyteczna (zarówno w opcji bez RSS jak również z RSS).**

Analiza minimalizacji kosztów (CMA)

Należy podkreślić, że założenia przyjęte przez autorów niniejszej analizy są korzystne dla ocenianego leku. Z powodu faktu, że trzy pierwsze podania CERT generują wyższe koszty niż dawki późniejsze, wydłużanie

horyzontu czasowego lub **zawyżanie odsetka leczonych aktywnie pacjentów** skutkuje zmniejszeniem wpływu początkowych wyższych kosztów CERT.

Podczas szacowania poniższych wyników uwzględniono ceny komparatorów na podstawie danych DGL, należy mieć na uwadze, że ceny tych leków dla płatnika publicznego mogą być niższe. W przypadku nieuwzględnienia instrumentów dzielenia ryzyka dla wnioskowanego leku koszty całkowite prowadzenia leczenia certolizumabem pegol wyniosły 53 181,33 PLN i były wyższe w stosunku do kosztów leczenia adalimumabem, etanerceptem lub golimumabem odpowiednio o 7 444,74 PLN, 10 707,90 PLN i 15 751,47 PLN. Natomiast analiza uwzględniająca zaproponowany RSS wykazała, że koszty całkowite terapii certolizumabem pegol wyniosły [redacted] PLN i były niższe od terapii z wykorzystaniem adalimumabu, etanerceptu i golimumabu odpowiednio o [redacted] PLN, [redacted] PLN i [redacted] PLN.

Cena progowa

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

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości proggu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi 2 584,94 PLN za opakowanie wnioskowanego leku (2 ampułko-strzykawki a 200 mg). Oszacowana wartość progowa jest niższa od wnioskowanej ceny zbytu netto.

Dodatkowo poniżej przedstawiono cenę za opakowanie leku, przy której koszt stosowania certolizumabu pegol nie jest wyższy od kosztu stosowania innych leków z grupy TNF- α . Na podstawie analizy wnioskodawcy można stwierdzić, że najtańszą terapię TNF- α zapewnia stosowanie golimumabu. Cena zbytu netto, przy której koszt stosowania certolizumabu pegol nie jest wyższy od kosztu stosowania golimumabu wynosi 2 964,33 PLN za opakowanie wnioskowanego leku (2 ampułko-strzykawki a 200 mg).

Obliczenia AOTMiT:

Obliczenia przeprowadzone przez analityków Agencji w ramach analizy CMA potwierdzają założenie, że skracanie horyzontu czasowego lub zmniejszanie odsetka aktywnie leczonych w ramach programu lekowego pacjentów skutkuje wzrostem inkrementalnych kosztów (zmniejszeniem inkrementalnych oszczędności) stosowania CERT w porównaniu z innymi lekami z grupy TNF- α .

Przyjmując założenia uwzględnione w analizie dla leku Humira – raport Agencji nr. OT.4351.6.2016, a więc:

- odsetek leczonych po 12 tygodniu – 37%;
- odsetek leczonych po 24 tygodniu – 24%,

zamiast uwzględnionych w niniejszym modelu CMA (odsetek leczonych po 12 tygodniach – 48,45%, brak zmiany odsetka leczonych po 24 tygodniach), przy niezmiennych pozostałych założeniach, uwzględniając zaproponowany RSS, można stwierdzić (zgodnie z analizą podstawową wnioskodawcy), że stosowanie CERT jest tańsze od stosowania ADA i ETA. Jednak w przypadku golimumabu następuje zmiana wnioskowania – stosowanie CERT (uwzględniając RSS) jest droższe od stosowania GOL o [redacted] PLN. Cena zbytu netto, przy której koszt stosowania certolizumabu pegol nie jest wyższy od kosztu stosowania golimumabu wynosi 2 793,95 PLN za opakowanie wnioskowanego leku (2 ampułko-strzykawki a 200 mg).

