



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej
ceny zbytu leku Cimzia w ramach
programu lekowego: „Leczenie inhibitorami TNF ALFA
świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią
zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK)
(ICD-10 M45)”**

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4351.12.2016

Data ukończenia: 9 czerwca 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	Amerykańskie Kolegium Reumatologiczne (ang. American College of Rheumatology)
ADA	adalimumab
AE	analiza ekonomiczna
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
AR	analiza racjonalizacyjna
ASAS	Assessment of Spondylo Arthritis International Society
APD	analiza problemu decyzyjnego
AW	analiza wnioskodawcy
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
axSpA	spondyloartropatia osiowa (ang. Axial Spondyloarthritis)
BASDAI	skala służąca do pomiaru aktywności choroby (ang. Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index)
BASFI	skala służąca do oceny funkcjonowania (sprawności fizycznej) (ang. Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index)
BASMI	skala służąca do oceny ruchomości kręgosłupa (ang. Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index)
bd	brak danych
BIA/AWB	analiza wpływu na budżet (ang. Budget Impact Analysys)
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD	cena detaliczna
CEA	analiza kosztów efektywności (ang. Cost Effectiveness Analysis)
CER	współczynnik kosztów efektywności (ang. Cost Effectiveness Ratio)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. Confidence Interval)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (ang. Cost Minimization Analysis)
CRP	białko C-reaktywne (tzw. białko ostrej fazy) (ang. C Reactive Protein)
CUA	analiza kosztów użyteczności (ang. Cost Utility Analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (ang. Cost Utility Ratio)
CZN	cena zbytu netto
CZP	certolizumab pegol
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
ER	częstość występowania zdarzeń
ESSG	Europejska Grupa Badawcza m.in. Spondyloartropatii (ang. European Spondyloarthropathy Study Group)
ETA	etanercept
EULAR	Europejska Liga Antyruematyczna (ang. The European League Against Rheumatism)

FDA	Agencja m.in. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
GKS	glikokortykosteroidy
GOL	golimumab
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	iloraz hazardów (ang. Hazard Ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. Health Technology Assessment)
i.v.	dożylne podanie leku (intravenous)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (ang. Incremental Cost Effectiveness Ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. Incremental Cost Utility Ratio)
INF	infliksymab
IS	wynik istotny statystycznie (ang. Statistically Significant)
ITT	analiza zgodna z intencją leczenia (ang. Intention To Treat Analysis)
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.)
LMPCh	leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby (m.in. metotreksat) (ang. Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs, DMARDs)
LY	lata życia (ang. life years)
ŁZS	Łuszczycowe Zapalenie Stawów
MRI	rezonans magnetyczny
MTX	metotreksat
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n	liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy
N	liczebność grupy
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NLPZ	niesteroidowe leki przeciwzapalne
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. Number Needed To Harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (ang. Number Needed To Treat)
nr-axSpA	spondyloartropatia osiowa bez zmian radiograficznych (ang. Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis)
NS	wynik nieistotny statystycznie (ang. Statistically Insignificant)
OR	iloraz szans (ang. Odds Ratio)
ORR	obiektywny odsetek odpowiedzi (ang. Overall Response Rate)
OS	przeżycie całkowite (ang. Overall Survival)
PBAC	Komitet Doradztwa Korzyści Farmaceutycznych, australijska Agencja Oceny Technologii Medycznych (ang. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee)

PICO	schemat: Populacja, Interwencja, Komparator, Efekty zdrowotne (ang. Population, Intervention, Comparator, Outcome)
p.o.	doustne podanie leku (per os)
PFS	przeżycie wolne od progresji choroby (ang. Progression Free Survival)
PKB	produkt krajowy brutto
PL	program lekowy
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PY	pacjentolata (ang. Patient-years)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. Quality Adjusted Life Years)
RB	korzyść względna (ang. Relative Benefit)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. Randomized Clinical Trial)
RD	bezwzględna różnica ryzyka (ang. Risk Difference)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
RP/RK	Rada Przejrzystości/Rada Konsultacyjna
RR	ryzyko względne (ang. Relative Risk, Risk Ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. Risk Sharing Scheme)
SAE	ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. Serious Adverse Events)
s.c.	Podskórne podanie leku (subcutaneous)
SD	odchylenie standardowe (ang. Standard Deviation)
SMC	Scottish Medicines Consortium
SpA	spondyloartropatia (ang. Spondyloarthritis)
SUL	sulfasalazyne
TEAE	zdarzenia niepożądane obserwowane podczas leczenia
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
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.)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 10/2015 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 2 stycznia 2015 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej

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	12
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	17
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	17
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	17
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	21
3.2. Problem zdrowotny	22
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	27
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	29
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	29
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	33
3.5. Refundowane technologie medyczne	33
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	33
4. Ocena analizy klinicznej	35
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	35
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	35
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	36
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	38
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	38
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	52
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	53
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	53
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	53
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	53
4.2.1.2. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	59
4.2.1.3. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	66
4.3. Komentarz Agencji	71

5. Ocena analizy ekonomicznej	74
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	74
5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	74
5.1.2. Dane wejściowe do modelu	75
5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	82
5.2.1. Wyniki analizy podstawowej	82
5.2.2. Wyniki analizy progowej	82
5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości.....	83
5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	84
5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	85
5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu	86
5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	86
5.3.4. Obliczenia własne Agencji	86
5.4. Komentarz Agencji	86
6. Ocena analizy wpływu na budżet	88
6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	88
6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy	88
6.1.2. Dane wejściowe do modelu	89
6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	95
6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	99
6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy	99
6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości.....	100
6.3.3. Obliczenia własne Agencji	100
6.4. Komentarz Agencji	103
7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	106
8. Uwagi do zapisów programu lekowego	107
9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych	108
10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach	110
11. Opinie ekspertów klinicznych	112
12. Kluczowe informacje i wnioski	113
13. Źródła	116
14. Załączniki	121

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 06.04.2016
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4600.2896.2015.3.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, kod EAN: 5909990734894
 - Wnioskowane wskazanie:
w ramach programu lekowego „Leczenie inhibitorami TNF ALFA świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M45)”
-

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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- Bezpłatnie
-

Proponowana cena zbytu netto:

- 
-

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
 - inne: nd.
-

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

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 6 kwietnia 2016 r. (data wpływu do AOTMiT 6 kwietnia 2016 r.), znak PLR.4600.2896.2015.3.KB, Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego **Cimzia (certolizumab pegol)**, 200 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 2 ampułkostrzykawki, kod EAN: 5909990734894 w ramach programu lekowego „**Leczenie inhibitorami TNF ALFA świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M45)**”.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych, o czym Minister Zdrowia został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 28 kwietnia 2016 r., znak OT.4351.12.2016.AZa.3. Minister Zdrowia wezwał wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 25 maja 2016 r. pismem Ministerstwa Zdrowia, znak PLR.4600.2896.2015.5.KB, z dnia 24 maja 2016 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza efektywności klinicznej. Certolizumab pegol (Cimzia®) w terapii zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa. [redacted] HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k., Warszawa 2015 r.;
- Analiza minimalizacji kosztów. Certolizumab pegol w terapii zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK). [redacted] HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k., Warszawa 2015 r.;
- Analiza wpływu na budżet. Certolizumab pegol w terapii zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa. [redacted] HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k., Warszawa 2015 r.;
- Uzupełnienie do raportu HTA dla leku Cimzia:
 - Analiza efektywności klinicznej (korekta do minimalnych). Certolizumab pegol (Cimzia®) w terapii zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa. [redacted] HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k., Warszawa 2015 r.;
 - Analiza minimalizacji kosztów (korekta do minimalnych). Certolizumab pegol w terapii zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa. [redacted] HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k., Warszawa 2015 r.

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

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, roztwór do wstrzykiwań w amp.-strzyk., 200 mg/ml, 2 amp.-strzyk., EAN: 5909990734894
Kod ATC	kod ATC: L04AB05 Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, inhibitory czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF-alfa)
Substancja czynna	certolizumab pegol
Wnioskowane wskazanie	Zgodnie z kryteriami programu lekowego „Leczenie inhibitorami TNF ALFA świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M45)”
Dawkowanie	Leczenie powinno być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarzy specjalistów posiadających doświadczenie w zakresie rozpoznawania i leczenia chorób, w których produkt Cimzia jest wskazany. Pacjenci powinni otrzymać Kartę Ostrzegawczą dla Pacjenta. Dawka nasycająca 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. Dawka podtrzymująca 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	wstrzyknięcia podskórne
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Cimzia ma duże powinowactwo do ludzkiego TNF-alfa i wiąże się z nim ze stałą dysocjacji (KD) równą 90 pM. TNF-alfa jest kluczową cytokiną prozapalną, która odgrywa zasadniczą rolę w procesach zapalnych. Cimzia w sposób wybiórczy neutralizuje działanie TNF-alfa (IC90 = 4 ng/ml dla hamowania ludzkiego TNF-alfa w teście cytotoksyczności wobec komórek włókniakomiesaka mysiego linii L929 in vitro), ale nie neutralizuje limfotoksyny alfa (TNF-beta). Wykazano, że Cimzia neutralizuje zarówno błonową, jak i rozpuszczalną formę ludzkiego TNF-alfa w sposób zależny od dawki. Inkubacja monocytów z produktem Cimzia spowodowała zależne od dawki zahamowanie indukowanego lipopolisacharydem (LPS) wytwarzania TNF-alfa i IL1β w ludzkich monocytach. Cimzia nie zawiera fragmentu krystalizującego (Fc), który normalnie występuje w kompletnych przeciwciałach, dlatego in vitro nie wiąże dopełniacza ani nie powoduje cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał. Nie indukuje apoptozy in vitro w ludzkich monocytach lub limfocytach pochodzących z krwi obwodowej, ani nie powoduje degranulacji neutrofilii.

Źródło: ChPL Cimzia

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 01/10/2009 r. (pozwolenie nr EU/1/09/544/001) Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu: 22/10/2013 r. (decyzja (2013)7042 z 18/10/2013)
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<u>Reumatoidalne zapalenie stawów</u> Produkt Cimzia w skojarzeniu z metotreksatem (MTX) jest wskazany u dorosłych pacjentów w leczeniu czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, jeśli odpowiedź na leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby (LMPCh) (ang. <i>Disease-modifying Anti-Rheumatic Drugs - DMARDs</i>), w tym na metotreksat, jest niewystarczająca. Produkt Cimzia można stosować w monoterapii w przypadku, gdy metotreksat jest źle tolerowany lub

	<p>gdy dalsze leczenie metotreksatem jest niewskazane. Wykazano, że produkt Cimzia podawany w skojarzeniu z metotreksatem zmniejsza szybkość postępu uszkodzenia stawów mierzonego radiologicznie oraz powoduje poprawę stanu czynnościowego.</p> <p><u>Osiowa spondyloartropatia</u> Produkt Cimzia jest wskazany u dorosłych pacjentów w leczeniu czynnej osiowej spondyloartropatii o ciężkim nasileniu, która obejmuje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK)</u> Dorośli z czynnym zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa o ciężkim nasileniu, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) lub ich nie tolerują. • <u>Osiową spondyloartropatię bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK</u> Dorośli z ciężką postacią osiowej spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK, ale z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia objawiającymi się zwiększonym stężeniem białka C-reaktywnego (CRP) lub wykazanymi badaniem metodą rezonansu magnetycznego (MRI), którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na NLPZ lub ich nie tolerują. <p><u>Łuszczycowe zapalenie stawów</u> Produkt Cimzia w skojarzeniu z MTX jest wskazany u dorosłych pacjentów w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów, jeśli odpowiedź na poprzednie leczenie LMPCh jest niewystarczająca. Produkt Cimzia można stosować w monoterapii w przypadku, gdy metotreksat jest źle tolerowany lub gdy dalsze leczenie metotreksatem jest niewskazane.</p>
Status leku sierocego	NIE
Warunki dopuszczenia do obrotu	Standardowe

Źródło: ChPL Cimzia

Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA, ang. *Food and Drug Administration*) wydała pozwolenie na dopuszczenie produktu leczniczego Cimzia do obrotu na terenie USA w 2008 r. Wnioskowane wskazanie zostało zaakceptowane przez FDA 18 października 2013 r.

Źródło: <http://www.drugs.com/newdrugs/cimzia-approved-fda-adults-active-ankylosing-spondylitis-3933.html>;
<http://www.drugs.com/history/cimzia.html>

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Cimzia (certolizumab pegol) był oceniany przez Agencję we wnioskowanym wskazaniu (leczenie ZZSK) w 2015 r. Szczegóły stanowiska przedstawiono w tabeli poniżej. W tabeli tej przedstawiono także wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące terapii ZZSK.

Tabela 3. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące terapii ZZSK

Dokumenty Nr i data wydania	Wskazanie	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
certolizumab pegol			
<p>Stanowisko RP nr 14/2015 z dnia 9 lutego 2015 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa Agencji Nr 11/2015 z dnia 9 lutego 2015 r.</p>	<p>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>Stanowisko:</u> Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Cimzia (certolizumab pegol) we wskazaniu: w leczeniu chorych z ciężką, aktywną postacią ZZSK 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) 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:</u> 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 inhibitorami TNF-alfa, a porównania pośrednie wskazują, że skuteczność certolizumabu jest porównywalna z komparatorami. Brak jest podstaw, aby lek był stosowany we</p>	<p><u>Rekomendacja:</u> Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Cimzia (certolizumab pegol) w ramach programu lekowego „Leczenie certolizumabem pacjentów z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) oraz spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD10: M45, M46.8)”.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> 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 (ang. non-radiographic axial spondyloarthritis), dla których leczenie biologiczne nie jest finansowane ze środków publicznych, wykazano wyższą efektywność kliniczną względem placebo (porównywalny efekt kliniczny względem nierefundowanego adalimumabu), lecz certolizumab nie jest terapią kosztowo efektywną w porównaniu z terapią standardową, która w analizach wnioskodawcy nie została jednoznacznie zdefiniowana.</p> <p>Wobec powyższego, Prezes Agencji rekomenduje ewentualne objęcie refundacją produktu Cimzia (certolizumab pegol) 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, wskazują na warunek obniżenia kosztu terapii certolizumabem do kosztu najtańszego inh bitora TNF alfa.</p>

Dokumenty Nr i data wydania	Wskazanie	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
		<p>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>	
golimumab, etanercept, infliksymab, adalimumab			
<p>Stanowisko RP Nr 139/2013 z dnia 29 lipca 2013 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa Agencji Nr 89/2013 z dnia 29 lipca 2013 r.</p>	<p>„Leczenie golimumabem świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK)”</p>	<p><u>Stanowisko:</u> Rada uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Simponi (golimumab), kod EAN 5909990717200 w ramach programu lekowego „Leczenie golimumabem świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa”. Jednocześnie Rada uważa za zasadne finansowanie produktu leczniczego Simponi (golimumab), kod EAN 5909990717200 w ramach rozszerzenia obecnie finansowanego programu lekowego „Leczenie inhibitorami TNF-alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia</p>	<p><u>Rekomendacja:</u> Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Simponi (golimumab) 50 mg, EAN 5909990717200; Simponi (golimumab) 50 mg, EAN: 5909990717187 w ramach programu lekowego we wskazaniu: leczenie golimumabem świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK).</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Simponi (golimumab), w ramach programu lekowego „Leczenie golimumabem świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa”. Równocześnie Prezes Agencji, przychylając się do sugestii Rady Przejrzystości, uważa za zasadne finansowanie</p>

Dokumenty Nr i data wydania	Wskazanie	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
		<p>stawów kręgosłupa”, wydawanego bezpłatnie w ramach oddzielnej grupy limitowej, ale pod warunkiem osiągnięcia kosztu terapii na poziomie najniższego rzeczywistego kosztu terapii rocznej spośród obecnie finansowanych w tym programie leków z grupy inh bitorów TNF-alfa.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Produkt leczniczy Simponi (golimumab) należy do grupy inhibitorów TNF-alfa, co daje dodatkową opcję terapeutyczną. Z drugiej strony lek nie jest istotnie skuteczniejszy od dotychczas finansowanych inhibitorów TNF-alfa. Brak jest badań bezpośrednio porównujących golimumab z innymi lekami z tej grupy, a porównania pośrednie obciążone są znaczną niepewnością. Analiza kliniczna nie zawiera randomizowanych badań dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi refundowanymi w tym wskazaniu. Zdaniem ekspertów, golimumab powinien być refundowany w terapii ciężkiej aktywnej postaci ZZSK, powiększając możliwość indywidualnego doboru preparatu w ramach istniejącego programu lekowego.</p>	<p>produktu leczniczego Simponi (golimumab) w ramach rozszerzenia obecnie finansowanego programu lekowego „Leczenie inhibitorami TNF-alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa”, w ramach oddzielnej grupy limitowej, wydawanego pacjentom bezpłatnie, pod warunkiem osiągnięcia kosztu terapii rocznej, spośród obecnie finansowanych w tym programie leków z grupy inh bitorów TNF-alfa.</p> <p>Brak jest badań bezpośrednio porównujących golimumab z innymi lekami z tej grupy, a porównania pośrednie obciążone są znaczną niepewnością, przy czym nie wskazują, że jest on istotnie skuteczniejszy od dotychczas finansowanych inhibitorów TNF-alfa.</p> <p>Prezes Agencji, zgodnie z opiniami ekspertów oraz stanowiskiem Rady Przejrzystości, uważa, że golimumab powinien być refundowany w terapii ciężkiej, aktywnej postaci zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, powiększając możliwość indywidualnego dla pacjenta doboru preparatu w ramach istniejącego już programu lekowego.</p>
<p>Stanowisko RK Nr 34/12/2010 z dnia 24 maja 2010 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa Agencji Nr 16/2010 z dnia 24 maja 2010 r.</p>	<p>„Leczenie inhibitorami TNF-alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa”</p>	<p><u>Stanowisko:</u> RK uznaje za zasadną zmianę warunków realizacji świadczenia „Leczenie inhibitorami TNF-alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa” zgodnie z propozycją przedstawioną w zleceniu Ministra Zdrowia. Proponowane zmiany, zawarte w piśmie zlecającym, obejmują:</p> <ul style="list-style-type: none"> – w kolumnie Świadczeniobiorcy: zamianę zapisu „niepodawanie w tym samym czasie” na „nie podawane w tym samym czasie”, – w kolumnie Schemat dawkowania leków w programie: zamianę zapisu „Nie należy zamieniać jednego leku anty TNF-alfa na drugi w przypadku braku skuteczności pierwszego” na „Nie należy zamieniać jednego leku anty TNF-alfa na drugi w przypadku braku lub zaniku skuteczności pierwszego”, – w kolumnie Badania diagnostyczne wykonywane w ramach programu: wykreślenie punktu 15. <p>Zaproponowane zmiany nie wzbudziły zastrzeżeń Konsultanta Krajowego w dziedzinie reumatologii.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Rada uznała, że zaproponowane przez Ministerstwo Zdrowia zmiany są odzwierciedleniem aktualnej praktyki klinicznej, ich przeprowadzenie leży w interesie pacjentów i nie</p>	<p><u>Rekomendacja:</u> Prezes Agencji rekomenduje zmianę warunków realizacji świadczenia gwarantowanego „Leczenie inhibitorami TNF-alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa”, realizowanego w zakresie programu zdrowotnego, w kształcie przedstawionym zleceniem Ministra Zdrowia z dnia 8 kwietnia 2010 r.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Zaproponowane zmiany warunków realizacji przedmiotowego świadczenia, realizowanego w ramach programu zdrowotnego, według opinii Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia, nie będą miały negatywnych skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia, w tym dla podmiotów zobowiązanych do finansowania świadczeń opieki zdrowotnej ze środków publicznych. Zaproponowane zmiany warunków realizacji świadczenia zostały uznane przez ekspertów klinicznych i konsultantów krajowych z dziedzin medycyny odpowiednich dla przedmiotowego świadczenia, a w opinii Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia, „proponowana zmiana jest zmianą korzystną, która dodatkowo uszczelni system refundacji”. Zgodnie z ww. zleceniem Ministra Zdrowia, w przedmiotowej sprawie nie jest konieczne opracowanie raportu w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej.</p>

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

Dokumenty Nr i data wydania	Wskazanie	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
		że efektywność kliniczna mierzona specyficznymi dla choroby kwestionariuszami oraz profil bezpieczeństwa adalimumabu, etanerceptu i infliksymabu nie różnią się. Pacjenci chorujący na zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK) słabo bądź w ogóle nie reagują na leki modyfikujące przebieg choroby, stąd inhibitory TNF-alfa praktycznie stanowią terapię drugiego rzutu w tym schorzeniu i wskazane jest finansowanie ich ze środków publicznych. Finansowanie w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego umożliwi monitorowanie leczenia oraz prowadzenie rejestru leczonych pacjentów.	