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Z perspektywy NFZ wydatki związane z włączeniem do refundacji produktu leczniczego Cimzia (certolizumab pegol) we wnioskowanym wskazaniu spowodują wzrost kosztów dla budżetu na poziomie ok. 40,2 mln PLN w pierwszym roku refundacji oraz ok. 67,46 mln PLN w drugim roku finansowania przedmiotowej technologii. Przy uwzględnieniu wprowadzenia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka, wydatki płatnika wzrosną o ok. [redacted] mln PLN i [redacted] mln PLN w odpowiednio pierwszym i drugim roku refundacji.

W wariantcie minimalnym koszty inkrementalne oszacowano na 29,12 mln PLN w pierwszym roku refundacji oraz ok. 46,67 mln PLN w drugim roku finansowania przedmiotowej technologii. Przy uwzględnieniu wprowadzenia proponowanego RSS, wydatki płatnika wzrosną o ok. [redacted] mln PLN i [redacted] mln PLN w odpowiednio pierwszym i drugim roku refundacji;

W wariantcie maksymalnym koszty inkrementalne oszacowano na 48,75 mln PLN w pierwszym roku refundacji oraz ok. 86,14 mln PLN w drugim roku finansowania przedmiotowej technologii. Przy uwzględnieniu wprowadzenia proponowanego RSS, wydatki płatnika wzrosną o ok. [redacted] mln PLN i [redacted] mln PLN w odpowiednio pierwszym i drugim roku refundacji.

Uwagi do zapisów programu lekowego

W kwestii **zasadności podziału pacjentów w zależności od dominujących objawów ze strony stawów obwodowych i zapalenia ścięgien wypowiedział się** [redacted]: „Byłoby to zasadne gdyby przyjąć, iż leczymy chorych nie tylko na spondyloartropatię osiową przedradiologiczną (tzw. ścieżki obrazowej - gdzie trzeba potwierdzić te zmiany w rezonansie magnetycznym) ale i na spondyloartropatię obwodową. W takim przypadku jednak nie jest konieczne udowodnienie zmian w rezonansie magnetycznym. Z praktycznego punktu widzenia chorzy ze zmianami w rezonansie będą mieli objawy osiowe, i będą w zdecydowanej części przypadków oceniani według tych parametrów. Uznaję, iż włączenie postaci obwodowej może być korzystne u tej nielicznej grupy chorych, którzy są oporni na leczenie konwencjonalne, ale wtedy należałoby nie warunkować tego jednocześnie obecnością zmian w rezonansie”.

Dodatkowo ekspert ten zwrócił uwagę, że niepotrzebne jest monitorowanie Aspat i Alat, a wystarczy tylko CRP bez dodatkowego OB.

Szereg uwag do zapisów przedmiotowego PL przedstawił w swojej opinii **KK w dziedzinie reumatologii, prof. dr hab. n. med. Marek Brzsko**:

- „Należy precyzyjnie określić, jak należy liczyć 18-miesięczny okres leczenia.”
- „(...) Jaki czas od wykonania badania pozwala ich nie wykonywać przed kwalifikacją do programu leczenia.”
- „(...) należy zastanowić się nad wydłużeniem odstępów między kolejnymi dawkami, tak aby leczenie nie polegało na nagłym odstawieniu leczenia.”
- „Bardzo ważnym aspektem w tej postaci ZZSK jest fakt, że w przypadku blokerów TNF alfa istotnie lepszy efekt leczenia uzyskuje się przez włączenie leczenia przed powstaniem nadżerek. Nie dojdzie wówczas do tworzenia się nowej tkanki kostnej.”
- „Nie widzę potrzeby finansowania tak dużej liczby badań dodatkowych jak np. badanie ogólne moczu, elektrolity, wykonywanie badania rtg stawów krzyżowo – biodrowych (skoro chory się kwalifikuje to wystarczy, że miał już wcześniej stwierdzone zmiany w tych stawach, podobnie z MRI i TK tych stawów.”
- Nie widzę potrzeby wykonywania w monitorowaniu leczenia OB i CRP, wystarczy CRP, podobnie badań ASPAT i ALAT”.

Dodatkowe uwagi do zapisów proponowanego programu lekowego:

- Schemat dawkowania metotreksatu i sulfalazyny uwzględniony w pkt 2.2 kryteriów kwalifikacji jest szerszy niż schemat dawkowania przy jednoczesnym podawaniu tych substancji z CERT u pacjentów z zapaleniem stawów obwodowych.
- Zgodnie z ChPL substancje metotreksat i sulfalazyna mogą być stosowane również w niższych dawkach niż wynika to z zapisów wnioskowanego PL. Należy rozważyć, czy zapisy przedmiotowego PL nie powinny umożliwiać stosowanie tych substancji również w niższych dawkach (należy uwzględnić, że dawkowanie uzależnione jest od wyników terapii i występowania działań niepożądanych).
- W pkt 2.2 kryteriów kwalifikacji nie określono minimalnego czasu stosowania sulfalazyny, w przeciwieństwie do metotreksatu, dla którego minimalny okres stosowania wynosi 4 mies.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje pozytywne. W rekomendacjach zwrócono głównie uwagę na skuteczność CERT wykazaną w randomizowanym podwójnie zaślepionym badaniu. Podkreślono także, że nr-axSpA jest chorobą przewlekłą, a jej ciężka postać jest schorzeniem bolesnym i ograniczającym zdolności czynnościowe. Z drugiej strony odnotowano, iż obecne dowody na skuteczność kliniczną CERT nie porównują tej technologii z leczeniem aktywnym innymi inhibitorami TNF, dlatego też nie oczekuje się dodatkowego wpływu na zdrowie publiczne w leczeniu axSpA w porównaniu z istniejącym leczeniem alternatywnym (należy zaznaczyć, że aktualnie w Polsce żaden lek z grupy TNF- α nie jest refundowany w rozpatrywanym wskazaniu).

Uwagi dodatkowe

Brak.

13. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

Callhoff 2015	Callhoff J., Sieper J., Weiß A. i in., Efficacy of TNF α blockers in patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis, <i>Annals of the Rheumatic Diseases</i> 2015 Jun;74(6):1241-8
Corbett 2016	Corbett, Mark, et al. "Tumour necrosis factor- α inhibitors for ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: a systematic review and economic evaluation." <i>Health Technology Assessment</i> 20.9 (2016): 333.
Dougados 2014	Dougados M., Van Der Heijde D., Sieper J. i in., Symptomatic efficacy of etanercept and its effects on objective signs of inflammation in early nonradiographic axial spondyloarthritis: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial, <i>Arthritis and Rheumatology</i> . 66 (8) (pp 2091-2102), 2014
Haibel 2008	Haibel H., Rudwaleit M., Listing J. i in., Efficacy of adalimumab in the treatment of axial spondylarthritis without radiographically defined sacroiliitis: Results of a twelve-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial followed by an open-label extension up to week fifty-two, <i>Arthritis and Rheumatism</i> . 58 (7) (pp 1981-1991), 2008
Landewe 2014	Landewe R., Braun J., Deodhar A. i in., Efficacy of certolizumab pegol on signs and symptoms of axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis: 24-week results of a double-blind randomised placebo-controlled Phase 3 study, <i>Annals of the Rheumatic Diseases</i> . 73 (1) (pp 39-47), 2014
Sieper 2013	Sieper J., Van Der Heijde D., Dougados M. i in., Efficacy and safety of adalimumab in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis: Results of a randomised placebo-controlled trial (ABILITY-1), <i>Annals of the Rheumatic Diseases</i> . 72 (6) (pp 815-822), 2013
Sieper 2015	Sieper, Joachim, et al. Effect of certolizumab pegol over ninety-six weeks in patients with axial spondyloarthritis: results from a phase III randomized trial. <i>Arthritis & Rheumatology</i> , 2015, 67.3: 668-677.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