RZS – reumatoidalne zapalenie stawów

[źródło: opracowanie własne AOTMiT]

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	Bezpłatnie
Grupa limitowa	Istniejąca
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	

Źródło: wniosek refundacyjny

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie – opis programu lekowego

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	W ramach programu lekowego „Leczenie inhibitorami TNF ALFA świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M45)”
Schemat dawkowania leku w programie	Certolizumab pegol na początku leczenia należy podawać w dawce nasycającej 400 mg (podana jako 2 wstrzyknięcia po 200 mg każde) w tygodniach 0, 2, 4, a następnie w dawce podtrzymującej 200 mg co 2 tygodnie lub 400 mg co 4 tygodnie.
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	<ol style="list-style-type: none"> 1) Pacjent jest kwalifikowany do programu przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. 2) Do programu kwalifikuje się pacjentów spełniających wszystkie poniższe kryteria: <ol style="list-style-type: none"> a) z rozpoznaniem ZZSK ustalonym na podstawie zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich, b) z aktywną i ciężką postacią choroby, udokumentowaną podczas dwóch wizyt lekarskich w odstępie przynajmniej 12 tygodni, przy braku zmian leczenia w tym okresie, c) z niezadowalającą odpowiedzią na co najmniej dwa tradycyjnie stosowane niesteroidowe leki przeciwzapalne, z których każdy zastosowany był w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez chorego dawce przez co najmniej 3 miesiące w monoterapii. Aby wykazać, że odpowiedź na tradycyjnie stosowane leki jest niezadowalająca, należy udokumentować nieskuteczność leczenia objawów zajęcia kręgosłupa lub stawów obwodowych, lub przyczepów ścięgniastych. 3) Aktywną postać choroby definiuje się jako spełnienie wszystkich wymienionych niżej kryteriów: <ol style="list-style-type: none"> a) wartość BASDAI, określona w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 12 tygodni – nie mniejsza niż 4, b) oznaczenie bólu kręgosłupa na wizualnej skali od 0 do 10 cm, określone w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 12 tygodni - nie mniej niż 4 cm, c) ogólna ocena stanu choroby (aktywności, ciężkości i dalszej prognozy choroby oraz aktywności zawodowej), dokonana przez lekarza prowadzącego oraz innego lekarza – eksperta, doświadczonego w leczeniu chorób z kręgu spondyloartropatii zapalnych inhibitorami TNF alfa - więcej niż 5 cm na skali od 0 do 10 cm. <p>W przypadku kobiet wymagana jest zgoda na świadomą kontrolę urodzeń w czasie leczenia i do 6 miesięcy po zastosowaniu ostatniej dawki leku biologicznego.</p>
Badania diagnostyczne wykonywane w ramach programu	<p>Badania przy kwalifikacji:</p> <p>W ramach kwalifikacji pacjenta do udziału w programie należy wykonać następujące badania:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) oznaczenie antygenu HLA B27 kiedykolwiek w przeszłości;

	<ol style="list-style-type: none"> 2) morfologia krwi; 3) płytki krwi (PLT); 4) odczyn Biernackiego (OB); 5) aminotransferaza asparaginianowa (AspAT); 6) aminotransferaza alaninowa (AIAT); 7) stężenie kreatyniny w surowicy; 8) białko C-reaktywne; 9) badanie ogólne moczu; 10) próba tuberkulinowa lub test Quantiferon; 11) obecność antygenu HBs; 12) przeciwciała HCV; 13) obecność antygenu wirusa HIV (HIV Ag/Ab Combo); 14) stężenie elektrolitów w surowicy; 15) RTG klatki piersiowej (maksymalnie do 3 miesięcy przed kwalifikacją); 16) EKG z opisem; 17) badanie stawów krzyżowo-biodrowych, które potwierdza rozpoznanie ZZSK; 18) opcjonalnie - jeżeli wynik RTG stawów krzyżowo-biodrowych jest niejednoznaczny, a objawy kliniczne wskazują na ich zajęcie - rezonans magnetyczny lub tomografia komputerowa stawów krzyżowo-biodrowych; 19) u kobiet - badanie ginekologiczne lub mammograficzne, lub USG piersi.
<p>Kryteria stanowiące przeciwwskazania do udziału w programie</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1) ciąża lub laktacja; 2) aktywne zakażenie (ostre lub przewlekłe) bakteryjne, wirusowe, grzybicze lub pasożytnicze (szczególnie gruźlica, infekcja wirusem HIV lub przewlekłe zapalenie wątroby typu B); 3) przebycie w okresie 2 miesięcy przed kwalifikacją zakażenia oportunistycznego, aktywnej infekcji Cytomegalowirusem lub Pneumocystis carinii; 4) infekcyjne zapalenie stawu w okresie ostatnich 12 miesięcy; 5) zakażenie endoprotezy w okresie ostatnich 12 miesięcy lub w nieokreślonym czasie, jeżeli sztuczny staw nie został wymieniony; 6) ciężka niewydolność krążenia (klasa III lub IV wg NYHA); 7) zespół demielinizacyjny lub objawy przypominające ten zespół; 8) czynna choroba nowotworowa lub choroba nowotworowa, której leczenie zakończono w ciągu ostatnich 5 lat; 9) inne okoliczności dyskwalifikujące do leczenia inhibitorami TNF alfa – wg decyzji lekarza prowadzącego.
<p>Kryteria ponownej kwalifikacji do programu pacjentów z ZZSK</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1) Świadczeniobiorca, u którego zaprzestano podawania leku wymienionego w programie i zastosowanego zgodnie z jego zapisami z powodu uzyskania niskiej aktywności choroby lub remisji i u którego w trakcie badania kontrolnego stwierdzono nawrót choroby (wzrost BASDAI do wartości co najmniej 4), jest włączany do programu bez kwalifikacji. 2) Pacjent jest włączany do ponownego leczenia substancją czynną, której zastosowanie wywołało niski poziom aktywności choroby lub remisję.
<p>Kryteria i warunki zamiany terapii na inną</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1) U pacjenta będącego w trakcie terapii, u którego występuje adekwatna odpowiedź na leczenie, terapię prowadzi się z użyciem substancji czynnej, która wywołała taką odpowiedź. Adekwatną odpowiedź definiuje się jako zmniejszenie wartości BASDAI przynajmniej o 50% w stosunku do wartości sprzed leczenia (lub o 2 jednostki) oraz zmniejszenie bólu kręgosłupa na skali VAS o co najmniej 2 cm. 2) Zmiana terapii na leczenie inną substancją czynną wymaga każdorazowo uzyskania zgody Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych. 3) Zmiana terapii na leczenie inną, wymienioną w programie substancją czynną, możliwa jest tylko w następujących sytuacjach: <ol style="list-style-type: none"> a) wystąpienia nadwrażliwości na substancję czynną lub substancje pomocnicze, b) wystąpienia istotnych działań niepożądanych związanych z podaniem substancji czynnej leku biologicznego, których uniknięcie jest możliwe oraz potwierdzone naukowo po podaniu innej substancji czynnej, c) stwierdzenie innych, potwierdzonych badaniem pacjenta, przeciwwskazań do podawania substancji czynnej leku biologicznego, d) brak uzyskania adekwatnej odpowiedzi na pierwszy zastosowany inhibitor TNF alfa po 12 tygodniach terapii lub utrata adekwatnej odpowiedzi stwierdzona w trakcie kolejnych wizyt monitorujących. 4) W ramach programów lekowych, dotyczących pacjentów z ZZSK nie jest możliwe zastosowanie więcej niż dwóch inhibitorów TNF alfa.

Kryteria zakończenia udziału w programie lekowym	<ol style="list-style-type: none"> 1) brak uzyskania adekwatnej odpowiedzi na drugi zastosowany inhibitor TNF alfa po 12 tygodniach terapii; 2) utrata adekwatnej odpowiedzi na drugi zastosowany inhibitor TNF alfa, stwierdzona w trakcie kolejnych wizyt monitorujących; 3) uzyskanie przez świadczeniobiorcę niskiej aktywności choroby wyrażonej wartością BASDAI < 3, która będzie utrzymywała się nieprzerwanie przez okres 6 miesięcy; 4) wystąpienie działań niepożądanych, takich jak: <ol style="list-style-type: none"> a) reakcja alergiczna na lek, b) zakażenie o ciężkim przebiegu, c) objawy niewydolności serca, płuc, nerek i wątroby (niezwiązanych z amyloidozą), d) pancytopenia i niedokrwistość aplastyczna, e) stwierdzenie choroby nowotworowej, f) inne objawy, wymienione w kryteriach stanowiących przeciwwskazania do udziału w programie.
Czas leczenia w programie lekowym	Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.
Monitorowanie leczenia	<p>Po każdym kolejnych 12 tygodniach (+/- 14 dni) od pierwszego podania leku należy wykonać następujące badania:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) morfologia krwi z rozmazem; 2) odczyn Biernackiego (OB); 3) białko C-reaktywne (CRP); 4) aminotransferaza asparaginianowa (AspAT); 5) aminotransferaza alaninowa (AlAT) <p>oraz dokonać oceny skuteczności leczenia celem ustalenia, czy została osiągnięta adekwatna odpowiedź na leczenie.</p>

Źródło: program lekowy uzgodniony „Leczenie inhibitorami TNF ALFA świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M45)”

Komentarz analityka AOTMiT: Treść zaproponowanego programu lekowego jest identyczna (poza wskazaniem schematu dawkowania certolizumabu pegol obok innych leków stosowanych w programie) z obowiązującym programem lekowym „Leczenie inhibitorami TNF ALFA świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M45)”, w ramach którego finansowane są adalimumab, etanercept, golimumab oraz infliksymab.

Charakterystyka Produktu Leczniczego Cimzia zaleca przeprowadzanie okresowych badań skóry, szczególnie u pacjentów z czynnikami ryzyka wystąpienia raka skóry, ponieważ u pacjentów otrzymujących leki z grupy antagonistów TNF, włączając certolizumab pegol, zgłaszano występowanie czerniaka oraz raka z komórek Merkla. Odnośnego zapisu brak jest we wnioskowanym programie lekowym.

Natomiast w ramach badań przy kwalifikacji do programu jak i wykonywanych w ramach monitorowania leczenia, wymienia się bardzo wiele badań, które nie korespondują z kryteriami włączenia i wykluczenia z programu. Badania wykonywane przed włączeniem do programu i związane z monitorowaniem leczenia powinny ściśle korelować i **stanowią odzwierciedlenie** kryteriów włączenia i wykluczenia z programu oraz kryteriów zakończenia udziału w programie. Powinny też umożliwiać monitorowanie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia.

W swojej opinii Prof. dr hab. n. med. Piotr Wiland uznał, że „niepotrzebne jest monitorowanie ASPAT i ALAT, wystarczy tylko CRP, a nie dodatkowo jeszcze OB.”

Zgodnie z programem lekowym do leczenia kwalifikują się chorzy z niezadawalającą odpowiedzią na co najmniej dwa tradycyjnie stosowane niesteroidowe leki przeciwzapalne, z których każdy zastosowany był w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez chorego dawce przez co najmniej 3 miesiące w monoterapii. Tak zdefiniowana populacja jest węższa od wskazania rejestracyjnego, a także odbiega od populacji badań klinicznych zidentyfikowanych w ramach analizy klinicznej wnioskodawcy (pod względem rodzaju i linii wcześniej przyjmowanego leczenia badania włączone do AKL wnioskodawcy różnią się między sobą). W badaniu RAPID-axSpA dla certolizumabu pegol uczestniczyli chorzy z nieadekwatną odpowiedzią lub nietolerancją ≥ 1 NLPZ stosowanego w najwyższej tolerowanej dawce podczas ≥ 30 dni ciągłej terapii lub nieadekwatną odpowiedzią lub nietolerancją ≥ 2 NLPZ stosowanych każdy w ciągu ≥ 2 tygodni. Co do wymaganego czasu przyjmowania leków z grupy NLPZ zapis programu odbiega więc od badania klinicznego, jak i najaktualniejszych rekomendacji American College of Rheumatology z 2015 r. zgodnie z którymi przed zastosowaniem leczenia biologicznego wymaga się braku odpowiedzi lub nietolerancji 2 różnych leków z grupy NLPZ w przeciągu miesiąca, lub częściowej odpowiedzi na co najmniej 2 różne leki z grupy NLPZ w przeciągu

2 miesięcy. Zalecenia różnych towarzystw reumatologicznych co do wymaganego czasu stosowania leków z grupy NLPZ przed podaniem inhibitorów TNF-alfa różnią się pomiędzy sobą.

Wnioskowany program lekowy dopuszcza zastosowanie nie więcej niż dwóch inhibitorów TNF alfa. Wnioskodawca nie przedstawił jakichkolwiek dowodów naukowych dotyczących skuteczności certolizumabu pegol w II linii leczenia biologicznego i nie rozpatrywał leczenia sekwencyjnego.

Uwagi na etapie uzgadniania programu lekowego

W trakcie uzgadniania programu lekowego Ministerstwo Zdrowia wystąpiło z prośbą o opinię do ówczesnego Konsultanta Krajowego ds. reumatologii, Prof. dr hab. n. med. Witolda Tłustochowicza. Jak podkreślił Pan Profesor opis proponowanego programu lekowego „Leczenie inhibitorami TNF ALFA świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M45)” stanowi „powtórzenie zapisów obecnego programu B36 i jeśli zostanie utrzymany to nie wnoszę uwag”. „Proponuję jedynie uprościć zapisy dotyczące badań wymaganych przy kwalifikacji i kontroli leczenia. Należy pozostawić tutaj jedynie badania nie wynikające z ChPL lub ważne dla bezpieczeństwa chorego jak: oznaczenie antygenu HLAB27 kiedykolwiek, próbę tuberkulinową lub test Quantiferon, RTG kłp. (ostatnie są w ChPL, ale nie można ich pominąć)”. „Zwracam jednak uwagę, że program B36 obowiązuje od wielu lat i nie odpowiada aktualnym rekomendacjom leczenia ZZSK. Proponuję rozważenie uwspółcześnienia go poprzez dokonanie następujących istotnych zmian w zapisach, powinny one dotyczyć **wszystkich leków anty-TNF**:

1. W pkt 1.2) b) skrócić z 12 tygodni do „co najmniej 4”, przy braku zmiany leczenia w tym okresie.

Uzasadnienie: w aktualnie obowiązujących rekomendacjach (Heijde 2011¹) jako wskazanie do leczenia biologicznego uznaje się utrzymywanie się aktywności choroby przez okres ≥ 4 tyg. (*Active Disease for ≥ 4 weeks*).

2. W pkt 1.2) c) zmienić zapis na: „z niezadowolającą odpowiedzią na co najmniej dwa niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), stosowane w sumie przez co najmniej 4 tygodnie (podawane w różnym czasie) w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez pacjenta dawce”

Uzasadnienie: istniejący zapis stanowi dyskusyjną interpretację rekomendacji z roku 2006. Obecnie zalecane jest leczenie dwoma różnymi NLPZ przez okres 4 tygodni (*All patients should have adequate therapeutic trial of at least two NSAIDs, defined as at least two NSAIDs over 4-week period in total at maximum recommended dose unless contraindicated*).

3. W pkt 1.3) a) BASDAI zamienić na ASDAS. Wartość ASDAS stanowiąca wskazanie do leczenia powinna wynieść ≥ 2.1 , można też pominąć punkt 2. – ocena bólu zawarta jest w ASDAS. Należy rozważyć jak przenieść chorych włączonych w oparciu o BASDAI na ASDAS.

Uzasadnienie: w opublikowanych niedawno rekomendacjach leczenia do celu (ang. *treat-to-target*) w spondyloartropatiach (Smolen 2014²) uważa się że używanie samego wskaźnika BASDAI jest niewystarczające gdyż odzwierciedla on jedynie subiektywne relacje chorego. Powinno się uwzględnić także wskaźniki laboratoryjne aktywności choroby (CRP, rzadziej OB), wskaźnikiem scalającym obydwa jest nowo wprowadzony ASDAS (*Disease activity in axSpA has been evaluated by employing the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) which comprises only patient reported variables related to symptoms of the disease. (...) Consequently, disease activity assessment during follow-up and in the course of targeting a good outcome should comprise the assessment of clinical aspects of the disease as well as laboratory abnormalities, that is, APR measurement. This can be done separately by looking at for example, BASDAI and c-reactive protein (CRP), or by using a measure that comprises both aspects, such as ASDAS.*). Wzór matematyczny na obliczenie ASDAS jest dość skomplikowany, ale jest prosty do policzenia po zastosowaniu odpowiedniego kalkulatora (np. „zawieszonoego” na stronie internetowej Zespołu Koordynującego).

4. W pkt 2. zapisać: przeciwwskazania do udziału w programie zgodnie z ChPL.

¹ van der Heijde D, Sieper J, Maksymowych WP, Dougados M, Burgos-Vargas R, Landewé R, Rudwaleit M, Braun J; Assessment of SpondyloArthritis international Society. 2010 Update of the international ASAS recommendations for the use of anti-TNF agents in patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2011 Jun;70(6):905-8. doi: 10.1136/ard.2011.151563.

² Smolen JS, Braun J, Dougados M, Emery P, Fitzgerald O, Helliwell P, Kavanaugh A, Kvien TK, Landewé R, Luger T, Mease P, Olivieri I, Reveille J, Ritchlin C, Rudwaleit M, Schoels M, Sieper J, Wit Md, Baraliakos X, Betteridge N, Burgos-Vargas R, Collantes-Estevez E, Deodhar A, Elewaut D, Gossec L, Jongkees M, MacCarone M, Redlich K, van den Bosch F, Wei JC, Winthrop K, van der Heijde D. Treating spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis, to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2014 Jan;73(1):6-16. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203419. Epub 2013 Jun 8.

5. Wprowadzić kryteria oceny skuteczności leczenia zgodnie z koncepcją leczenia do celu. Należy zdefiniować, że celem leczenia jest uzyskanie poprawy po 3 miesiącach leczenia zdefiniowanej jako obniżenie wartości ASDAS o ≥ 1.1 , oraz remisji/niskiej aktywności choroby po 6 miesiącach definiowanej jako ASDAS < 1.3 .

Uzasadnienie: W obecnych zapisach chory powinien się nieco poprawić (o 2 jednostki BASDAI) i nie „wpaść” w niską aktywność (BASDAI ≤ 3), czyli nie spełnić celu leczenia, i wówczas może otrzymać leczenie w nieskończoność. Tymczasem w rekomendacjach zdefiniowano, że należy osiągnąć założony cel terapeutyczny w określonym czasie (różne cele po 3 i 6 miesiącach) i następnie go podtrzymywać. Jeśli cel nie został osiągnięty należy zamienić obecnie stosowany lek na inny anty TNF, w przyszłości prawdopodobnie także na anty IL-12/23 lub anty IL-17. (Thus, while remission is the ultimate and an ideal goal, low disease activity constitutes a useful alternative in the opinion of the task force (...). (...) a maximum of 6 months for reaching the treatment target of low disease activity or remission seems appropriate, but it is advisable to adapt therapy earlier if no significant reduction in disease activity is observed within 3 months.)