HAS 2014	Wytyczne refundacyjne: CIMZIA (certolizumab pegol), anti-TNF α http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1758668/fr/cimzia-certolizumab-pegol-anti-tnf
AWMSG 2014	AWMSG advice superseded by NICE Guidance (TA383) http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/1211
SMC 2014	Wytyczne refundacyjne certolizumab pegol (Cimzia) https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/960_14_certolizumab_pegol_Cimzia/certolizumab_pegol_Cimzia
NICE 2016	TNF-alpha inhibitors for ankylosing spondylitis and non-r spondylitis and non-radiogr adiological axial aphic axial spondyloarthritis spondyloarthritis https://www.nice.org.uk/guidance/ta383
ACR/SAA/SRTN 2015	Wytyczne kliniczne http://www.rheumatology.org/Portals/0/Files/Recommendations%20for%20the%20Treatment%20of%20Ankylosis%20Spondylitis.pdf
EULAR 2015	Mandl P, Navarro-Compán V, Terslev L, Aegerter P, van der Heijde D, D'Agostino MA, Baraliakos X, Pedersen SJ, Jurik AG, Naredo E, Schueller-Weidekamm C, Weber U, Wick MC, Bakker PA, Filippucci E, Conaghan PG, Rudwaleit M, Schett G, Sieper J, Tarp S, Marzo-Ortega H, Østergaard M. EULAR recommendations for the use of imaging in the diagnosis and management of spondyloarthritis in clinical practice. <i>Ann Rheum Dis</i> . 2015 Apr 2. pii: annrheumdis-2014-206971. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206971. [Epub ahead of print]
SER 2015	Clinical Practice Guideline for the Treatment of Patients with Axial Spondyloarthritis and Psoriatic Arthritis (ESPOGUÍA) http://www.reumatologiaclinica.org/es/linkresolver/guia-practica-el-manejo-las/S1699258X10000288/
BSR 2015	BSR Guideline – biologics for the treatment of axial spondyloarthritis (including ankylosing spondylitis) http://rheumatology.oxfordjournals.org/content/44/7/939.full.pdf+html
Robinson 2014	Philip C. Robinson, Paul Bird, Irwin Lim, Nivene Saad, Lionel Schachna, Andrew L. Taylor,8 Samuel L. Whittle And Matthew A. Brown; Consensus statement on the investigation and management of non-radiographic axial spondyloarthritis; <i>International Journal of Rheumatic Diseases</i> 2014 (nr-axSpA) https://www.researchgate.net/profile/Philip_Robinson7/publication/261222925_Consensus_statement_on_the_investigation_and_management_of_non-radiographic_axial_spondyloarthritis_nr-axSpA/links/02e7e5375339368701000000.pdf
CRA/SPARCC 2014	Rohekar S, Chan J, Tse SM, Haroon N, Chandran V, Bessette L, Mosher D, Flanagan C, Keen KJ, Adams K, Mallinson M, Thorne C, Rahman P, Gladman DD, Inman RD. 2014 update of the canadian rheumatology association/spondyloarthritis research consortium of Canada treatment recommendations for the management of spondyloarthritis. Part I: principles of the management of spondyloarthritis in Canada. <i>J Rheumatol</i> . 2015 Apr;42(4):654-64. http://www.jrheum.org/content/42/4/654 Sherry Rohekar, Jon Chan, Shirley M.L. Tse, Nigil Haroon, Vinod Chandran, Louis Bessette, Dianne Mosher, Cathy Flanagan, Kevin J. Keen, Karen Adams, Michael Mallinson, Carter Thorne, Proton Rahman, Dafna D. Gladman and Robert D. Inman; 2014 Update of the Canadian Rheumatology Association/Spondyloarthritis Research Consortium of Canada Treatment Recommendations for the Management of Spondyloarthritis. Part II: Specific Management Recommendations; <i>J Rheumatol</i> 2015;42:665-681 http://www.jrheum.org/content/42/4/665
ASAS-EULAR 2010	2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis http://ard.bmj.com/content/70/6/896.full.pdf+html

Pozostałe publikacje

Bykerk 2013	Bykerk, Vivian P., et al. Update on the safety profile of certolizumab pegol in rheumatoid arthritis: an integrated
--------------------	---

	analysis from clinical trials. <i>Annals of the rheumatic diseases</i> , 2013, annrheumdis-2013-203660.
Desai 2012	DESAI, Rishi J., et al. Mixed treatment comparison of the treatment discontinuations of biologic disease-modifying antirheumatic drugs in adults with rheumatoid arthritis. <i>Annals of Pharmacotherapy</i> , 2012, 46.11: 1491-1505.
EULAR 2015 (ab)	Dackhammer C. Forsblad-d'Elia., et al. on behalf of The ARTIS group. Survival on drug in patients with spondyloarthritis receiving certolizumab pegol. Results from nationwide Swedish rheumatology quality register. EULAR15-3787
Sieper 2015	Sieper, J., et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Sixteen-Week Study of Subcutaneous Golimumab in Patients With Active Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. <i>Arthritis & Rheumatology</i> , 2015, 67.10: 2702-2712.
Aaltonen 2012	Aaltonen, Kalle J., et al. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of existing TNF blocking agents in treatment of rheumatoid arthritis. <i>PLoS one</i> , 2012, 7.1: e30275.
Hadjinicolaou 2011	Hadjinicolaou, Andreas V., et al. Non-infectious pulmonary complications of newer biological agents for rheumatic diseases—a systematic literature review. <i>Rheumatology</i> , 2011, ker289.
Singh	Singh, Jasvinder A., et al. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. <i>The Cochrane L brary</i> , 2011.
Kristensen	Kristensen, Lars Erik, et al. The number needed to treat for second-generation biologics when treating established rheumatoid arthritis: a systematic quantitative review of randomized controlled trials. <i>Scandinavian journal of rheumatology</i> , 2011, 40.1: 1-7.
Tran 2013	Tran, T. N.; Caspard, H.; Magrini, F. SAT0483 Incidence density of serious and opportunistic infections and TB reactivation after biologic treatment in patients with rheumatoid arthritis—a review of the literature. <i>Annals of the Rheumatic Diseases</i> , 2013, 71.Suppl 3: 636-636.
Bekland 2011	Bakland Gunnstein, Gran Jan Tore, Nossent Johannes C., <i>Increased mortality in ankylosing spondylitis is related to disease activity</i> , <i>Ann Rheum Dis</i> , 70 (pp 1921-1925), 2011
Bruinsma 2013	van der Horst-Bruinsma, Irene E. "Treatment of non-radiographic axial spondyloarthritis: it is only the beginning." <i>Annals of the rheumatic diseases</i> 72.6 (2013): 789-790.
Carette 2005	Carette, Simon, et al. "The natural disease course of ankylosing spondylitis." <i>Arthritis & Rheumatism</i> 26.2 (1983): 186-190.
ChPL Cimzia	Charakterystyka Produktu Leczniczego dla preparatu leczniczego Cimzia
Jeleniewicz 2011	Jeleniewicz R, Suszek D, Majdan M. Opis przypadku Seronegatywna spondyloartropatia zapalna w przebiegu nieswoistego zapalenia jelit. <i>Reumatologia</i> 2011; 49, 6: 450–455.
Kiltz 2012	Kiltz U, Baraliakos X, Karakostas P, Igelmann M, Kalthoff L, Klink C, Krause D, Schmitz-Bortz E, Flörecke M, Bollow M, Braun J. Do patients with non-radiographic axial spondylarthritis differ from patients with ankylosing spondylitis? <i>Arthritis Care Res (Hoboken)</i> . 2012 Sep;64(9):1415-22. doi: 10.1002/acr.21688.
Kontny 2014	Kontny E. Nowe aspekty patogenezy spondyloartropatii zapalnych. Część I. Uwarunkowania genetyczne i rola cząsteczek HLA-B27. <i>Reumatologia</i> 2014; 52, 2: 105–111. doi: 10.5114/reum.2014.42795.