6. Usystematyzować zapisy określające czas trwania leczenia. Po uzyskaniu celu terapeutycznego należy dążyć do jego podtrzymania poprzez kontynuowanie skutecznej terapii. W chwili obecnej brak jest rekomendacji światowych przerywania leczenia po uzyskaniu celu, wręcz przeciwnie uważa się, że przerwanie leczenia lekiem biologicznym prowadzi do zaostrzenia, a tak mamy w przypadku chorych którzy osiągnęli cel leczenia (BASDAI < 3). Nie wiadomo także czy można zmniejszyć dawkę leku lub wydłużyć czas pomiędzy podaniami. (There is evidence that (...) stopping TNF-blocker therapy will lead to reactivation of AS and PsA. (...) the task force nevertheless points to the importance of maintaining the targeted therapeutic state once achieved and advises against stopping a successful therapy based on the available evidence. However, it has not yet been studied sufficiently if dose reduction or expansion of treatment intervals allows maintaining a good clinical state.). Natomiast jeśli nie uzyskano celu leczenia w określonym czasie należy lek zamienić na inny. W przypadku ewentualnego przyjęcia, z powodów ekonomicznych, koncepcji przerywania leczenia należy umożliwić choremu powrót do leczenia natychmiast po zaostrzeniu – jednak w chwili obecnej brak jest uzasadnienia w piśmiennictwie jak i rekomendacjach do takiego postępowania.
7. Rozważyć umożliwienie leczenia także chorym na ZZSK ale z dominującymi objawami ze strony stawów obwodowych lub dactylitis lub enthesitis poprzez dodatnie odpowiednich kryteriów kwalifikacji i oceny skuteczności.”

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

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

- reumatoidalne zapalenie stawów (RZS);
- osiowa spondyloartropatia, w tym:
 - zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK);
 - osiowa spondyloartropatia bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (nr-axSpA);
- łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS).

Wnioskowany produkt leczniczy jest refundowany w pierwszym z zarejestrowanych wskazań; co do pozostałych wskazań postępowania refundacyjne są obecnie w trakcie. W rozważanym przypadku populacja wnioskowana do objęcia refundacją jest węższa od wskazania rejestracyjnego leku - wskazanie zarejestrowane dotyczy leczenia dorosłych pacjentów z czynnym zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa o ciężkim nasileniu, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) lub ich nie tolerują. Wskazanie wnioskowane do objęcia refundacją jest węższe ponieważ wymaga niezadowolającej odpowiedzi na co najmniej dwa tradycyjnie stosowane niesteroidowe leki przeciwzapalne, z których każdy zastosowany był w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez chorego dawce przez co najmniej 3 miesiące w monoterapii.

Uwagi analityków Agencji do wnioskowanego programu lekowego przedstawiono w rozdziale 3.1.2.2.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją, tj. kategoria refundacyjna, przynależność do grupy limitowej, poziom odpłatności, są zgodne z zapisami ustawy refundacyjnej.

Zaproponowany przez wnioskodawcę RSS () jest łatwy do wprowadzenia w warunkach polskich. Zgodnie z deklaracją wnioskodawcy RSS ma obowiązywać „zgodnie z terminem obowiązywania Decyzji Ministra Zdrowia o objęciu refundacją i ustaleniu urzędowej ceny zbytu leku Cimzia”, co może wiązać się z problemami z rozliczaniem RSS po zakończeniu obowiązywania decyzji, których to rozliczeń należy się spodziewać w związku z opóźnionym raportowaniem danych do NFZ.

3.2. Problem zdrowotny

ICD10: M45 – Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Definicja jednostek chorobowych/stanu klinicznego

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

Do spondyloartropatii zalicza się:

- **zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK)**
- łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS)
- reaktywne zapalenie stawów
- spondyloartropatię młodzieńczą
- zapalenie stawów towarzyszące zapalnym nieswoistym chorobom jelit – chorobie Leśniowskiego-Crohna oraz wrzodziejącemu zapaleniu jelita grubego
- zespół SAPHO³
- zapalenie stawów związane z ostrym zapaleniem przedniego odcinka błony naczyniowej oka
- spondyloartropatie nieodróżnicowane.

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

Epidemiologia

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

Etiologia i patogenezę

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-B27⁴. 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

³ choroba reumatyczna, objawiająca się jako zapalenie kości i stawów towarzyszące krostkowicy dłoni i stóp lub trądzikowi. Nazwa zespołu jest akronimem nazw głównych objawów choroby (*synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis*).

⁴ Antygen HLA-B27 należy do klasy I antygenów głównego kompleksu zgodności tkankowej (MHC). Jego funkcja polega na wiązaniu peptydów powstałych w wyniku proteolizy białek w obrębie cytoplazmy komórek prezentujących antygen i prezentacji ich limfocytom T CD8+ które mają odpowiednie receptory. [Reumatologia Kliniczna 2009]

zapalnych w obrębie przyczepów ścięgniowych. 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- κ B⁵. 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 ścięgniowych o ciężkim przebiegu u chorych z antygenem HLA-B27, u których nie uzyskano poprawy po stosowaniu leków przeciwzapalnych, natomiast skuteczne okazało się leczenie środkami przeciwwirusowymi. Uważa się, że być może rolę w zaostrzeniu procesu chorobowego w przebiegu SpA u osób zakażonych HIV odgrywa zwiększona ekspozycja na zakażenia bakteryjne w obrębie dróg moczowo-płciowych, a także jelit (u homoseksualistów).

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

Obraz kliniczny

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

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

Klasyfikacja i diagnostyka

W rozpoznaniu SpA wykorzystuje się **kryteria Amora**, **kryteria diagnostyczne wg European Spondyloarthropathy Study Group (ESSG)**, Europejska Grupa Badawcza ds. Spondyloartropatii) z 1991 r. i **kryteria ASAS**. We wczesnym okresie choroby ustalenie jednoznacznego rozpoznania może stwarzać problemy, zwłaszcza gdy choroba rozpoczyna się w wieku młodzieńczym. Młodzieńczą spondyloartropatię (mSpA) – jedną z postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów – można rozpoznać wtedy, gdy choroba zaczyna się przed 16. rokiem życia. [Jeleniewicz 2011] We wczesnej diagnostyce ZZSK nie są przydatne **kryteria nowojorskie** (Tabela 6), które dla ustalenia rozpoznania wymagają występowania zmian radiologicznych.

Tabela 6. Zmodyfikowane klasyfikacyjne kryteria nowojorskie dla rozpoznania zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa [Wiland 2012]

Rozpoznanie
Kryteria kliniczne
Ból i sztywność dolnego odcinka kręgosłupa trwające dłużej niż 3 miesiące, które zmniejszają się pod wpływem ćwiczeń, ale nie pod wpływem odpoczynku.
Ograniczenie zakresu ruchów zarówno w płaszczyźnie strzałkowej, jak i czołowej.

⁵ NF- κ B (ang. *Nuclear Factor Kappa-Light-Chain-Enhancer Of Activated B Cells*) jest kompleksem białkowym działającym jako czynnik transkrypcyjny.

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

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

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

Tabela 7. Kryteria diagnostyczne seronegatywnych spondyloartropatii (kryteria proponowane przez Amora i wsp. z 1990 roku) [Wiland 2012]

L.p.	Objawy kliniczne obecne lub przebyte	Pkt
1.	Ból okolicy lędźwiowej lub piersiowej występujący w nocy i/lub sztywność poranna tych okolic.	1
2.	Asymetryczne zapalenie stawów.	2
3.	Ból pośladków (jeśli jest naprzemienny).	1(2)
4.	<i>Dactylitis</i> („kielbaskowate” zapalenie palców).	2
5.	Ból pięty lub inna lokalizacja zapalenia przyczepów ścięgniętych.	2
6.	Ostre zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej oka.	2
7.	Niegonokokowe ostre zapalenie cewki moczowej lub szyjki macicy w ciągu miesiąca przed zapaleniem stawów.	1
8.	Ostra biegunka w ciągu miesiąca przed zapaleniem stawów.	1
9.	Łuszczycza 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 8). W badaniach przekrojowych wśród 2228 chorych porównywano te dwa zestawy kryteriów klasyfikacyjnych. Wykazano w tym badaniu nieznaczną przewagę kryteriów Amora nad ESSG zarówno pod względem czułości, jak i specyficzności (91,9% vs 87,1% oraz 97,9% vs 96,4%). Kryteria ESSG oprócz warunków wstępnych nie zawierają również tzw. „dobrej odpowiedzi na NLPZ”; natomiast kryteria Amora mogą być bardziej pomocne w rozpoznawaniu SpA, gdyż są oparte na sumowaniu kryteriów. [Wiland 2012]

Tabela 8. Kryteria klasyfikacyjne ESSG dla spondyloartropatii zapalnych [Wiland 2012]

lub	Zapalny ból kręgosłupa (odcinka lędźwiowego, piersiowego lub szyjnego)*
	Zapalenie błony maziowej stawów obwodowych: asymetryczne czy dominujące przede wszystkim w kończynach dolnych*
oraz	jedno lub więcej z niżej wymienionych kryteriów:
	<ul style="list-style-type: none"> – dodatni wywiad rodzinny w kierunku 5 chorób jak w kryteriach Amora, <ul style="list-style-type: none"> – łuszczyca*, – choroba zapalna jelit*, – niegonokokowe ostre zapalenie cewki moczowej lub szyjki macicy lub biegunka w ciągu miesiąca przed zapaleniem stawów, <ul style="list-style-type: none"> – naprzemienny ból pośladków*, – zapalenie przyczepów ścięgniętych*, – 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-alfa⁶, 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 podejrzenia 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 7). 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 Spondylo Arthritis International Society*) opublikowało nowe kryteria klasyfikacyjne dla ustalenia osiowej SpA (Tabela 9). Grupę 649 chorych pochodzących 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

⁶ Inhibitory TNF-alfa 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]

danych wymaganych w tej analizie ekspert wydawał opinię, czy chory spełnia w jego przekonaniu kryteria SpA (tak lub nie) oraz na skali od 0 do 10 oceniał stopień swojej pewności, co do postawionego rozpoznania. Następnie porównywano tę ocenę z kryteriami Amora i ESSG. Kryteria SpA spełniało 391 chorych (60,2%), zaś w przypadku 258 chorych (39,8%) nie postawiono takiego rozpoznania. Stopień ufności, co do postawionego rozpoznania wynosił 6 w ponad 95% przypadków, zaś wartość 7 (w skali od 0 do 10) uzyskano w ponad 87%. Czulość i specyficzność dla wymienionych w tabeli 6 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). [Wiland 2012]

Tabela 9. Kryteria klasyfikacyjne w osiowej spondyloartropatii (u chorych z bólami krzyża \geq 3 miesięcy i początkiem choroby < 45. roku życia) [Wiland 2012]

lub	Zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych wykazane w badaniu obrazowym* + \geq 1 objaw spondyloartropatii wymienionych poniżej**
	HLA-B27 + \geq 2 objawy spondyloartropatii wymienionych poniżej**
	<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 ścięgniętych (pięty), – zapalenie błony naczyniowej oka, – „kielbaskowate” zapalenie palców, <ul style="list-style-type: none"> – łuszczyca, – choroba Crohna/wrzodzące zapalenie jelita grubego, <ul style="list-style-type: none"> – dobra odpowiedź na NLPZ, – wywiad rodzinny w kierunku spondyloartropatii, <ul style="list-style-type: none"> – 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 określanych jako osoby z tzw. przedradiologiczną SpA. Uznano, że zastosowanie tych kryteriów ułatwi prowadzenie badań randomizowanych nad skutecznością różnych leków, w tym i leków biologicznych we wczesnej fazie choroby oraz ocenę badań obserwacyjnych. Te ostatnie mogłyby przybliżyć odpowiedź na pytanie, w jakim odsetku oraz po jakim czasie może u tych chorych dojść do ewolucji w ZZSK z ewidentnymi zmianami radiologicznymi. Gdy u wielu chorych na tzw. przedradiologiczną SpA stwierdzamy już czynne zapalenie, to analogicznie tak jak to się uważa we wczesnym reumatoidalnym zapaleniu stawów, może u nich istnieć szansa na leczenie przynoszące znacznie lepsze wyniki niż w przypadku istniejących już zmian w stawach krzyżowo-biodrowych. Na zasadzie podobieństwa pojawienie się zmian radiologicznych w stawach krzyżowo-biodrowych można przyrównać do wystąpienia nadżerek w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów.

Kryteria z 2009 r. są przede wszystkim kryteriami klasyfikacyjnymi, choć mogą mieć zastosowanie również jako kryteria diagnostyczne (Tabela 9). 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

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

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

- Leki przeciwbólowe – paracetamol i słabe leki opioidowe (np. tramadol) stosuje się, gdy NLPZ są przeciwwskazane, nieskuteczne lub źle tolerowane.
- Glikokortykosteroidy stosuje się tylko miejscowo (wstrzyknięcia do stawów i tkanek okołostawowych objętych procesem zapalnym) oraz w leczeniu zmian ocznych.
- Syntetyczne leki modyfikujące przebieg choroby (LMPCh) – sulfasalazyna i metotreksat nie są skuteczne w postaci osiowej choroby. U chorych z zapaleniem stawów obwodowych można rozważyć zastosowanie sulfasalazyny, jednak należy ją odstawić, jeśli nie uzyska się poprawy w ciągu 4 miesięcy.
- Inhibitory TNF (ang. Tumor Necrosis Factor)⁷. Stosuje się etanercept, infliksymab, adalimumab, golimumab, certolizumab. Inhibitory TNF są wskazane u chorych z przewlekłym, wybitnie aktywnym procesem zapalnym, utrzymującym się pomimo leczenia konwencjonalnego. Wg ASAS powinny być spełnione następujące kryteria: utrzymująca się ≥ 4 tyg. aktywność choroby w ocenie reumatologa, wskaźnik BASDAI ≥ 4 (0-10) oraz nieskuteczność wcześniejszego leczenia przynajmniej 2 różnymi NLPZ stosowanymi pojedynczo przez łącznie 4 tyg. w maksymalnych zalecanych lub tolerowanych dawkach, chyba że są przeciwwskazane. W axSpA nie ma uzasadnienia stosowania syntetycznych LMPCh przed rozpoczęciem terapii inhibitorami TNF ani w jej trakcie.

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

Przebieg naturalny i rokowanie

Przebieg choroby występuje z remisjami (okresami złagodzenia lub całkowitego zaniku objawów) oraz okresami zaostrzeń. Pierwsza dekada choroby jest szczególnie ważna dla dalszego rokowania – często następuje wówczas upośledzenie sprawności chorych, dochodzi do zmian w stawach obwodowych i zmian radiologicznych w obrębie kręgosłupa.

Czas przeżycia chorych z ZZSK jest krótszy niż w ogólnej populacji w związku z powikłaniami – skrobiawicą, złamaniami kręgosłupa i zmianami narządowymi. 10-30% chorych rezygnuje z pracy zawodowej po 10 latach trwania choroby. Przez cały okres choroby choremu towarzyszą bóle stawów i sztywność poranna układu kostno-mięśniowego. [Szczekliak 2014, Tłustołowicz 2011]

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Dane NFZ

Tabela 10. Liczba pacjentów (unikalne niepowtarzające się numery PESEL) z rozpoznaniem wg klasyfikacji ICD-10 (głównym lub współistniejącym) M45 w podziale na płeć w latach 2012 – 2016* (z podziałem na lata).

2012		2013		2014		2015		2016*	
mężczyźni	kobiety	mężczyźni	kobiety	mężczyźni	kobiety	mężczyźni	kobiety	mężczyźni	kobiety
17 865	14 154	17 819	13 610	17 888	13 243	18 260	13 678	7 275	3 847
32 019		31 429		31 131		31 938		11 122	

* - dane za rok 2016 obejmują miesiące od stycznia do lutego [źródło: dane z BO XI na dzień 12-05-2016]

⁷ Zainicjowanie programowanej śmierci komórek (apoptozy) może odbywać się m.in. w tzw. szlaku zewnątrzopodnym, w którym kluczową rolę odgrywają interakcje pomiędzy białkami, takimi jak czynnik martwicy nowotworów-alfa (TNF-alfa). [Eder 2012]

Tabela 11. Liczba pacjentów (unikalne niepowtarzające się numery PESEL) leczonych w ramach programu lekowego „LECZENIE INHIBITORAMI TNF ALFA ŚWIADCZENIOBIORCÓW Z CIĘŻKĄ, AKTYWNA POSTACIĄ ZESZTYWNIAJĄCEGO ZAPALENIA STAWÓW KRĘGOSŁUPA (ZZSK)” w podziale na płeć w latach 2012 – 2016* (z podziałem na lata).

2012		2013		2014		2015		2016*	
mężczyźni	kobiety	mężczyźni	kobiety	mężczyźni	kobiety	mężczyźni	kobiety	mężczyźni	kobiety
912	330	1 117	389	1 333	460	1 573	551	1 254	439
1 242		1 506		1 793		2 124		1 693	

* - dane za rok 2016 obejmują miesiące od stycznia do lutego [źródło: dane z BO XI na dzień 12-05-2016]

Dane ekspertów

Tabela 12. Liczebność populacji zgodnie z opiniami ekspertów, do których Agencja zwróciła się z prośbą o stanowisko

Wskazanie			
ciężka, aktywna postać zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK)	liczba osób w Polsce	~80 000	0,2-0,35% - wszystkie przypadki ZZSK, w tym ciężka postać
	liczba nowych przypadków w ciągu roku	~2 000	15/ 100 000 (> 15 r.ż)
ciężka, aktywna postać zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) po niepowodzeniu 2x NLPZ (spełniający łącznie wszystkie kryteria kwalifikacji do załączonego programu lekowego)	liczba osób w Polsce	~30 000	-
	liczba nowych przypadków w ciągu roku	~1 000	-
	liczba lub odsetek osób, u których technologia wnioskowana byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	~80-100%	-

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W dniach 23-24 maja 2016 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych i rekomendacji organizacji, towarzystw naukowych oraz zagranicznych agencji HTA, dotyczących standardów postępowania w leczeniu ZZSK.

Przeszukano następujące źródła danych:

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

W tabeli poniżej zawarto przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych krajowych i zagranicznych do stosowania w praktyce klinicznej w leczeniu pacjentów z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK).