Madej 2015	Madej M, Nowak B, Świerkot J, Sokolik R, Chlebicki A, Korman L, Woytala P, Lubiński Ł, Wiland P. Cytokine profiles in axial spondyloarthritis. <i>Reumatologia</i> 2015; 53, 1:9–13. doi: 10.5114/reum.2015.50551.
NICE 2015	Ankylosing spondylitis and axial spondyloarthritis (non-radiographic) - adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab and infliximab (inc rev TA143 and TA233) ID694 (https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-tag355/documents).
Poddubnyy 2012	Poddubnyy D., Brandt H., Vahldiek J. i in., The frequency of non-radiographic axial spondyloarthritis in relation to symptom duration in patients referred because of chronic back pain: results from the Berlin early spondyloarthritis clinic, <i>Ann Rheum Dis</i> . 2012 Dec;71(12):1998-2001
Reumatologia Kliniczna 2009	Zimmermann-Górska I. <i>Reumatologia kliniczna</i> Tom 2. Wyd 1. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2009: 727-740.
Reveille 2013	Reveille J.D., Weisman M.H., The epidemiology of back pain, axial spondyloarthritis and HLA-B27 in the United States, <i>Am J Med Sci</i> . 2013 Jun;345(6):431-6
Rheumatology 2008	Pradeep, D. J., A. Keat, and K. Gaffney. "Predicting outcome in ankylosing spondylitis." <i>Rheumatology</i> 47.7 (2008): 942-945.
Sieper 2002	Sieper J, Braun J, Rudwaleit M, Boonen A, Zink A. Ankylosing spondylitis: an overview. <i>Ann Rheum Dis</i> . 2002;12;61(Suppl3):8-18.
Stanisławska-Biernat 2012	Stanisławska-Biernat E, Świerkot J, Tłustołowicz W. Spondyloartropatie. <i>Reumatologia</i> 2012; 50, 2: 93–102.
Strand 2013	Strand V, Rao SA, Shillington AC, Cifaldi MA, McGuire M, Ruderman EM. Prevalence of axial spondyloarthritis in United States rheumatology practices: Assessment of SpondyloArthritis International Society criteria versus rheumatology expert clinical diagnosis. <i>Arthritis Care Res (Hoboken)</i> . 2013 Aug;65(8):1299-306.
Szczeklik 2014	Szczeklik A, Gajewski P. <i>Interna Szczeklika - Podręcznik chorób wewnętrznych</i> 2014. Wyd.6. Kraków; MP: 1899-1904.
Wiland 2008	Wiland P. Czy jesteśmy w stanie wcześniej rozpoznawać zeszytniające zapalenie stawów kręgosłupa? <i>Borgis - Postępy Nauk Medycznych</i> 2/2012, s. 115-119.

14. Załączniki

- Zał. 1. Certolizumab pegol (Cimzia®) w terapii spondyloartropatii osiowej bez zmian radiologicznych, Analiza efektywności klinicznej, [REDACTED], Warszawa, październik 2015 r.;
- Zał. 2. Certolizumab pegol (Cimzia®) w terapii osiowej spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK, Analiza ekonomiczna, [REDACTED], Warszawa, październik, 2015 r.;
- Zał. 3. Certolizumab pegol w terapii spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych, Analiza wpływu na budżet, [REDACTED], Warszawa, październik, 2015 r.;
- Zał. 4. Certolizumab pegol w terapii spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych, Analiza racjonalizacyjna, [REDACTED], październik, 2015 r.;
- Zał. 5. Certolizumab pegol (Cimzia®) w terapii spondyloartropatii osiowej bez zmian radiologicznych, Analiza efektywności klinicznej, [REDACTED], Warszawa, czerwiec 2016;
- Zał. 6. Certolizumab pegol (Cimzia®) w terapii osiowej spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK, Analiza minimalizacji kosztów, [REDACTED], Warszawa, lipiec 2016
- Zał. 7. Uzgodniony projekt programu lekowego;