Tabela 13. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej w leczeniu chorych na ZZSK

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Europa	ASAS-EULAR 2010	<p>Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)</p> <ul style="list-style-type: none"> – NLPZ, w tym koksyby, zaleca się jako leki pierwszego wyboru u chorych na ZZSK, u których występuje ból i sztywność. – U chorych z utrzymującą się aktywną chorobą z objawami podmiotowymi preferuje się ciągłe leczenie NLPZ. – Stosując NLPZ należy uwzględnić ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz powikłań ze strony przewodu pokarmowego i nerek. <p>Leiki przeciwbólowe</p>

		<p>– Zastosowanie leków przeciwbólowych, takich jak paracetamol i opioidy, można rozważyć u chorych z utrzymującym się bólem, gdy zalecane powyżej leczenie okazało się nieskuteczne, jest przeciwwskazane lub źle tolerowane.</p> <p>Glikokortykosteroidy</p> <p>– Można rozważyć miejscowe wstrzyknięcia glikokortykosteroidów do miejsc objętych procesem zapalnym w układzie mięśniowo-szkieletowym.</p> <p>– Nie ma danych przemawiających za ogólnoustrojowym stosowaniem glikokortykosteroidów w osiowej postaci choroby.</p> <p>Leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby (LMPCh)</p> <p>– Nie ma danych potwierdzających skuteczność przeciwreumatycznych LMPCh, w tym sulfasalazyny i metotreksatu, w leczeniu osiowej postaci choroby.</p> <p>– U chorych z zapaleniem stawów obwodowych można rozważyć zastosowanie sulfasalazyny.</p> <p>Leczenie inhibitorami TNF</p> <p>– Leczenie inhibitorami TNF należy zastosować u chorych z dużą aktywnością choroby utrzymującą się pomimo konwencjonalnego leczenia zgodnie z zaleceniami ASAS.</p> <p>– Nie ma danych uzasadniających konieczność stosowania LMPCh przed inhibitorami TNF lub równocześnie z nimi u chorych na osiową postać choroby.</p> <p>– Nie ma danych potwierdzających różnice w skuteczności poszczególnych inhibitorów TNF w leczeniu objawów osiowych, stawowych i dotyczących przyczepów ścięgniętych, natomiast w przypadku NZJ należy uwzględnić różnice w skuteczności wobec objawów ze strony przewodu pokarmowego.</p> <p>– Zamiana jednego inhibitora TNF na inny może być korzystna, zwłaszcza u chorych, u których wystąpiła wtórna nieskuteczność.</p> <p>– Nie ma danych uzasadniających stosowanie w ZZSK innych leków biologicznych niż inhibitory TNF.</p> <p>http://ard.bmj.com/content/70/6/896.full.pdf+html</p>
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.
Stany Zjednoczone	ACR 2015	<p>American College of Rheumatology rekomenduje stosowanie leków z grupy inhibitorów TNF-alfa u chorych z aktywną spondyloartropatią osiową pomimo stosowania leków z grupy NLPZ (PICO 6, na podstawie dowodów o umiarkowanej jakości, 80% zgodności przy głosowaniu). Decyzja o podjęciu leczenia biologicznego powinna być poprzedzona rozmową z pacjentem o relacji korzyści do ryzyka takiego leczenia, z uwzględnieniem działań niepożądanych, które mogą mieć różne znaczenie i wagę dla poszczególnych pacjentów. Z niepowodzeniem leczenia z zastosowaniem NLPZ uważa się brak odpowiedzi na co najmniej 2 różne leki z tej grupy w przeciągu miesiąca, lub odpowiedź częściową na co najmniej 2 różne leki z tej grupy w przeciągu 2 miesięcy. Brakuje dowodów odnośnie lepszej skuteczności lub mniejszej toksyczności leczenia z zastosowaniem któregoś z inhibitorów TNF-alfa, dlatego nie zdecydowano się na zarekomendowanie konkretnego leku z tej grupy do zastosowania w pierwszej kolejności.</p> <p>http://www.rheumatology.org/Portals/0/Files/Recommendations%20for%20the%20Treatment%20of%20Ankylosing%20Spondylitis.pdf</p>
Wielka Brytania	NICE 2016	<p>Aktualnie NICE przygotowuje rekomendację (łączącą dokumenty TA143¹ i TA233²), dotyczącą stosowania adalimumabu, certolizumabu pegol, etanerceptu, golimumabu i inflixymabu w zesztywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa oraz w spondyloartropatii osiowej bez zmian radiologicznych. Wydany został dokument Final appraisal determination (pozytywnie odnoszący się do stosowania wskazanych leków w omawianych wskazaniach), ale w dalszym ciągu toczy się procedura odwoławcza i dokument nie jest jeszcze ostateczny.</p> <p>https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-tag355/documents</p>
	NHSC 2011	<p>NHSC rekomenduje certolizumab pegol jako drugą lub trzecią linię leczenia ZZSK po niepowodzeniu lub nietolerancji co najmniej jednej linii leczenia z zastosowaniem NLPZ.</p> <p>http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/ShowRecord.asp?LinkFrom=OAI&ID=32011001649</p>
	BSR 2005	<p>Zgodnie z rekomendacją British Society for Rheumatology z 2005 r. dotyczącą stosowania inhibitorów TNF-alfa u dorosłych chorych z ZZSK leczenie inhibitorami TNF-alfa może być właściwe, jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> choroba spełnia zmodyfikowane kryteria nowojorskie; ZZSK jest aktywne: BASDAI ≥ 4 punkty oraz ból kręgosłupa wg skali VAS (ostatni tydzień) ≥ 4 cm, oba warunki potwierdzone w odstępie co najmniej 4 tygodni bez zmian w leczeniu; niepowodzenie leczenia konwencjonalnego z pomocą 2 lub więcej NLPZ przyjmowanych kolejno w maksymalnych dawkach przez 4 tygodnie. <p>Leczenie należy przerwać, jeżeli pojawiają się działania niepożądane, lub jeżeli po 3 miesiącach terapii nie uzyskuje się odpowiedzi na leczenie (wg określonych kryteriów).</p> <p>Aktualizacja rekomendacji jest oczekiwana w 2016 r.</p> <p>http://rheumatology.oxfordjournals.org/content/44/7/939.full.pdf+html</p>
Kanada	CRA/SPARCC 2014	Według wytycznych Canadian Rheumatology Association inhibitory TNF-alfa są skuteczne w leczeniu osiowej spondyloartropatii. Powołując się na metaanalizę wyników z lat 2005-2009 potwierdzono wysoką skuteczność inhibitorów TNF-alfa oraz ich porównywalną skuteczność w leczeniu ZZSK.

Hiszpania	ESPOGUIA 2010	<p>Zgodnie z zaleceniami ESPOGUIA (Spanish Society of Rheumatology) z 2010 r. pierwszą linię leczenia ZZSK powinny stanowić NLPZ. Jednak 25% pacjentów nie odpowiada na leczenie NLPZ (aby stwierdzić oporność, pacjent musi wcześniej być leczony minimum 2 różnymi lekami z tej grupy przez 3 miesiące). Jeżeli NLPZ są przeciwwskazane, istnieje możliwość podawania paracetamolu lub opiatów. Inhibitory COX-2 są alternatywą, jeżeli leczenie NLPZ jest niewskazane, należy jednak wziąć pod uwagę ich niepewny profil bezpieczeństwa.</p> <p>Dostawowe lub okołostawowe iniekcje glikokortykosteroidów (GKS) mogą być traktowane jako leczenie dodatkowe u wybranych pacjentów. Stosowanie glikokortykosteroidów systemowo jest zalecane tylko w wyjątkowych sytuacjach np. w poważnym stanie zapalnym.</p> <p>Spośród leków modyfikujących przebieg choroby (LMPCh) w obwodowej postaci ZZSK zalecana jest sulfasalazyna. Stosowanie innych LMPCh (metotreksat, leflunomid, azatiopryna, cyklofosfamid, sole złota) powinno być indywidualnie oceniane u pacjentów opornych na inne metody leczenia o udowodnionej skuteczności.</p> <p>Terapia biologiczna (inhibitory TNF-alfa) jest rekomendowana u pacjentów nieodpowiadających na leczenie NLPZ (minimum 2 różne leki z tej grupy podawane przez 3 miesiące i BASDAI \geq 4), LMPCh i miejscowe podawanie glikokortykosteroidów. Ponieważ nie ma wystarczających dowodów naukowych potwierdzających większą skuteczność kliniczną któregośkolwiek z dostępnych anty-TNF, wybór terapii należy do lekarza. Zastosowanie infliksymabu, adalimumabu i etanerceptu jest rekomendowane u pacjentów z osiową postacią choroby.</p> <p>W indywidualnych przypadkach, nieodpowiadających na zastosowane metody leczenia można rozważyć zastosowanie talidomidu, pamidronatu, jeśli rozpoczęcie leczenia anty-TNF nie jest wskazane.</p> <p>Leczenie należy zmienić jeżeli po 3-4 miesiącach terapii nie uzyskuje się odpowiedzi na leczenie.</p> <p>Radiosynowektomię i leczenie chirurgiczne należy rozważyć u pacjentów z ciężkimi objawami ZZSK i/lub wynikającą z choroby niepełnosprawnością, którzy nie odpowiadają na zastosowane leczenie farmakologiczne.</p>
Francja	SFR 2014	<p>Leczenie farmakologiczne standardowe</p> <ul style="list-style-type: none"> – NLPZ zaleca się jako leki pierwszego wyboru u chorych na spondyloartropatie (o ile nie ma przeciwwskazań) – w przypadku przeciwwskazań do stosowania NLPZ można rozważyć stosowanie glikokortykosteroidów (GKS) – u chorych z zapaleniem stawów obwodowych, którzy nie odpowiadają na leczenie NLPZ i GKS można rozważyć zastosowanie LMPCh <p>Leczenie biologiczne</p> <ul style="list-style-type: none"> – Leczenie inhibitorami TNF należy zastosować u chorych z axSpA po niepowodzeniu leczenia standardowego i u których BASDAI \geq 4 lub ASDAS \geq 2.1. <p>http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24412120</p>
Polska	KK (Zespół Konsultanta Krajowego z dziedziny Reumatologii) 2008	<p>Leczenie farmakologiczne standardowe</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Lekami pierwszego rzutu w terapii ZZSK są niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ). U chorych ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia pow kłań ze strony przewodu pokarmowego należy podawać nieselektywne NLPZ wraz z lekami blokującymi pompę protonową lub zastosować selektywny inhibitor COX-2 (koksyby). U niektórych chorych w celu zmniejszenia bólu, gdy NLPZ są nieskuteczne, przeciwwskazane lub źle tolerowane, do rozważenia pozostaje zastosowanie leków analgetycznych, takich jak paracetamol czy tramadol. 2. Glikokortykosteroidy (GKS) powinny być stosowane miejscowo w ostrym zapaleniu tęczówki lub dostawowo w przypadku znacznego zapalenia w jednym lub dwóch stawach obwodowych, a także w okolicy bolesnych przyczepów więzadeł (entezopatii). Nie ma dowodów na skuteczność GKS w postaci doustnej lub pozajelitowej w zahamowaniu postępu zmian w kręgosłupie, a ich przewlekłe stosowanie może przyspieszyć rozwój zmian osteoporotycznych w kręgosłupie. 3. Leki modyfikujące przebieg choroby działają w bardzo ograniczonym zakresie. Dotychczas wykazano jedynie skuteczność sulfasalazyny u chorych na ZZSK z zajęciem stawów obwodowych. Nie ma udowodnionej skuteczności podawania metotreksatu (MTX), choć dotychczasowe próby kliniczne dotyczyły jego podawania w małych dawkach i obejmowały nieliczne grupy chorych. <p>Leczenie zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa blokerami TNF-alfa (leczenie biologiczne)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Do leczenia biologicznego kwalifikują się chorzy: <ul style="list-style-type: none"> • z ustalonym rozpoznaniem ZZSK wg zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich, • u których leczenie objawów chorobowych wynikających z zajęcia kręgosłupa lub stawów obwodowych, lub przyczepów ścięgniastych nie przyniosło rezultatów, • z utrzymującą się dużą aktywnością choroby i ryzykiem rozwoju jej ciężkiej postaci. <p>Przed zakwalifikowaniem pacjenta do leczenia biologicznego należy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wykazać nieskuteczność leczenia objawów zajęcia kręgosłupa lub stawów obwodowych, lub przyczepów ścięgniastych. <p>– Leczenie objawowe polega na podawaniu przez przynajmniej 3 mies. co najmniej dwóch (nie</p>

		<p>podawanych w tym samym czasie) NLPZ w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez chorego dawce.</p> <ul style="list-style-type: none"> – W przypadku objawów ze strony kręgosłupa nie jest wymagane stosowanie leków modyfikujących przed decyzją o rozpoczęciu podawania blokerów TNF-alfa. – Gdy pojawia się zapalenie stawów obwodowych, należy wykazać nieskuteczność leczniczą co najmniej dwóch dostawowych iniekcji glikokortykosteroidów (przy zajęciu kilku stawów obwodowych). – Jeżeli zajęte są stawy obwodowe, przy braku przeciwwskazań i dobrej tolerancji leku, należy najpierw zastosować sulfasalazynę w dawce do 3 g/dobę przez 4 mies. – We współistnieniu zmian w przyczepach ścięgniastych należy wykazać nieskuteczność przynajmniej 2 miejscowych iniekcji glikokortykosteroidów (o ile nie ma przeciwwskazań do takiego leczenia), z uwzględnieniem możliwości powikłania w postaci zerwania przyczepu ścięgna Achillesa. <ul style="list-style-type: none"> • Wykazać, iż utrzymuje się aktywne zapalenie w zakresie kręgosłupa. Powinny być wtedy spełnione przynajmniej dwa z trzech kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> – wartość BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) ≥ 4, – ból kręgosłupa na wizualnej skali 10 cm większy niż 4, – stężenie CRP we krwi >10 mg/l. <p>Powyższe warunki powinny wystąpić w ciągu 12 tyg. przy dwóch okresach przy stabilnym leczeniu.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wykazać w badaniu lekarskim utrzymujące się ograniczenie ruchomości kręgosłupa w co najmniej dwóch kolejnych badaniach w odstępie miesięcznym, <p>w przynajmniej jednym z poniższych testów:</p> <ul style="list-style-type: none"> – nieprawidłowym teście Schobera, – rozszerzalności klatki piersiowej, – odległości potylicy-ściana. <ul style="list-style-type: none"> • Przed rozpoczęciem leczenia należy u chorego określić stan funkcjonalny (wskaźnik BASFI; <i>Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index</i>) oraz dokonać wyliczenia wskaźnika BASMI (<i>Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index</i>) na podstawie pięciu klinicznych pomiarów: rotacji odcinka szyjnego, pomiaru odstępów tragus-ściana, zgięcia bocznego lędźwiowego, zmodyfikowanego testu Schobera oraz odległości międzykostkowej. <p>Leczenie inhibitorami TNF-alfa jest szczególnie wskazane gdy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • choroba zaczęła się przed 16. rokiem życia, • występują powikłania narządowe, w tym wtórna amyloidoza potwierdzona badaniem biopsyjnym tkanki tłuszczowej, • występuje zajęcie narządu wzroku z częstymi zaostrzeniami, • stwierdza się zapalenie stawu biodrowego.
--	--	---

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

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

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

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac nad niniejszym opracowaniem wystąpiono z prośbą o opinię do 6 ekspertów klinicznych i jednego towarzystwa. Do dnia zakończenia prac nad opracowaniem otrzymano opinię od 5 z nich (trzech ekspertów nie zostało dopuszczonych do dalszych prac ze względu na konflikt interesów).

Przedstawione w tabeli poniżej opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 14. Przegląd interwencji stosowanych w leczeniu chorych na ZZSK w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych

Ekspert	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	„Inhibitory TNF (adalimumab, etanercept, infl ksymb, golimumab). Łącznie leczonych jest około 3000 chorych (co stanowi ~2%).”	„NLPZ, sulfasalazyna, inhibitory TNF (adalimumab, etanercept, golimumab, infl ksymb).”
Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	„Wnioskowana technologia rozszerza możliwości terapeutyczne, nie zastępując technologii dotychczas stosowanych. Jednocześnie podnosi możliwość skuteczności terapii i osiągnięcie celu leczenia w przypadku nieskuteczności stosowanych dotychczas technologii.”	„Będzie uzupełnieniem dotychczas podawanych inhibitorów TNF, a nie zastąpi, gdyż reakcja na dany lek jest bardzo indywidualna.”
Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	„Brak dokładnych danych. Koszty wymienionych wszystkich technologii powinny być porównywalne.”	„Nie znam.”
Technologia medyczna uważana za najszybszą w danym wskazaniu	„Wszystkie stosowane aktualnie technologie są porównywalnie skuteczne. Nie ma badań porównawczych „head to head” (Rekomendacje EULAR, ASAS).”	„Wszystkie inhibitory TNF są podobnie skuteczne, choć niekiedy powinny być niektóre z nich preferowane w zależności od takich czynników jak współistnienie uveitis, choroby Crohna czy zagrożenia infekcją swoistą. Nie było badań „head to head”.”
Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce	„Żadna z wymienionych technologii nie jest rekomendowana. Wszystkie są porównywalnie skuteczne.”	„U wszystkich chorych należy wdrożyć właściwą terapię przynajmniej dwoma lekami z grupy NLPZ w ciągu 4 tygodni w maksymalnie rekomendowanej dawce o ile nie są przeciwwskazane i w postaci osiowej nie jest wymagane wcześniejsze podawanie leków modyfikujących; jeśli choroba jest wtedy nadaktywna przez okres dłuższy niż 4 tygodnie (BASDAI > 4; i jest pozytywna opinia eksperta) wtedy należy włączyć inhibitory TNF.”

[Źródło: stanowiska ekspertów]

3.5. Refundowane technologie medyczne

Szczegółowe dane przedstawia tabela 41 w rozdziale 14. *Załączniki* niniejszej AWA.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 15. Komparatory wskazane w AKL Wnioskodawcy

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
adalimumab	„Wyboru komparatorów dokonano w oparciu zidentyfikowane i wcześniej opisane wytyczne kliniczne oraz rekomendacje agencji oceny technologii medycznych. Rada Konsultacyjna AOTM, zgodnie ze stanowiskiem nr 14/04/2009 z dnia 16 lutego 2009 r. w sprawie finansowania etanerceptu, infliksymbu i adalimumabu w leczeniu zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa rekomenduje finansowanie ze środków publicznych etanerceptu, infliksymbu i adalimumabu w leczeniu zeszywniającego	Wybór zasadny. Inhibitory TNF-alfa: adalimumab, etanercept, golimumab i infliksymb są zarejestrowane w rozważanym wskazaniu i refundowane w ramach programu lekowego „Leczenie inhibitorami TNF-alfa
infliksymb		

etanercept	zapalenia stawów kręgosłupa, w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia. W argumentacji Rady Konsultacyjnej dostępne dowody naukowe wskazują, że efektywność kliniczna mierzona specyficznymi dla choroby kwestionariuszami oraz profil bezpieczeństwa adalimumabu, etanerceptu i infliksymabu nie różnią się. Pacjenci chorujący na zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK) słabo bądź w ogóle nie reagują na leki modyfikujące przebieg choroby, stąd inhibitory TNF-alfa praktycznie stanowią terapię drugiego rzutu w tym schorzeniu i wskazane jest finansowanie ich ze środków publicznych. Stanowisko to jest spójne z obowiązującymi wytycznymi praktyki klinicznej, które wskazują na konieczność zastosowania leczenia biologicznego w przypadku aktywnej postaci ZZSK mimo stosowania leczenia konwencjonalnego.	świadczenioborców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK (ICD-10 M 45)", a ich stosowanie stanowi aktualną praktykę kliniczną w Polsce (zgodnie z opiniami ekspertów, danymi literaturowymi oraz danymi NFZ).
golimumab	Leczenie pacjentów z ZZSK inhibitorami TNF-alfa jest obecnie realizowane w Polsce w ramach programu lekowego B.36. „Leczenie inhibitorami TNF alfa świadczenioborców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M45).”	

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

Tabela 16. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	- dorośli pacjenci (wiek \geq 18 lat) z rozpoznaniem wg kryteriów nowojorskich	- pacjenci niespełniający kryteriów nowojorskich dla rozpoznania ZZSK; - pacjenci poniżej 18. roku życia.	Populacja włączana do przeglądu systematycznego wnioskodawcy jest szersza niż wnioskowana, tj. określona treścią uzgodnionego programu lekowego „Leczenie inhibitorami TNF ALFA świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M45)”, zwłaszcza w zakresie stopnia zaawansowania choroby oraz wymaganej programem konieczności wcześniejszego przyjmowania co najmniej dwóch tradycyjnie stosowanych niesteroidowych leków przeciwzapalnych, z których każdy zastosowany był w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez chorego dawce przez co najmniej 3 miesiące w monoterapii.
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)	-
Komparatory	- adalimumab, - golimumab, - etanercept, - infl ksymbab, - placebo (komparator na potrzeby porównania pośredniego).	- częstość dawkowania lub dawka niezgodna z obowiązującym programem lekowym lub ChPL	-
Punkty końcowe	- 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, - jakość życia, - bezpieczeństwo leczenia (częstość zdarzeń niepożądanych)	-	-

Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> - prospektywne, kontrolowane (otwarte lub z pojedynczą, bądź podwójnie ślepią próbą) badania kliniczne z randomizacją, - horyzont czasowy obserwacji nie mógł być krótszy niż 12 tygodni w przypadku certolizumabu pegol, adalimumabu, etanerceptu i golimumabu oraz 6 tygodni w przypadku infliksymabu ze względu na zdefiniowany w charakterystykach produktów leczniczych czas potrzebny do uzyskania odpowiedzi na leczenie. 	<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 w przypadku certolizumabu pegol, adalimumabu, etanerceptu i golimumabu oraz <6 tygodni w przypadku infliksymabu 	
Stan publikacji	-	- badania nieopublikowane w formie pełnego tekstu, dostępne jedynie jako abstrakt konferencyjny	-
Inne kryteria	Ocenie poddano jedynie prace opublikowane w językach: angielskim, polskim, francuskim i niemieckim.		-

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

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

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

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

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

W procesie wyszukiwania wykorzystano również z:

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

W trakcie przeszukiwania nie stosowano filtrów językowych oraz nie ograniczono przedziału czasowego. Data ostatniej aktualizacji przeszukiwania baz danych: 24.09.2015 r. Użyto prawidłowych słów kluczowych i operatorów Boole'a.

W toku przeszukiwania baz danych 1 392 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania. Następnie po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy oraz po eliminacji powtórzeń, 87 pełnych tekstów zostało poddanych szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia. Spośród tych prac do analizy włączono 59 opracowań pierwotnych, które dotyczyły 17 kontrolowanych badań klinicznych z randomizacją.

Do analizy włączono też 2 opracowania wtórne oceniające zastosowanie certolizumabu pegol w leczeniu zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, które:

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

W celu weryfikacji przedstawionych przez wnioskodawcę wyników przeglądu, w dniach 31.05-01.06.2016 r., w AOTMiT przeprowadzono wyszukiwanie aktualizujące i kontrolne. Zidentyfikowano jedną dodatkową publikację Corbett 2016 spełniającą kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wnioskodawcy, opublikowaną po złożeniu wniosku refundacyjnego. Jest to opracowania wtórne oceniające skuteczność i użyteczność kosztową stosowania inhibitorów TNF-alfa u chorych na ZZSK oraz nr-axSpA.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania baz danych do analizy klinicznej włączono 59 opracowań pierwotnych, dotyczących 17 kontrolowanych badań klinicznych z randomizacją, a mianowicie:

- 1 RCT (4 publikacje) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo certolizumabu pegol (badanie RAPID-axSpA),
- 3 RCT (12 publikacji) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo golimumabu (badanie GO-RAISE, Bao 2014, Tam 2014),
- 4 RCT (17 publikacji) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo adalimumabu (badania ATLAS, M03-606, Huang 2013, Hu 2012),
- 6 RCT (15 publikacji) oceniających skuteczność i bezpieczeństwo etanerceptu (badania van der Heijde 2006, Calin 2004, Davis 2003, Gorman 2002, Barkham 2010, SPINE),
- 3 RCT (11 publikacji) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo infliksymabu (badania ASSERT, Braun 2002, Marzo-Ortega 2005).

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

Tak zdefiniowana populacja badana jest szersza niż wnioskowana, gdyż zgodnie z wnioskowanym programem lekowym wymaga się aktywnej i ciężkiej postaci choroby, która musi być udokumentowana dwukrotnie w odstępie przynajmniej 12 tygodni, przy niezadawalającej odpowiedzi na co najmniej 2 tradycyjnie stosowane niesteroidowe leki przeciwzapalne, z których każdy zastosowany był w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez chorego dawce przez co najmniej 3 miesiące w monoterapii. Aby wykazać, że odpowiedź na tradycyjnie stosowane leki jest niezadawalająca, należy udokumentować nieskuteczność leczenia objawów zajęcia kręgosłupa lub stawów obwodowych, lub przyczepów ścięgniastych.

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

W najliczniejszym badaniu dla golimumabu – GO-RAISE - uczestniczyło 356 pacjentów z rozpoznaniem ZZSK wg kryteriów nowojorskich oraz chorobą aktywną, przy niewystarczającej odpowiedzi na leczenie LMPCh lub NLPZ (pacjenci leczeni z zastosowaniem NLPZ musieli stosować terapię ciągłą najwyższą tolerowaną dawką przez przynajmniej 3 miesiące, chyba że nie byli w stanie przyjąć pełnego 3-miesięcznego cyklu leczenia ze względu na nietolerancję, toksyczność lub przeciwwskazania). W najmniej licznym badaniu Tam 2014 (N=41) uczestniczyli chorzy najbardziej zbliżeni do populacji wnioskowanej – z rozpoznaniem ZZSK wg kryteriów nowojorskich i aktywną chorobą, pomimo zastosowania co najmniej ≥ 2 NLPZ stosowanych przez okres 3 miesiące, niepowodzenia leczenia steroidami lub niepowodzenia leczenia sulfasalazyną u pacjentów z dominującym zajęciem stawów obwodowych. W badaniach Bao 2014 (N=213) również uczestniczyli chorzy z ZZSK rozpoznany wg kryteriów nowojorskich i z chorobą aktywną, ale nie określono wymogów odnośnie wcześniejszego leczenia z użyciem NLPZ (wiadomo tylko, że pacjenci nie mogli wcześniej przyjmować leczenia biologicznego i mogli kontynuować przyjmowanie stałych dawek metotreksatu, sulfasalazyny lub hydroksychlorochiny w trakcie trwania badania).

Średni wiek pacjentów przyjmujących golimumab 50 mg wynosił pomiędzy 30 a 38 lat, najmłodszy pacjent uczestniczył w badaniu Tam 2014. W badaniach w zdecydowanej większości uczestniczyli mężczyźni. Chorzy uczestniczący w badaniach w momencie ich rozpoczęcia przyjmowali już leczenie inne niż biologiczne. W badaniu GO-RAISE w grupie golimumabu 50 mg pacjenci przyjmowali przede wszystkim leki

z grupy NLPZ (89,9%, w grupie placebo 92,3%), następnie sulfasalazynę (23,9%, w grupie placebo 30,8%) lub metotreksat (21%, w grupie placebo 19,2%), oraz kortykosteroidy (18,8%, w grupie placebo 16,7%) i hydroksychlorochinę (1,4%, w grupie placebo 2,6%). Również w badaniu Bao 2014 pacjenci głównie przyjmowali leki z grupy NLPZ (66,7% w grupie golimumabu 50 mg oraz 72,4% w grupie placebo), następnie sulfasalazynę (odpowiednio 53,7% oraz 53,3 %), metotreksat (19,4% oraz 21,9%) i kortykosteroidy (4,6% oraz 4,8%). Większość pacjentów w badaniu Tam 2014 przyjmowała leki z grupy NLPZ (85% w grupie golimumabu i 100% w grupie placebo), następnie sulfasalazynę (20% i 19%), metotreksat (15% i 14%) oraz prednizolon (5% i 0%).

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

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

W badaniach dla infliksymabu (ASSERT, Braun 2002, Marzo-Ortega 2005) uczestniczyło od 42 (Marzo-Ortega 2005) do 279 pacjentów (ASSERT). Byli to pacjenci w zbliżonym wieku, w większości mężczyźni. Badanie Marzo-Ortega 2005 (aktywna postać choroby, rozumiana jako ból pleców ≥ 3 cm wg VAS oraz CRP > 10 mg/l) nieco odbiega kryteriami kwalifikacji od dwóch pozostałych badań (BASDAI ≥ 4 oraz ból kręgosłupa w skali VAS ≥ 4). Dozwolone było kontynuowanie dodatkowej terapii NLPZ, ale już nie LMPCh (w badaniach ASSERT oraz Braun 2002). Dane na temat odsetka pacjentów przyjmujących dodatkową terapię dostępne są tylko dla badania Marzo-Ortega 2005 (89% pacjentów w grupie interwencji [infliksymab+metotreksat] oraz 86% w grupie kontrolnej [placebo+metotreksat] przyjmowało NLPZ, kortykosteroidy odpowiednio 18% i 25%, a LMPCh 36% i 21%).

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

Tabela 17. Opis badań włączonych do analizy klinicznej wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja
Certolizumab pegol		
RAPID-axSpA <u>Źródło finansowania:</u> UCB Pharma	Rodzaj badania: międzynarodowe, randomizowane badanie kliniczne III fazy przeprowadzone w układzie grup równoległych, kontrolowane placebo; Opis metody randomizacji: randomizacja 1:1:1, przeprowadzona za pomocą interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej (IXRS); Zasłepienie: tak, podwójne; Opis utraty chorych z badania: CZP 200 mg: 6 pacjentów przerwało badanie (zdarzenia niepożądane (2), wycofanie zgody (2), utrata z obserwacji (2)); CZP 400 mg: 9	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥ 18 lat, • przewlekły ból placów ≥ 3 miesięcy, • spełnienie kryteriów ASAS dla axSpA, • aktywna postać choroby, rozumiana jako BASDAI ≥ 4 oraz ból kręgosłupa ≥ 4 w skali NRS, • poziom CRP $\geq 7,9$ mg/L i/lub zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych w obrazie MRI zgodnie z definicją ASAS/OMERACT, • nieadekwatna odpowiedź lub nietolerancja ≥ 1 NLPZ stosowanego w najwyższej tolerowanej dawce

	<p>pacjentów przerwało badanie (zdarzenia niepożądane (3), brak skuteczności (3), naruszenie protokołu (1), wycofanie zgody (1), utrata z obserwacji (1)); PLC: 12 pacjentów przerwało badanie (zdarzenia niepożądane (2), brak skuteczności (2), naruszenie protokołu (6), wycofanie zgody (1), utrata z obserwacji (1));</p> <p>Skala Jadad: 3/5;</p> <p>Klasyfikacja AOTM: IIa;</p> <p>Wieloośrodkowe, liczba ośrodków: Tak, 83 ośrodki badawcze w Europie, Ameryce Północnej i Ameryce Łacińskiej;</p> <p>Okres leczenia: 24 tygodnie;</p> <p>Typ analizy: ITT (skuteczność), mITT – pacjenci, którzy przyjęli przynajmniej 1 dawkę leku, ≤ 70 dni po ostatniej dawce (bezpieczeństwo);</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i>.</p> <p>Interwencje: CZP (certolizumab pegol) w dawce 200 mg podskórnie co 2 tygodnie (Q2W); vs.</p> <p>CZP (certolizumab pegol) w dawce 400 mg podskórnie co 4 tygodnie (Q4W); vs.</p> <p>PLC (placebo);</p> <p>Wszyscy pacjenci leczeni certolizumabem pegol rozpoczęli leczenie od dawki początkowej (loading dose) 400 mg w tygodniu 0, 2, 4, po czym lek podawano w ustalonych schematach (jak wyżej).</p> <p>Pacjenci z grupy placebo, którzy nie osiągnęli 20% poprawy wg ASAS w 14 oraz 16 tygodniu leczenia byli obowiązkowo randomizowani do aktywnego leczenia. Na skutek tej zasady (mandatory escape) 27 pacjentów zrandomizowano do CZP 200 mg Q2W, a 29 pacjentów do CZP 400 mg Q4W; pacjenci ci przyjmowali dawkę początkową 400 mg CZP w tygodniu 16, 18 i 20.</p>	<p>podczas ≥ 30 dni ciągłej terapii lub nieadekwatna odpowiedź lub nietolerancja ≥ 2 NLPZ stosowanych każdy w ciągu ≥ 2 tygodni.</p> <p>Zgodnie z protokołem badania ≤ 40% pacjentów mogło stosować inhibitor TNF alfa > 3 miesięcy przed rozpoczęciem badania (> 28 dni w przypadku etanerceptu) jeżeli zakończenie leczenia nastąpiło z przyczyn innych niż nieskuteczność terapii.</p> <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przewlekła lub nawracająca infekcja w wywiadzie, • ciężka lub zagrażająca życiu infekcja < 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania, • aktywna choroba lub wysokie ryzyko gruźlicy, zapalenie wątroby typu B/C, HIV, • pacjenci wcześniej przyjmujący CZP lub > 2 leki biologiczne (> 1 inhibitor TNF alfa) lub u których stwierdzono nieskuteczność leczenia po zastosowaniu inhibitora TNF alfa, • całkowite zeszywnienie kręgosłupa. <p>Liczebność grup (ITT): N= 325 (w tym ZZSK=178, nr-axSpA=147) n= 111 (CZP 200 mg) n= 107 (CZP 400 mg) n= 107 (PLC)</p>
Golimumab		
<p>GO-RAISE</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Centocor Research and Development, Inc. oraz the Schering-Plough Research Institute, Inc.</p>	<p>Rodzaj badania: międzynarodowe, randomizowane badanie kliniczne III fazy przeprowadzone w układzie grup równoległych, kontrolowane placebo;</p> <p>Opis metody randomizacji: randomizacja 1.8:1.8:1, przeprowadzona za pomocą interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej (IVRS);</p> <p>Zaślepienie: tak, podwójne;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: Golimumab 50 mg: 10 pacjentów przerwało badanie (zdarzenia niepożądane (4), brak skuteczności (1), utrata z obserwacji (2), inne (3)); golimumab 100 mg: 6 pacjentów przerwało badanie (zdarzenia niepożądane (4), inne (2)); PLC: 2 pacjentów przerwało badanie (zdarzenia niepożądane (1), brak skuteczności (1));</p> <p>Skala Jadad: 5/5;</p> <p>Klasyfikacja AOTM: IIa;</p> <p>Wieloośrodkowe, liczba ośrodków: Tak, 57 ośrodków badawczych w Stanach Zjednoczonych, Kanadzie, Europie i Azji;</p> <p>Okres leczenia: 24 tygodnie;</p> <p>Typ analizy: ITT;</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i>.</p> <p>Interwencje: Golimumab w dawce 50 mg podskórnie co 4 tygodnie; vs.</p> <p>Golimumab w dawce 100 mg podskórnie co 4 tygodnie;</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • rozpoznanie ZZSK wg kryteriów nowojorskich przez ≥ 3 miesiące od podania pierwszej dawki leku, • BASDAI ≥ 4, • ból kręgosłupa ≥ 4 na wizualnej skali analogowej, • niewystarczająca odpowiedź na leczenie LMPCh lub NLPZ (pacjenci leczeni z zastosowaniem NLPZ musieli stosować terapię ciągłą najwyższą tolerowaną dawką przez przynajmniej 3 miesiące, chyba że nie byli w stanie przyjąć pełnego 3 miesięcznego cyklu leczenia ze względu na nietolerancję, toksyczność lub przeciwwskazania); <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zmiany na zdjęciu radiologicznym klatki piersiowej w przebiegu 3 miesięcy przed rozpoczęciem badania, • w przypadku stwierdzenia nieaktywnej gruźlicy konieczne było rozpoczęcia leczenia przed lub równoległe z rozpoczęciem leczenia w programie, • aktywna gruźlica, nieaktywna gruźlica lub pozytywny wynik skórnej próby tuberkulinowej przed screeniowaniem lub niedawny kontakt z osobą z aktywną gruźlicą, • całkowite zeszywnienie stawów kręgosłupa lub inna zapalna choroba reumatyczna, • ciężka infekcja < 2 miesięcy przed randomizacją, • nawracająca infekcja < 6 miesięcy przed screeniowaniem, • zapalenie wątroby, HIV, transplantacja organu, nowotwór, stwardnienie rozsiane lub zastoinowa niewydolność serca.

	<p>vs. PLC (placebo);</p> <p>Pacjenci, którzy nie osiągnęli 20% poprawy wg ASAS w 16 tygodniu terapii zmieniali leczenie (early escape): pacjenci z grupy placebo otrzymywali golimumab w dawce 50 mg (41 pacjentów), pacjentom z grupy golimumabu 50 mg zwiększano dawkę do 100 mg (25 pacjentów), a pacjenci z grupy golimumabu 100 mg kontynuowali leczenie w tej samej dawce.</p>	<p><u>Liczebność grup (ITT):</u> N= 356 n= 138 (golimumab 50 mg) n= 140 (golimumab 100 mg) n= 78 (PLC)</p>
<p>Bao 2014</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Janssen Research & Development. LLC.</p>	<p>Rodzaj badania: randomizowane badanie kliniczne III fazy przeprowadzone w układzie grup równoległych, kontrolowane placebo;</p> <p>Opis metody randomizacji: randomizacja 1:1, przeprowadzona metodą blokową ze stratyfikacją wg lokalizacji ośrodka i wyjściowego poziomu CRP pacjentów (≥ 15 mg/l lub < 15 mg/l);</p> <p>Zaslepienie: tak, podwójne;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: Golimumab 50 mg: 6 pacjentów przerwało przyjmowanie leku (wycofanie zgody (3), zdarzenia niepożądane (1), utrata z obserwacji (1), naruszenie protokołu (1)); PLC a następnie golimumab 50 mg: 4 pacjentów przerwało przyjmowanie leku (wycofanie zgody (3), zdarzenia niepożądane (1));</p> <p>Skala Jadad: 4/5;</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IIa;</p> <p>Wieloośrodkowe, liczba ośrodków: tak, ośrodki w Chinach;</p> <p>Okres leczenia: 24 tygodnie;</p> <p>Typ analizy: ITT;</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: b.d.;</p> <p>Interwencje: Golimumab w dawce 50 mg podskórnie co 4 tygodnie; vs. PLC (placebo);</p> <p>Pacjenci, którzy nie osiągnęli 20% poprawy odnośnie bólu kręgosłupa oraz sztywności porannej w 16 tygodniu terapii zmieniali leczenie (early escape): pacjenci z grupy placebo otrzymywali golimumab w dawce 50 mg (61 pacjentów); od 24 tygodnia wszyscy pacjenci, którzy do tego czasu przyjmowali placebo przechodzili na golimumab 50 mg (crossover, 44 pacjentów).</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat, rozpoznanie ZZSK wg zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich przez ≥ 3 miesiące; BASDAI ≥ 4 oraz ból pleców w skali VAS ≥ 4. <p>Pacjenci mogli kontynuować przyjmowanie stałych dawek metotreksatu, sulfasalazyny lub hydroksychlorochiny w trakcie trwania badania.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wcześniejsze przyjmowanie leków biologicznych z grupy inhibitorów TNF-alfa, całkowite zeszywnienie kręgosłupa, niespełnienie predefiniowanych kryteriów odnośnie wyników badań dotyczących gruźlicy. <p><u>Liczebność grup (ITT):</u> N= 213 n= 108 (golimumab 50 mg) n= 105 (PLC)</p>
<p>Tam 2014</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Janssen Pharmaceutical</p>	<p>Rodzaj badania: randomizowane badanie kliniczne III fazy przeprowadzone w układzie grup równoległych, kontrolowane placebo;</p> <p>Opis metody randomizacji: randomizacja 1:1, według listy wygenerowanej komputerowo;</p> <p>Zaslepienie: tak, podwójne;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: Golimumab 50 mg: 1 pacjent przerwał przyjmowanie leku ponieważ został utracony z obserwacji; ; PLC: 1 pacjent przerwał badanie z powodu ciężkich zdarzeń niepożądanych;</p> <p>Skala Jadad: 4/5;</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IIa;</p> <p>Wieloośrodkowe, liczba ośrodków: nie; przeprowadzone w Chinach;</p> <p>Okres leczenia: 12 tygodni;</p> <p>Typ analizy: ITT;</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: b.d.;</p> <p>Interwencje: Golimumab w dawce 50 mg podskórnie raz na miesiąc; vs. PLC (placebo);</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci spełniający kryteria zastosowania leczenia biologicznego z użyciem inhibitorów TNF-alfa według wytycznych ASAS; rozpoznanie ZZSK wg zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich przez ≥ 3 miesiące; BASDAI ≥ 4 oraz ból pleców w skali VAS ≥ 4; niewystarczająca odpowiedź na co najmniej ≥ 2 NLPZ stosowane przez okres 3 miesięcy, niepowodzenie leczenia steroidami lub niepowodzenie leczenia sulfasalazyną u pacjentów z dominującym zajęciem stawów obwodowych. <p>Pacjenci mogli kontynuować przyjmowanie metotreksatu, sulfasalazyny, kortykosteroidów (prednizolon ≤ 10 mg/dzień) oraz leków z grupy NLPZ. Kwalifikowali się również pacjenci stosujący leki hipotensyjne, w tym inhibitory konwertazy angiotensyny oraz statyny, pod warunkiem przyjmowania stałych dawek leków.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> całkowite zeszywnienie kręgosłupa lub inne zapalne choroby reumatologiczne; przeciwwskazania do leczenia golimumabem; ciąża lub karmienie, a także kobiety w wieku

	<p>Pacjenci, którzy nie osiągnęli 20% poprawy wg kryteriów ASAS w 6 miesiącu leczenia mogli rozpocząć przyjmowanie golimumabu 50 mg zamiast placebo.</p>	<p>rozdrczym nieskłonne do stosowania skutecznych metod antykoncepcji;</p> <ul style="list-style-type: none"> • aktywna choroba sercowo-naczyniowa. <p><u>Liczebność grup (ITT):</u> N= 41 n= 20 (golimumab 50 mg) n= 21 (PLC)</p>
Adalimumab		
<p>ATLAS</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Abbott Laboratories</p>	<p>Rodzaj badania: międzynarodowe, randomizowane badanie kliniczne III fazy przeprowadzone w układzie grup równoległych, kontrolowane placebo;</p> <p>Opis metody randomizacji: randomizacja 2:1;</p> <p>Zaślepienie: tak, podwójne;</p> <p>Opis utraty chorych z badania:* Adalimumab: 13 pacjentów przerwało badanie (zdarzenia niepożądane (5), wycofanie zgody (5), utrata z obserwacji (2), inne (4)); PLC: 6 pacjentów przerwało badanie (zdarzenia niepożądane (2), wycofanie zgody (1), utrata z obserwacji (1), inne (4));</p> <p>Skala Jadad: 4/5;</p> <p>Klasyfikacja AOTM: IIa;</p> <p>Wieloośrodkowe, liczba ośrodków: Tak, 43 ośrodki badawcze w Stanach Zjednoczonych i Europie</p> <p>Okres leczenia: 24 tygodnie;</p> <p>Typ analizy: mITT (pacjenci, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę leku);</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i>.</p> <p>Interwencje: ADA (adalimumab) w dawce 40 mg podskórnie co tydzień; vs. PLC (placebo);</p> <p>Pacjenci, którzy nie osiągnęli 20% poprawy wg ASAS w 12, 16 lub 20 tygodniu terapii mogli zmienić leczenie (early escape) na adalimumab w dawce 40 mg.</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥ 18 lat, • rozpoznanie ZZSK wg kryteriów nowojorskich, • aktywna postać choroby, rozumiana jako spełnienie co najmniej 2 z 3 następujących kryteriów: BASDAI ≥ 4, ból kręgosłupa ≥ 4 w skali VAS, poranna sztywność ≥ 1h; • niewystarczająca odpowiedź lub nietolerancja na leczenie ≥ 1 NLPZ/LMPCh. <p>Dozwolone było kontynuowanie leczenia następującymi substancjami, jeżeli dawkowanie pozostawało stałe w przeciągu 4 tygodni przed wizytą początkową: sulfasalazyna (≤ 3 gm/dzień), metotreksat (≤ 25 mg/tydzień, hydroksychlorochina (≤ 400 mg/dzień), prednizon lub jego ekwiwalent (≤ 10 mg/dzień), NLPZ.</p> <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • łuszczyca, zapalenie błony naczyniowej oka, nieswoiste zapalenia jelit, reaktywne zapalenie stawów, • wcześniejsze przyjmowanie anty-TNFalfa, cyklosporyny, azatiopryny, LMPCh (w przypadku substancji lub dawki innych niż wskazane wyżej), • przyjęcie w czasie 4 tyg. przed włączeniem do badania kortykosteroidów w iniekcji dostawowej, • aktywna gruźlica, a w przypadku gruźlicy nieaktywnej brak historii leczenia lub nierozpoczęcie leczenia przed przyjęciem leku w badaniu, • niedawna infekcja wymagająca leczenia antybiotykowego, zapalenie wątroby, HIV, stwardnienie rozsiane lub inna choroba demielinizacyjna, poważne zaburzenia kardiologiczne, funkcji nerek, neurologiczne, psychiatryczne, endokrynologiczne, metaboliczne lub funkcjonowania wątroby, nowotwór lub choroba limfoproliferacyjna, inne niż nieprzerzutowy rak płaskonabłonkowy lub podstawnokomórkowy i/lub śródnabłonkowy szyjki macicy (in situ). <p>Pacjenci z całkowitym zeszczywnieniem stawów kręgosłupa nie mogli stanowić więcej niż 10% uczestników badania.</p> <p><u>Liczebność grup (ITT):</u> N= 315 n= 208 (ADA) n= 107 (PLC)</p>
<p>M03-606</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Abbott Laboratories</p>	<p>Rodzaj badania: randomizowane badanie kliniczne III fazy przeprowadzone w układzie grup równoległych, kontrolowane placebo;</p> <p>Opis metody randomizacji: randomizacja 1:1;</p> <p>Zaślepienie: tak, podwójne;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: 2 pacjentów z grupy PLC przerwało badanie z powodu braku skuteczności;</p> <p>Skala Jadad: 2/5;</p> <p>Klasyfikacja AOTM: IIa;</p> <p>Wieloośrodkowe, liczba ośrodków: tak, 11 ośrodków w Kanadzie;</p> <p>Okres leczenia: 24 tygodnie;</p> <p>Typ analizy: ITT (wszyscy pacjenci, u których wykonano początkowe badanie MRI);</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i>.</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥ 18 lat, • rozpoznanie ZZSK wg kryteriów nowojorskich, • aktywna postać choroby, rozumiana jako spełnienie 2 z 3 następujących kryteriów: BASDAI ≥ 4, ból kręgosłupa ≥ 40, poranna sztywność ≥ 1h; • niewystarczająca odpowiedź lub nietolerancja na leczenie ≥ 1 NLPZ/LMPCh (metotreksat, sulfasalazyna). <p>Dozwolone było kontynuowanie leczenia następującymi substancjami, jeżeli dawkowanie pozostawało stałe w przeciągu 4 tygodni przed wizytą początkową: sulfasalazyna (≤ 3 gm/dzień), metotreksat (≤ 25 mg/tydzień, hydroksychlorochina (≤ 400 mg/dzień), prednizon lub jego ekwiwalent (≤ 10 mg/dzień), NLPZ.</p>

	<p>Interwencje: ADA (adalimumab) w dawce 40 mg podskórnie co tydzień; vs. PLC (placebo);</p> <p>Pacjenci, którzy nie osiągnęli 20% poprawy wg ASAS w 12, 16 lub 20 tygodniu terapii mogli zmienić leczenie (early escape) na adalimumab w dawce 40 mg.</p>	<p>Liczebność grup (ITT): N= 82 n= 38 (ADA) n= 44 (PLC)</p>
<p>Huang 2013</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> AbbVie</p>	<p>Rodzaj badania: randomizowane badanie kliniczne III fazy przeprowadzone w układzie grup równoległych, kontrolowane placebo;</p> <p>Opis metody randomizacji: randomizacja 2:1, przeprowadzona za pomocą interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej lub za pośrednictwem komputera z dostępem do internetu;</p> <p>Zaslepienie: tak, podwójne;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: Adalimumab: 8 pacjentów przerwało badanie (zdarzenia niepożądane (7), wycofanie zgody (1)); PLC: 4 pacjentów przerwało badanie (utrata z obserwacji (3), słaby compliance (1));</p> <p>Skala Jadad: 3/5;</p> <p>Klasyfikacja AOTM: IIa;</p> <p>Wieloośrodkowe, liczba ośrodków: tak, 9 ośrodków w Chinach;</p> <p>Okres leczenia: 12 tygodni;</p> <p>Typ analizy: mITT (pacjenci, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę leku);</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i>.</p> <p>Interwencje: ADA (adalimumab) w dawce 40 mg podskórnie co tydzień; vs. PLC (placebo)</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat i ≤ 65 lat, rozpoznanie ZZSK wg kryteriów nowojorskich, aktywna postać choroby, rozumiana jako spełnienie ≥ 2 z następujących kryteriów: BASDAI ≥ 4, ból kręgosłupa ≥ 4 cm w skali VAS, poranna sztywność ≥ 1h, niewystarczająca odpowiedź lub nietolerancja na leczenie ≥ 1 NLPZ. <p>Dozwolone było kontynuowanie leczenia następującymi substancjami, jeżeli nie następowała zmiana dawki: sulfasalazyna (≤ 3 g/dzień), metotreksat (≤ 25 mg/tydzień, prednizon (≤ 10 mg/dzień), NLPZ, leki przeciwbólowe.</p> <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> aktywna gruźlica, a w przypadku gruźlicy nieaktywnej brak zakończonego lub wdrożonego leczenia, całkowite zeszczywnienie stawów kręgosłupa, łuszczyca, zapalenie błony naczyniowej oka, nieswoiste zapalenia jelit, lub inne objawy pozastawowe, leczenie chirurgiczne dotyczące stawów lub kręgosłupa w przeciągu ostatnich 2 miesięcy, przyjęcie w czasie 28 dni przed włączeniem do badania kortykosteroidu w iniekcji dostawowej lub dokręgosłupowej, HIV, zapalenie wątroby typu B/C, niedawna infekcja oraz przewlekłe/nawracające infekcje, listerioza, histoplazmoza, zespół niedoboru odporności, zastoinowa niewydolność serca, choroba demielinizacyjna centralnego układu nerwowego, udar naczyniowy mózgu, choroba nowotworowa (poza nieprzerzutowym rakiem skóry innym niż czerniak oraz rak szyjki macicy in situ), wcześniejsze przyjmowanie anty-TNFalfa, natalizumabu, efalizumabu lub leków stosowanych w tradycyjnej medycynie chińskiej w przeciągu 28 dni przed rozpoczęciem badania. <p>Liczebność grup (ITT): N= 344 n= 229 (ADA) n= 115 (PLC)</p>
<p>Hu 2012</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> b.d.</p>	<p>Rodzaj badania: randomizowane badanie kliniczne III fazy przeprowadzone w układzie grup równoległych, kontrolowane placebo;</p> <p>Opis metody randomizacji: randomizacja 1:1;</p> <p>Zaslepienie: tak, podwójne;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: b.d.;</p> <p>Skala Jadad: 2/5;</p> <p>Klasyfikacja AOTM: IIa;</p> <p>Wieloośrodkowe, liczba ośrodków: nie, 1 ośrodek w Chinach</p> <p>Okres leczenia: 12 tygodni;</p> <p>Typ analizy: b.d.;</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: <i>b.d.</i></p> <p>Interwencje: ADA (adalimumab) w dawce 40 mg podskórnie co tydzień; vs. PLC (placebo)</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat i ≤ 65 lat, rozpoznanie ZZSK wg kryteriów nowojorskich, aktywna postać choroby, rozumiana jako spełnienie co najmniej 2 z 3 następujących kryteriów: BASDAI ≥ 4, ból kręgosłupa ≥ 40 w skali VAS, poranna sztywność ≥ 1h, niewystarczająca odpowiedź lub nietolerancja na leczenie ≥ 1 NLPZ. <p>Dozwolone było kontynuowanie leczenia następującymi substancjami, jeżeli dawkowanie pozostawało stałe w przeciągu 4 tygodni przed początkiem badania: sulfasalazyna (≤ 3 gm/dzień), metotreksat (≤ 25 mg/tydzień, prednizon lub jego ekwiwalent (≤ 10 mg/dzień), NLPZ.</p> <p>Liczebność grup (ITT): N= 46 n= 26 (ADA)</p>

		n= 20 (PLC)
Etanercept		
<p>van der Heijde 2006</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Wyeth Pharmaceuticals</p>	<p>Rodzaj badania: międzynarodowe, randomizowane badanie kliniczne III fazy przeprowadzone w układzie grup równoległych, kontrolowane placebo;</p> <p>Opis metody randomizacji: randomizacja 3:3:1;</p> <p>Zaślepienie: tak, podwójne;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: ETA 50 mg: 14 pacjentów przerwało badanie (zdarzenia niepożądane (6), brak skuteczności (2), naruszenie protokołu (5), prośba pacjenta (1)); ETA 25 mg: 14 pacjentów przerwało badanie (zdarzenia niepożądane (8), brak skuteczności (3), naruszenie protokołu (2), prośba pacjenta (1)); PLC: 7 pacjentów przerwało badanie (brak skuteczności (3), naruszenie protokołu (1), prośba pacjenta (2), inne (1));</p> <p>Skala Jadad: 3/5;</p> <p>Klasyfikacja AOTM: IIa;</p> <p>Wieloośrodkowe, liczba ośrodków: tak, 38 ośrodków w Europie, w tym w Polsce;</p> <p>Okres leczenia: 12 tygodni;</p> <p>Typ analizy: mITT (pacjenci, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę leku);</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: <i>non-inferiority</i> (etanercept w dawce 50 mg raz w tygodniu jest nie gorszy niż etanercept w dawce 25 mg dwa razy w tygodniu).</p> <p>Interwencje: ETA (etanercept) w dawce 50 mg podskórnie raz na tydzień; vs. ETA (etanercept) w dawce 25 mg podskórnie dwa razy w tygodniu; vs. PLC (placebo)</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat i ≤ 70 lat, rozpoznanie ZZSK wg kryteriów nowojorskich, aktywna postać choroby rozumiana jako poranna sztywność oceniona na ≥ 30 w skali VAS oraz spełnienie ≥ 2 z następujących kryteriów: ocena pacjenta aktywności choroby (patient's global assessment of disease activity, PTGA) wg VAS ≥ 30, ból nocny i całkowity wg VAS ≥ 30, BASFI ≥ 30. <p>Dozwolone było kontynuowanie leczenia LMPCh (hydroksychlorochina, sulfasalazyna, metotreksat) jeżeli dawkowanie pozostawało stałe w przebiegu 4 tygodni przed randomizacją oraz NLPZ lub doustnymi kortykosteroidami jeżeli dawkowanie pozostawało stałe w przebiegu 2 tygodni przed randomizacją.</p> <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci przyjmujący ETA/inny anty-TNFalfa, inne leki biologiczne lub LMPCh (inne niż hydroksychlorochina, sulfasalazyna lub metotreksat) później niż 4 tygodnie przed rozpoczęciem badania, całkowite zeszywnienie stawów kręgosłupa, niekontrolowane nadciśnienie, dławica piersiowa, zastoinowa niewydolność serca, ciężka choroba płuc, nowotwór, choroba demielinizacyjna centralnego układu nerwowego, poważna infekcja. <p>Liczebność grup (ITT): N= 356 n= 155 (ETA 50 mg) n= 150 (ETA 25 mg) n= 51 (PLC)</p>
<p>Calin 2004</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Wyeth Research</p>	<p>Rodzaj badania: międzynarodowe, randomizowane badanie kliniczne III fazy przeprowadzone w układzie grup równoległych, kontrolowane placebo;</p> <p>Opis metody randomizacji: randomizacja 1:1;</p> <p>Zaślepienie: tak, podwójne;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: 2 pacjentów z grupy ETA przerwało badanie z powodu: niespełnienia kryteriów włączenia (1), wycofania zgody (1);</p> <p>Skala Jadad: 4/5;</p> <p>Klasyfikacja AOTM: IIa;</p> <p>Wieloośrodkowe, liczba ośrodków: tak, 14 ośrodków w Europie</p> <p>Okres leczenia: 12 tygodni;</p> <p>Typ analizy: ITT;</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i>.</p> <p>Interwencje: ETA (etanercept) w dawce 25 mg podskórnie dwa razy w tygodniu; vs. PLC (placebo);</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat i ≤ 70 lat, rozpoznanie ZZSK wg kryteriów nowojorskich, aktywna postać choroby rozumiana jako średnia ocena zapalenia kręgosłupa w skali VAS ≥ 30 oraz wynik ≥ 30 w co najmniej 2 z 3 pozostałych domen (ból pleców, ocena pacjenta aktywności choroby, funkcjonowanie fizyczne). <p>Dozwolone było kontynuowanie leczenia LMPCh (hydroksychlorochina, sulfasalazyna, metotreksat) jeżeli dawkowanie pozostawało stałe w przebiegu 4 tygodni przed randomizacją oraz NLPZ jeżeli dawkowanie pozostawało stałe w przebiegu 2 tygodni przed randomizacją.</p> <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> całkowite zeszywnienie stawów kręgosłupa, pacjenci przyjmujący ETA/inny anty-TNF alfa, LMPCh (inne niż hydroksychlorochina, sulfasalazyna lub metotreksat) później niż 4 tygodnie przed rozpoczęciem badania, >1 NLPZ, prednizon w dawce > 10 mg dziennie, NLPZ lub prednizon w zmienionej dawce w przebiegu 2 tygodni przed rozpoczęciem badania. <p>Liczebność grup (ITT): N= 84 n= 45 (ETA) n= 39 (PLC)</p>

<p>Davis 2003</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> ImmuneX Corporation/Amgen Inc.</p>	<p>Rodzaj badania: międzynarodowe, randomizowane badanie kliniczne III fazy przeprowadzone w układzie grup równoległych, kontrolowane placebo;</p> <p>Opis metody randomizacji: randomizacja blokowa 1:1;</p> <p>Zaślepienie: tak, podwójne;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: ETA: 12 pacjentów przerwało badanie (zdarzenia niepożądane (7), brak skuteczności (3), utrata z obserwacji (2)); PLC: 19 pacjentów przerwało badanie (zdarzenia niepożądane (1), brak skuteczności (13), wycofanie zgody (2), utrata z obserwacji (1), decyzja lekarza (2));</p> <p>Skala Jadad: 5/5;</p> <p>Klasyfikacja AOTM: IIa;</p> <p>Wieloośrodkowe, liczba ośrodków: tak, 28 ośrodków w Stanach Zjednoczonych i Europie;</p> <p>Okres leczenia: 24 tygodnie;</p> <p>Typ analizy: mITT (pacjenci, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę leku);</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i>.</p> <p>Interwencje: ETA (etanercept) w dawce 25 mg podskórnie dwa razy w tygodniu; vs. PLC (placebo)</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat i ≤ 70 lat, rozpoznanie ZZSK wg kryteriów nowojorskich, aktywna postać choroby rozumiana jako poranna sztywność oceniona na ≥ 30 mm w skali VAS oraz wynik ≥ 30 w co najmniej 2 z pozostałych domen: ocena pacjenta aktywności choroby (patient's global assessment of disease activity, PTGA) ból kręgosłupa i BASFI. <p>Dozwolone było kontynuowanie leczenia hydroksychlorochiną, sulfasalazyną, lub metotreksatem jeżeli dawkowanie pozostawało stałe. Dopuszczalne było też przyjmowanie NLPZ oraz prednizonu w dawce do 10 mg/dzień, jeżeli dawkowanie pozostawało stabilne przez 2 tygodnie przed oceną początkową. Leki przeciwbólowe, jak kodeina czy tramadol, mogły być stosowane w standardowych dawkach.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> całkowite zeszywnienie stawów kręgosłupa, wcześniejsze przyjmowanie anty-TNF alfa lub w przebiegu 4 tygodni przed oceną początkową LMPCH innych niż hydroksychlorochina, sulfasalazyna lub metotreksat, poważna infekcja, związana z hospitalizacją lub dożylnym przyjmowaniem antybiotyków w przebiegu 4 tygodni przed screeningiem, ciąża. <p><u>Liczebność grup (ITT):</u> N= 277 n= 138 (ETA) n= 139 (PLC)</p>
<p>Gorman 2002</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases oraz ImmuneX</p>	<p>Rodzaj badania: randomizowane badanie kliniczne III fazy przeprowadzone w układzie grup równoległych, kontrolowane placebo;</p> <p>Opis metody randomizacji: randomizacja 1:1;</p> <p>Zaślepienie: tak, podwójne;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: ETA: 1 pacjent przerwał badanie (względny osobiste (1)); PLC: 2 pacjentów przerwało badanie (brak skuteczności (2));</p> <p>Skala Jadad: 3/5;</p> <p>Klasyfikacja AOTM: IIa;</p> <p>Wieloośrodkowe, liczba ośrodków: ośrodki w Kalifornii (brak szczegółowych danych)</p> <p>Okres leczenia: 4 miesiące;</p> <p>Typ analizy: ITT;</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i>.</p> <p>Interwencje: ETA (etanercept) w dawce 25 mg podskórnie dwa razy w tygodniu; vs. PLC (placebo)</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat, rozpoznanie ZZSK wg kryteriów nowojorskich, aktywna postać choroby rozumiana jako ból kręgosłupa (nasilający się po spoczynku i ustępujący pod wpływem ćwiczeń), poranna sztywność trwająca co najmniej 45 min. oraz co najmniej umiarkowana aktywność choroby w ocenie pacjenta oraz lekarza. <p>Dozwolone było kontynuowanie leczenia NLPZ, doustnymi kortykosteroidami (≤ 10 mg/dzień), wstrzyknięciami złota (≤ 50 mg/miesiąc), metotreksatem (≤ 20 mg/tydzień) lub sulfasalazyną (≤ 3 g/dzień) jeżeli dawkowanie pozostawało stałe co najmniej 4 tygodnie przed randomizacją oraz w trakcie badania.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> całkowite zeszywnienie stawów kręgosłupa, nawracające infekcje, nowotwór, poważne zaburzenia czynności wątroby, nerek, hematologiczne lub neurologiczne. <p><u>Liczebność grup (ITT):</u> N= 40 n= 20 (ETA) n= 20 (PLC)</p>
<p>Barkham 2010</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Wyeth Pharmaceuticals</p>	<p>Rodzaj badania: randomizowane badanie kliniczne III fazy przeprowadzone w układzie grup równoległych, kontrolowane placebo;</p> <p>Opis metody randomizacji: randomizacja 1:1;</p> <p>Zaślepienie: tak, podwójne;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: b.d.</p> <p>Skala Jadad: 2/5;</p> <p>Klasyfikacja AOTM: IIa;</p> <p>Wieloośrodkowe, liczba ośrodków: nie, 1 ośrodek w Leeds, UK;</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> rozpoznanie ZZSK wg kryteriów nowojorskich, aktywna postać choroby, rozumiana jako spełnienie ≥ 2 z 3 następujących kryteriów: BASDAI ≥ 40, ból kręgosłupa ≥ 40 w skali VAS, poranna sztywność ≥ 45 min., pacjenci pracujący, ale charakteryzujący się niestabilnością zawodową (AS-WIS > 10). <p>Dozwolone było kontynuowanie leczenia NLPZ oraz metotreksatem lub sulfasalazyną jeżeli dawkowanie pozostawało stałe.</p>

	<p>Okres leczenia: 12 tygodni; Typ analizy: ITT; Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i>. Interwencje: ETA (etanercept) w dawce 25 mg podskórnie dwa razy w tygodniu; vs. PLC (placebo)</p>	<p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • przebyta lub aktywna gruźlica, • zastoinowa niewydolność serca, • przyjmowanie gl kokortykosteroidów w miesiącu poprzedzającym lub LMPCh innych niż sulfasalazyna lub metotreksat. <p><u>Liczebność grup (ITT):</u> N= 40 n= 20 (ETA) n= 20 (PLC)</p>
<p>SPINE</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Wyeth Pharmaceuticals</p>	<p>Rodzaj badania: międzynarodowe, randomizowane badanie kliniczne III fazy przeprowadzone w układzie grup równoległych, kontrolowane placebo; Opis metody randomizacji: randomizacja 1:1; Zaślepienie: tak, podwójne; Opis utraty chorych z badania: ETA: 1 pacjent przerwał badanie (nowotwór płuca (1)); PLC: 4 pacjentów przerwało badanie (brak skuteczności (2), wycofanie zgody (1), utrata z obserwacji (1)); Skala Jadad: 4/5; Klasyfikacja AOTM: IIa; Wieloośrodkowe, liczba ośrodków: tak, 21 ośrodków w Europie; Okres leczenia: 12 tygodni; Typ analizy: mITT (pacjenci, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę leku); Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i>. Interwencje: ETA (etanercept) w dawce 50 mg podskórnie raz w tygodniu; vs. PLC (placebo)</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥ 18 lat i ≤ 70 lat, • rozpoznanie ZZSK wg kryteriów nowojorskich, • aktywna postać choroby rozumiana jako spełnienie co najmniej 1 z 3 następujących kryteriów: 1) 2 międzykręgowe mostki kostne i/lub zespolenie kręgosłupa na odcinku lędźwiowym, 2) 3 międzykręgowe mostki kostne i/lub zespolenie kręgosłupa na odcinku piersiowym, 3) 2 międzykręgowe mostki kostne i/lub zespolenie kręgosłupa na odcinku szyjnym. <p>Dozwolone były leki przeciwbólowe oraz kontynuowanie leczenia NLPZ oraz LMPCh jeżeli dawkowanie pozostawało stałe.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wcześniejsze przyjmowanie anty-TNF alfa, NLPZ, jeżeli ich dawka zmieniła się w przebiegu 2 tygodni przed oceną początkową lub LMPCh, jak sulfasalazyna lub metotreksat, jeżeli ich dawka zmieniła się w przebiegu 4 tygodni przed oceną początkową, • poważna choroba współtowarzysząca (jak nowotwór lub poważna infekcja) i/lub abnormalne wyniki badań laboratoryjnych. <p><u>Liczebność grup (ITT):</u> N= 82 n= 39 (ETA) n= 43 (PLC)</p>
Infliksymab		
<p>ASSERT</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Centocor Research and Development, Inc.</p>	<p>Rodzaj badania: międzynarodowe, randomizowane badanie kliniczne III fazy przeprowadzone w układzie grup równoległych, kontrolowane placebo; Opis metody randomizacji: randomizacja 3:8, metodą <i>adaptive treatment allocation</i>; Zaślepienie: tak, podwójne; Opis utraty chorych z badania: INF: 4 pacjentów przerwało badanie (zdarzenia niepożądane (2), brak skuteczności (1), naruszenie protokołu (1)); PLC: 2 pacjentów przerwało badanie (zdarzenia niepożądane (1), wycofanie zgody (1)); Skala Jadad: 4/5; Klasyfikacja AOTM: IIa; Wieloośrodkowe, liczba ośrodków: tak, 33 ośrodki w USA, Kanadzie i Europie; Okres leczenia: 24 tygodnie; Typ analizy: ITT; Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i>. INF (infliksymab) w dawce 5 mg/kg w infuzji dożylniej w tygodniu 0., 2., 6., 12. i 18. vs. PLC (placebo)</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • rozpoznanie ZZSK wg kryteriów nowojorskich od co najmniej 3 miesięcy, • BASDAI ≥ 4 oraz ból kręgosłupa w skali VAS ≥ 4; <p>Dozwolone było przyjmowanie NLPZ, paracetamolu oraz tramadolu w trakcie trwania badania.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • przyjmowanie sulfasalazyny albo metotreksatu w przebiegu 2 tygodni przed rozpoczęciem badania, innych LMPCh w przebiegu 6 miesięcy, systemowych kortykosteroidów w przebiegu miesiąca, leków cytotoksycznych w przebiegu 12 miesięcy, anty-TNF alfa innego niż infliksymab w przebiegu 3 miesięcy lub infl ksymbabu w dowolnym czasie przed rozpoczęciem badania. • zmiany na zdjęciu radiologicznym klatki piersiowej z ostatnich 3 miesięcy, • aktywna lub nieaktywna gruźlica lub kontakt z osobą chorą na gruźlicę; • całkowite zeszczywnienie stawów kręgosłupa; • choroba reumatyczna, fibromialgia, poważna infekcja w przebiegu ostatnich 2 miesięcy, zakażenie oportunistyczne w przebiegu ostatnich 6 miesięcy, zapalenie wątroby, HIV, transplantacja organu, nowotwór, stwardnienie rozsiane lub zastoinowa niewydolność serca.

		<p><u>Liczebność grup (ITT):</u> N= 279 n= 201 (INF) n= 78 (PLC)</p>
<p>Braun 2002</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> German Ministry of Research oraz Essex Pharma</p>	<p>Rodzaj badania: randomizowane badanie kliniczne III fazy przeprowadzone w układzie grup równoległych, kontrolowane placebo; Opis metody randomizacji: randomizacja blokowa 1:1, przeprowadzona za pomocą komputerowej listy liczb losowych; Zaślepienie: b.d. Opis utraty chorych z badania: jeden pacjent z grupy infliksymabu nie spełnił kryteriów radiograficznych; Skala Jadad: 3/5; Klasyfikacja AOTM: IIa; Wieloośrodkowe, liczba ośrodków: tak, brak szczegółowych danych; Okres leczenia: 12 tygodni; Typ analizy: ITT; Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i>. INF (infliksymab) w dawce 5 mg/kg w infuzji dożylniej vs. PLC (placebo)</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> rozpoznanie ZZSK wg kryteriów nowojorskich, aktywna postać choroby rozumiana jako BASDAI ≥ 4 oraz ból kręgosłupa ≥ 4 wg VAS. <p>Dozwolone było dalsze przyjmowanie NLPZ, bez możliwości zwiększania dawki (dawka mogła być zmniejszana).</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> gruźlica w przebiegu ostatnich 3 lat, specyficzne zmiany w radiogramie klatki piersiowej, poważna infekcja w przebiegu ostatnich 2 miesięcy, choroba nowotworowa lub limfoproliferacyjna w przebiegu ostatnich 5 lat, poważne zaburzenia czynności wątroby lub nerek, zaburzenia hematologiczne, żołądkowo-jelitowe, endokrynologiczne, oddechowe, sercowe, neurologiczne, dysfunkcje mózgu, przyjmowanie LMPCh lub doustnych kortykosteroidów. <p><u>Liczebność grup (ITT):</u> N= 70 n= 35 (INF) n= 35 (PLC)</p>
<p>Marzo-Ortega 2005</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Schering-Plough</p>	<p>Rodzaj badania: randomizowane badanie kliniczne III fazy przeprowadzone w układzie grup równoległych, kontrolowane placebo; Opis metody randomizacji: randomizacja 2:1; lista została wygenerowana przez statystyka; Zaślepienie: tak, podwójne; Opis utraty chorych z badania: INF + MTX: 2 pacjentów przerwało badanie (decyzja pacjenta (1), względy osobiste (1)); PLC + MTX: 5 pacjentów przerwało badanie (brak skuteczności (4), non-compliance (1)); Skala Jadad: 4/5; Klasyfikacja AOTM: IIa; Wieloośrodkowe, liczba ośrodków: nie; 1 ośrodek w Yorkshire, UK; Okres leczenia: 30 tygodni; Typ analizy: mITT (pacjenci z kompletem danych klinicznych); Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i>. Interwencje: INF (infliksymab) w dawce 5 mg/kg w infuzji dożylniej w tygodniu 0., 2., 6., 14. oraz 22. + MTX (metotreksat) vs. PLC (placebo) + MTX (metotreksat)</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat, rozpoznanie ZZSK wg kryteriów nowojorskich, aktywna postać choroby, rozumiana jako ból pleców ≥ 3 cm wg VAS oraz CRP > 10 mg/l. <p>Dozwolone było dalszy przyjmowanie NLPZ i/lub doustnych kortykosteroidów jeżeli dawkowanie pozostawało niezmienione. Przyjmowanie LMPCh należało wstrzymać na 4 tygodnie przed wizytą początkową. Zabronione było dostawowe lub domięśniowe przyjmowanie kortykosteroidów przez cały czas trwania badania.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> gruźlica w historii choroby, aktywna infekcja, choroba demielinizacyjna, nowotworowa lub limfoproliferacyjna, niekontrolowana choroba współtowarzysząca w opinii badacza, ciąża lub karmienie piersią; przyjmowanie INF w przebiegu 3 miesięcy przed rozpoczęciem badania. <p><u>Liczebność grup (ITT):</u> N= 42 n= 28 (INF) n= 14 (PLC)</p>

ITT – typ analizy zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ang. Intention-To-Treat); ACA – analiza dostępnych przypadków (ang. Available Case Analysis)

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

Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy została opisana w Aneksie 4 i kolejne AKL wnioskodawcy.

Tabela 18. Zestawienie punktów końcowych ocenionych w badaniach zakwalifikowanych do analizy klinicznej

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
Certolizumab pegol		
RAPID-axSpA <u>Źródło finansowania:</u> UCB Pharma	<ul style="list-style-type: none"> odpowieź na leczenie wg ASAS w 12. tygodniu badania definiowana jako poprawa o $\geq 20\%$ i o ≥ 1 jednostkę na numerycznej skali NRS (0-10) w ≥ 3 następujących aspektów: Patient's Global Assessment of Disease Activity (PTGADA), ocena bólu, funkcjonowanie wg BASFI, zapalenie rozumiane jako pytanie 5 i 6 w skali BASDAI, oraz brak pogorszenia (pogorszenie o $\geq 20\%$ lub o 1 na skali NRS). 	<ul style="list-style-type: none"> ASAS20 w 24. tygodniu, zmiana w stosunku do wartości początkowej wyniku w skali BASFI, BASDAI oraz BASMI w tygodniu 12. i 24., ASAS40 (poprawa w domenach ASAS o $\geq 40\%$ bez pogorszenia), ASAS5/6 (poprawa o $\geq 20\%$ w 5 z 6 domen ASAS, w tym w CRP i ruchomości kręgosłupa), częściowa remisja ASAS (≤ 2 NRS we wszystkich 4 domenach), BASDAI50.
Golimumab		
GO-RAISE <u>Źródło finansowania:</u> Centocor Research and Development, Inc. oraz the Schering-Plough Research Institute, Inc.	<ul style="list-style-type: none"> co najmniej 20% poprawa wg ASAS w 14. tygodniu badania. 	<ul style="list-style-type: none"> ASAS40, częściowa remisja wg ASAS, 20% poprawa w 5 z 6 domen ASAS (ASAS5/6), BASDAI, ból pleców wg VAS, ból nocny wg VAS, całkowita ocena aktywności choroby wg pacjenta, poziom CRP, BASFI, BASMI, ruchomość klatki piersiowej, jakość życia (SF-36), zakłócenia snu (JSEQ).
Bao 2014 <u>Źródło finansowania:</u> Janssen Research & Development. LLC.	<ul style="list-style-type: none"> co najmniej 20% poprawa wg ASAS w 14. tygodniu badania. 	<ul style="list-style-type: none"> BASFI, BASDAI, BASMI, ASAS40, ASAS 5/6, częściowa remisja ASAS, Short Form Health Survey (SF-36), Jenkins Sleep Evaluation Questionnaire (JSEQ), poziom przeciwciał, zdarzenia niepożądane, rutynowe badania laboratoryjne.
Tam 2014 <u>Źródło finansowania:</u> Janssen Pharmaceutical	<ul style="list-style-type: none"> progresja subklinicznej miażdżycy oraz sztywności tętnic, 	<ul style="list-style-type: none"> zmiana aktywności choroby i wskaźn ków zapalenia (CRP, ESR, ból kręgosłupa, ocena ogólna lekarza, ocena pacjenta, BASDAI, BASFI, BASMI, ASDAS)
Adalimumab		
ATLAS <u>Źródło finansowania:</u> Abbott Laboratories	<ul style="list-style-type: none"> co najmniej 20% poprawa wg ASAS w 12. tygodniu badania. 	<ul style="list-style-type: none"> ASAS40 oraz ASAS5/6, częściowa remisja wg ASAS, BASDAI, BASDAI50, ruchomość klatki piersiowej, Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score (MASSES), liczba tkliwych I obrzękniętych stawów, Bath Ankylosing Spondylitis Patient Global Score (BAS-G), oceana lekarza aktywności choroby, ból nocny wg VAS, jakość życia, bezpieczeństwo.

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
M03-606 <u>Źródło finansowania:</u> Abbott Laboratories	<ul style="list-style-type: none"> co najmniej 20% poprawa wg ASAS w 12. tygodniu badania. 	<ul style="list-style-type: none"> ASAS40, ASAS5/6, poziom CRP, ból nocny, Edmonton AS Metrology Index (EDASMI).
Huang 2013 <u>Źródło finansowania:</u> AbbVie	<ul style="list-style-type: none"> co najmniej 20% poprawa wg ASAS w 12. tygodniu badania. 	<ul style="list-style-type: none"> ASAS40, ASAS5/6, częściowa remisja wg ASAS, BASDAI50, ocena pacjenta aktywności choroby (patient's global assessment of disease activity, PTGA) wg VAS, ból pleców wg VAS, zapalenie/poranna sztywność, BASDAI, ocena lekarza aktywności choroby (physician's global assessment of disease activity), ból nocny, ocena bólu przez pacjenta (patient's global assessment of pain), liczba tkliwych i obrzękłych stawów, Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score (MASES), BASMI, ruchomość klatki piersiowej, BASFI, Bath Ankylosing Spondylitis Patient Global Score (BAS-G), jakość życia (HAQ-S, SF-36, WPAI-SHP).
Hu 2012 <u>Źródło finansowania:</u> b.d.	<ul style="list-style-type: none"> BASDAI, BASFI, CRP, ASDAS. 	
<u>Etanercept</u>		
van der Heijde 2006 <u>Źródło finansowania:</u> Wyeth Pharmaceuticals	<ul style="list-style-type: none"> co najmniej 20% poprawa wg ASAS w 12. tygodniu badania. 	<ul style="list-style-type: none"> ASAS40, ASAS5/6, ocena pacjenta aktywności choroby (patient's global assessment of disease activity, PTGA) wg VAS, ocena lekarza aktywności choroby (physician's global assessment of disease activity), nocny i całkowity ból kręgosłupa, BASFI, BASDAI, częściowa remisja i czas do częściowej remisji, ruchomość kręgosłupa, ocena stawów, CRP.
Calin 2004 <u>Źródło finansowania:</u> Wyeth Research	<ul style="list-style-type: none"> co najmniej 20% poprawa wg ASAS w 12. tygodniu badania. 	<ul style="list-style-type: none"> odsetek pacjentów z ASAS20 w tygodniu 2, 4 oraz 8, ASAS50, ASAS70, poprawa w poszczególnych domenach ASAS, BASDAI, poziom CRP oraz OB, ruchomość kręgosłupa, ruchomość klatki piersiowej, odstęp potylicy-ściana.
Davis 2003 <u>Źródło finansowania:</u> Immunex Corporation/Amgen Inc.	<ul style="list-style-type: none"> co najmniej 20% poprawa wg ASAS w 12. tygodniu badania. 	<ul style="list-style-type: none"> co najmniej 20% poprawa wg ASAS w 24. tygodniu badania, ASAS50, ASAS70, częściowa remisja, odsetek pacjentów, którzy doświadczyli znacznego obniżenia aktywności choroby, BASDAI, ruchomość kręgosłupa, ruchomość klatki piersiowej, odstęp potylicy-ściana, poziom CRP oraz OB,

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> liczba tkliwych oraz obrzękniętych stawów, ocena lekarza aktywności choroby, bezpieczeństwo.
Gorman 2002 <u>Źródło finansowania:</u> National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases oraz Immunex	<ul style="list-style-type: none"> co najmniej 20% poprawa wg ASAS w 12. tygodniu badania. 	<ul style="list-style-type: none"> ocena lekarza aktywności choroby (physician's global assessment of disease activity), ruchomość kręgosłupa, zapalenie przyczepów ścięgniastych, tkliwość stawów obwodowych, poziom CRP oraz OB.
Barkham 2010 <u>Źródło finansowania:</u> Wyeth Pharmaceuticals	<ul style="list-style-type: none"> zmiana niestabilności zawodowej pacjentów mierzona w skali AS-WIS (Ankylosing Spondylitis Work Instability Index) w 12 tygodniu badania. 	<ul style="list-style-type: none"> BASDAI, jakość życia (Ankylosing Spondylitis Quality of Life), BASFI, parametry chodu, stopień niepełnosprawności (Disability Index of Stanford Health Assessment Questionnaire).
SPINE <u>Źródło finansowania:</u> Wyeth Pharmaceuticals	<ul style="list-style-type: none"> znormalizowane pole powierzchni pod krzywą dla odpowiedzi BASDAI pomiędzy tygodniem 0. a 12. 	<ul style="list-style-type: none"> ocena pacjenta aktywności choroby (patient's global assessment of disease activity, PTGA) wg VAS, BASDAI, BASFI, BASMI, CRP, Minimal Clinically Important Improvement (MCII) oraz Patient Acceptable Symptom State (PASS) w tygodniach od 2. do 12., ocena funkcji oddechowych.
Infliksymab		
ASSERT <u>Źródło finansowania:</u> Centocor Research and Development, Inc.	<ul style="list-style-type: none"> co najmniej 20% poprawa wg ASAS w 24. tygodniu badania. 	<ul style="list-style-type: none"> ASAS40, częściowa remisja, aktywność choroby, funkcjonowanie fizyczne, BASDAI50, BASMI, ruchliwość klatki piersiowej, liczba obrzękniętych stawów, zapalenie przyczepów ścięgniastych, jakość życia (SF-36).
Braun 2002 <u>Źródło finansowania:</u> German Ministry of Research oraz Essex Pharma	<ul style="list-style-type: none"> BASDAI50 w 12. tygodniu badania. 	<ul style="list-style-type: none"> BASFI, BASMI, częściowa remisja, jakość życia (SF-36), ból kręgosłupa wg VAS, poziom CRP oraz OB.
Marzo-Ortega 2005 <u>Źródło finansowania:</u> Schering-Plough	<ul style="list-style-type: none"> BASDAI w tygodniu 4., 10. i 30. 	<ul style="list-style-type: none"> ASAS20; entezopatia, jakość życia (Ankylosing Spondylitis Quality of Life), CRP, morfologia krwi, funkcjonowanie wątroby, poziom przeciwciał przeciwjądrowych.

Powyższa tabela stanowi opracowanie własne na podstawie odnośnych publikacji. W analizie wnioskodawcy autorzy nie zawsze wymieniali wszystkie punkty końcowe oceniane w badaniach, ale były to nieścisłości o niewielkim znaczeniu dla analizy.

W tabeli poniżej znajduje się opis skal i kwestionariuszy, które stosowane były w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

Tabela 19. Opis skali i kwestionariuszy stosowanych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Nazwa skali/kwestionariusza (skrót używany w badaniach)	Opis skali/kwestionariusza	Komentarz oceniającego
ASAS (ang. Assessment in Ankylosing Spondylitis Working Group)	Kryteria odpowiedzi ASAS obejmują poprawę w co najmniej 3 z 4 poniższych domen: - całkowity ból pleców oraz nocny ból pleców (domena złożona); - globalna ocena zdrowia przez pacjenta (VAS); - niepełnosprawność funkcjonalna – złożony wynik 10 podpunktów skali BASFI; - zapalenie kręgosłupa (domena złożona z 5. i 6. podpunktu skali BASDAI). 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.	
ASDAS (ang. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score)	Wskaźnik ASDAS, oceniający aktywność osiowej spondyloartropatii (zarówno nieradiologicznej, jak i spełniającej kryteria nowojorskie), łączy ze sobą parametry oceniane przez pacjenta – trzy pytania ze skali BASDAI i całościową ocenę choroby oraz jeden z markerów zapalnych (CRP lub OB).	
BASDAI (ang. Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index)	Wskaźnik BASDAI, przyjmujący maksymalną wartość 10 pkt, oblicza się na podstawie 6 pytań dotyczących uczucia zmęczenia, bólu kręgosłupa, zapalenia stawów obwodowych, zapalenia przyczepów ścięgien i porannej sztywności kręgosłupa. Każde z pytań ocenia się w oparciu VAS od 0 do 10, a wskaźnik jest średnią wartością wyników z wszystkich 6 pytań. Pytania dla BASDAI: - ogólne nasilenie zmęczenia lub męczliwości, - ogólne nasilenie bólu szyi, pleców, biodra, - ogólne nasilenie bólu lub obrzęku w stawach innych niż szyja, plecy, biodra, - ogólny dyskomfort związany z tklivością na dotyk lub ucisk jakiegokolwiek regionu ciała, - ogólne nasilenie sztywności porannej obecnej w chwili przebudzenia, - czas trwania i nasilenie sztywności porannej od momentu przebudzenia (do 120 min).	
BASMI (ang. Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index)	Wskaźnik BASMI ocenia się w 10-punktowej skali, w której 0 oznacza ruchomość bez ograniczeń, a 10 – duże ograniczenie ruchomości. Ocena BASMI obejmuje następujące testy ruchomości kręgosłupa: test Schöbera, odległość tragus-ściana po lewej i po prawej stronie, zgięcie boczne po lewej i prawej stronie, odległość międzykostkową oraz rotację szyi na lewo i prawo.	Brak uwag.
BASFI (ang. Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index)	Wskaźnik BASFI oblicza się na podstawie 10 pytań dotyczących możliwości wykonywania określonych czynności. Każde z zadań ocenia się w oparciu o VAS od 0 do 10 (gdzie 0 oznacza pełną aktywność, a 10 – brak możliwości takiej aktywności). Wskaźnik jest średnią wartością wyników wszystkich 10 zadań (pytań): - Samodzielne bez pomocy założenie skarpetek lub rajstop. - Pochylenie do przodu (od pasa) i samodzielne podniesienie ołówka z podłogi. - Samodzielne sięgnięcie do wysokiej półki. - Samodzielne i bez pomocy rąk powstanie z krzesła pozbawionego podłokietników. - Samodzielne powstanie z pozycji leżącej na plecach. - Samodzielne stanie przez 10 minut bez uczucia dyskomfortu. - Samodzielne, bez użycia poręczy lub innych pomocy, wejście po 12-15 stopniach schodów, stawiając tylko jedną nogę na każdym stopniu. - Obejrzenie się przez ramię bez konieczności odwracania całego ciała. - - Wykonywanie czynności fizycznych wymagających aktywności (np.: uprawianie sportu, ćwiczenia gimnastycznych, prac w ogrodzie). - Całodzienna aktywność w domu lub w pracy.	
Kwestionariusz EQ-5D (EuroQoL-5D)	Jakość życia wg kwestionariusza EQ-5D ocenia się w zakresie od -0,6 do 1, gdzie wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia.	
Kwestionariusz SF-36 (ang. Short Form 36 Health Survey)	Kwestionariusz składa się z 11 pytań zawierających 36 stwierdzeń, które pozwalają określić 8 elementów tj.: funkcjonowanie fizyczne, ograniczenia z powodu zdrowia fizycznego, odczuwanie bólu, ogólne poczucie zdrowia, vitalność, funkcjonowanie społeczne, funkcjonowanie emocjonalne i zdrowie psychiczne. Do oceny zmiany percepcji zdrowia w ciągu ostatniego roku (ang. health transition) służy jedno pytanie.	

[Źródło: opracowane na podstawie AW wnioskodawcy]

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Badanie RAPID-axSpA dla certolizumabu pegol cechowało umiarkowane (3 punkty w skali Jadad) ryzyko błędu systematycznego, ze względu na brak opisu metody zaślepienia i zaślepienia randomizacji. Badania dla golimumabu cechowało niskie (5 lub 4 punkty w skali Jadad) ryzyko błędu systematycznego. W przypadku badań dla adalimumabu jedno zidentyfikowane badanie cechowało niskie ryzyko błędu systematycznego (4 punkty w skali Jadad). Pozostałe 3 zidentyfikowane badania miały umiarkowane (2-3 punktów w skali Jadad) ryzyko błędu systematycznego. W przypadku etanerceptu trzy zidentyfikowane badania cechowało niskie ryzyko błędu systematycznego (4-5 punktów w skali Jadad). Pozostałe 3 zidentyfikowane badania miały umiarkowane (2-3 punktów w skali Jadad) ryzyko błędu systematycznego. Dla infliksymabu dwa zidentyfikowane badania cechowało niskie ryzyko błędu systematycznego (4 punkty w skali Jadad). Jedno zidentyfikowane badanie miało umiarkowane (3 punkty w skali Jadad) ryzyko błędu systematycznego.

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

Zdaniem wnioskodawcy „spośród zidentyfikowanych ograniczeń analizy należy przede wszystkim wymienić:

- małą liczbę włączonych badań dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa certolizumabu pegol, a co za tym idzie niewielką liczebność populacji objętej obserwacją – zidentyfikowano 1 randomizowane kontrolowane badanie, które objęło populację 325 pacjentów, w tym 178 chorych z ZZSK;
- brak badań porównujących bezpośrednio certolizumab pegol z innymi inhibitorami TNF-alfa, w tym z golimumabem, adalimumabem, etanerceptem i infliksymabem;
- stosunkowo niewielką liczbę włączonych do analizy badań dotyczących oceny skuteczności golimumabu i etanerceptu, a co za tym idzie niską liczebność populacji objętej obserwacją; większość badań była badaniami o stosunkowo nielicznej populacji – w przypadku golimumabu do opracowania włączono 3 badania, które objęło populację 610 chorych z ZZSK, w przypadku etanerceptu przegląd objął 6 badań z populacją leczoną etanerceptem równą 567 chorych;
- ograniczenia metodyki: w części badań niedokładny opis lub brak opisu randomizacji oraz brak opisu metody zaślepienia;
- brak kompletnych danych w badaniu M063-606 dla adalimumabu (główna publikacja dotyczy jedynie drugorzędowego punktu końcowego, brak danych liczbowych na temat bezpieczeństwa);
- prezentację danych dotyczących zmiennych ciągłych w badaniu GO-RAISE dotyczącym golimumabu (mediana oraz przedział międzykwartyłowy) uniemożliwiająca oszacowanie wartości średniej różnicy efektu dla części danych oraz porównanie ich z danymi dla certolizumabu;
- sposób prezentacji części wyników dotyczących zmiennych ciągłych dla certolizumabu – brak wartości SD, konieczność wykorzystania wartości p w celu oszacowania średniej różnicy;
- heterogeniczność ocenianych punktów końcowych i skal stosowanych do oceny efektu terapeutycznego – niekiedy konieczność przeliczania wyników w celu ujednoczenia i możliwości przeprowadzenia metaanalizy;
- ograniczenia wynikające z porównania pośredniego, w tym dużą heterogeniczność badań włączonych do opracowania pod względem wyjściowej charakterystyki pacjentów oraz projektu poszczególnych badań klinicznych, która może wpływać na uzyskane wyniki; wydaje się, że wyniki porównania certolizumab vs golimumab oraz certolizumab vs etanercept mogą być prawdopodobnie przesunięte na niekorzyść certolizumabu, natomiast dla pozostałych porównań wielkość wpływu zidentyfikowanych czynników jest trudna do oszacowania;
- wnioski z porównania pośredniego drugorzędowych punktów końcowych (przez wspólny komparator), szczególnie wobec heterogeniczności badań, należy przyjmować bardzo krytycznie.”

Ograniczenia wskazane przez analityków Agencji:

- w badaniu dla certolizumabu pegol (RAPID-axSpA) nie analizowano **przeżycia** chorych, wnioskodawca nie podał też żadnych wyników i nie analizował **jakości życia** pacjentów, czyli punktów końcowych istotnych klinicznie,
- populacja analizowana w badaniach nie odpowiada w pełni populacji wnioskowanej w zakresie przebiegu wcześniejszego leczenia,
- ocenę skuteczności klinicznej certolizumabu pegol względem placebo oparto tylko na jednym randomizowanym badaniu klinicznym obejmującym populację z ZZSK oraz nr-axSpA,
- brak badań bezpośrednio porównujących certolizumab pegol z aktywnymi komparatorami przekłada się na konieczność przeprowadzenia porównania pośredniego, do którego wyników należy podchodzić z ostrożnością. Badania metaanalizowane i włączone do porównania pośredniego przez

placebo cechowały się heterogenicznością (różnice w charakterystyce populacji, różne okresy obserwacji w badaniach, różnice w opisach punktów końcowych, różnice w rodzajach i warunkach przyjmowania wcześniejszej i dodatkowej terapii, możliwość bądź brak możliwości wcześniejszego przyjmowania innych inhibitorów TNF-alfa/leku badanego),

- brak jakichkolwiek danych odnośnie skuteczności certolizumabu pegol w drugiej linii leczenia biologicznego (program lekowy dopuszcza zastosowanie nie więcej niż dwóch inhibitorów TNF alfa),
- brak porównania w analizie bezpieczeństwa certolizumabu pegol z aktywnymi komparatorami.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

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

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

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

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

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

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

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

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

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

Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**.

CZP vs PLC we wskazaniu ZZSK

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

Punkt końcowy	Badanie	czas obserw.	CZP 200 mg		PLC		RR (95% CI)	p	NNT (95% CI)
			N	n (%)	N	n (%)			
ASAS20	RAPID-axSpA	12 tyg.	65	37 (56,9)	57	21 (36,8)	1,55 (1,04; 2,31)	0,0332	5,0 (2,7; 36,9)
		24 tyg.		44 (67,7)		19 (33,3)	2,03 (1,36; 3,04)	0,0006	2,9 (2,0; 5,7)
ASAS40	RAPID-axSpA	12 tyg.		26 (40,0)		11 (19,3)	2,07 (1,13; 3,81)	0,0189	4,8 (2,7; 20,0)
		24 tyg.		31 (47,7)		9 (15,8)	3,02 (1,57; 5,79)	0,0009	3,1 (2,1; 6,1)

Tabela 21. Wyniki analizy skuteczności CZP 200 mg vs PLC w populacji chorych z ZZSK – zmienne ciągłe

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

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

Punkt końcowy	Badanie	czas obserw.	CZP 400 mg		PLC		RR (95% CI)	p	NNT (95% CI)
			N	n (%)	N	n (%)			
ASAS20	RAPID-axSpA	12 tyg.	56	21 (64,3)	57	21 (36,8)	1,74 (1,18; 2,58)	0,0054	3,64 (2,2; 10,3)
		24 tyg.		19 (36,8)		19 (33,3)	2,09 (1,39; 3,14)	0,0004	2,75 (1,9; 5,2)
ASAS40	RAPID-axSpA	12 tyg.		28 (50,0)		11 (19,3)	2,59 (1,43; 4,68)	0,0016	3,26 (2,1; 7,1)
		24 tyg.		33 (58,9)		9 (15,8)	3,73 (1,97; 7,06)	0,0001	2,32 (1,7; 3,7)

Tabela 23. Wyniki analizy skuteczności CZP 400 mg vs PLC w populacji chorych z ZZSK – zmienne ciągłe

Punkt końcowy	Badanie	czas obserw.	CZP 400 mg			PLC			MD (95% CI)	p
			N	średnia	SD	N	średnia	SD		
ASDAS	RAPID-axSpA	12 tyg.	56	-1,6	bd	57	-0,6	bd	-1,00 (-1,58; -0,42)	< 0,001
		24 tyg.		-1,7			-0,6		-1,10 (-1,74; -0,46)	< 0,001
BASDAI	RAPID-axSpA	12 tyg.		-2,4			-1,0		-1,40 (-2,21; -0,59)	< 0,001
		24 tyg.		-3,0			-1,1		-1,90 (-3,00; -0,80)	< 0,001
BASMI	RAPID-axSpA	12 tyg.		-0,3			-0,2		-0,10	-
		24 tyg.		-0,6			-0,3		-0,30	-
BASFI	RAPID-	12 tyg.		-1,7			-0,6		-1,10 (-2,19; -0,01)	< 0,05

axSpA	24 tyg.	-2,3	-0,7	-1,60 (-2,53; -0,67)	< 0,001
-------	---------	------	------	----------------------	---------

Tabela 24. Wyniki analizy skuteczności CZP 200 mg + CZP 400 mg vs PLC w populacji chorych z ZZSK – zmienne dyskretne

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Punkt końcowy	Obserwacja	Dawka	RR (95% CI)		RR (95% CI)
			Technologia oceniana	Komparator	Porównanie pośrednie
CZP vs golimumab					
ASAS20	w 10-14 tyg.	200 mg	1,55 (1,04; 2,31)	2,28 (1,67; 3,12)	0,68 (0,41; 1,13)
	w 24 tyg.		2,03 (1,36; 3,04)	2,37 (1,78; 3,14)	0,86 (0,52; 1,40)
	w 10-14 tyg.	400 mg	1,74 (1,18; 2,58)	2,28 (1,67; 3,12)	0,76 (0,46; 1,26)
	w 24 tyg.		2,09 (1,39; 3,14)	2,37 (1,78; 3,14)	0,88 (0,54; 1,45)
	w 10-14 tyg.	łącznie	1,64 (1,13; 2,37)	2,28 (1,67; 3,12)	0,72 (0,44; 1,17)
	w 24 tyg.		2,06 (1,40; 3,03)	2,37 (1,78; 3,14)	0,87 (0,54; 1,40)
ASAS40	w 10-14 tyg.	200 mg	2,07 (1,13; 3,81)	3,11 (2,06; 4,69)	0,67 (0,32; 1,39)
	w 24 tyg.		3,02 (1,57; 5,79)	2,62 (1,77; 3,89)	1,15 (0,54; 2,47)

Punkt końcowy	Obserwacja	Dawka	RR (95% CI)		RR (95% CI)
			Technologia oceniana	Komparator	Porównanie pośrednie
	w 10-14 tyg.	400 mg	2,59 (1,43; 4,68)	3,11 (2,06; 4,69)	0,83 (0,40; 1,71)
	w 24 tyg.		3,73 (1,97; 7,06)	2,62 (1,77; 3,89)	1,42 (0,67; 3,01)
	w 10-14 tyg.	łącznie	2,31 (1,31; 4,08)	3,11 (2,06; 4,69)	0,74 (0,37; 1,50)
	w 24 tyg.		3,35 (1,80; 6,24)	2,62 (1,77; 3,89)	1,28 (0,61; 2,67)
BASDAI50	w 12-14 tyg.	200 mg	3,95 (1,76; 8,87)	3,17 (2,04; 4,93)	1,25 (0,59; 3,13)
	w 24 tyg.		2,73 (1,41; 5,29)	2,90 (1,94; 4,32)	0,94 (0,43; 2,04)
	w 12-14 tyg.	400 mg	3,90 (1,72; 8,85)	3,17 (2,04; 4,93)	1,23 (0,49; 3,12)
	w 24 tyg.		3,51 (1,84; 6,68)	2,90 (1,94; 4,32)	1,21 (0,57; 2,59)
	w 12-14 tyg.	łącznie	3,93 (1,79; 8,62)	3,17 (2,04; 4,93)	1,24 (0,50; 3,05)
	w 24 tyg.		3,09 (1,65; 5,78)	2,90 (1,94; 4,32)	1,07 (0,51; 2,24)
CZP vs adalimumab					
ASAS20	w 10-14 tyg.	200 mg	1,55 (1,04; 2,31)	2,31 (1,85; 2,88)	0,67 (0,43; 1,06)
	w 24 tyg.		2,03 (1,36; 3,04)	2,67 (1,83; 3,91)	0,76 (0,44; 1,32)
	w 10-14 tyg.	400 mg	1,74 (1,18; 2,58)	2,31 (1,85; 2,88)	0,75 (0,48; 1,18)
	w 24 tyg.		2,09 (1,39; 3,14)	2,67 (1,83; 3,91)	0,78 (0,45; 1,37)
	w 10-14 tyg.	łącznie	1,64 (1,13; 2,37)	2,31 (1,85; 2,88)	0,71 (0,46; 1,09)
	w 24 tyg.		2,06 (1,40; 3,03)	2,67 (1,83; 3,91)	0,77 (0,46; 1,29)
ASAS40	w 10-14 tyg.	200 mg	2,07 (1,13; 3,81)	3,69 (2,44; 5,59)	0,56 (0,27; 1,17)
	w 24 tyg.		3,02 (1,57; 5,79)	3,01 (1,80; 5,05)	1,00 (0,44; 2,31)
	w 10-14 tyg.	400 mg	2,59 (1,43; 4,68)	3,69 (2,44; 5,59)	0,70 (0,34; 1,45)
	w 24 tyg.		3,73 (1,97; 7,06)	3,01 (1,80; 5,05)	1,24 (0,55; 2,82)
	w 10-14 tyg.	łącznie	2,31 (1,31; 4,08)	3,69 (2,44; 5,59)	0,63 (0,31; 1,26)
	w 24 tyg.		3,35 (1,80; 6,24)	3,01 (1,80; 5,05)	1,11 (0,50; 2,50)
BASDAI50	w 10-14 tyg.	200 mg	3,95 (1,76; 8,87)	2,93 (2,14; 4,02)	1,35 (0,57; 3,21)
	w 24 tyg.		2,73 (1,41; 5,29)	2,83 (1,75; 4,57)	0,96 (0,43; 2,18)
	w 10-14 tyg.	400 mg	3,90 (1,72; 8,85)	2,93 (2,14; 4,02)	1,33 (0,55; 3,20)
	w 24 tyg.		3,51 (1,84; 6,68)	2,83 (1,75; 4,57)	1,24 (0,56; 2,77)
	w 10-14 tyg.	łącznie	3,93 (1,79; 8,62)	2,93 (2,14; 4,02)	1,34 (0,58; 3,13)
	w 24 tyg.		3,09 (1,65; 5,78)	2,83 (1,75; 4,57)	1,09 (0,50; 2,40)
CZP vs etanercept					
ASAS20	w 10-14 tyg.	200 mg	1,55 (1,04; 2,31)	2,12 (1,75; 2,56)	0,73 (0,47; 1,14)
	w 24 tyg.		2,03 (1,36; 3,04)	2,53 (1,80; 3,57)	0,80 (0,47; 1,36)
	w 10-14 tyg.	400 mg	1,74 (1,18; 2,58)	2,12 (1,75; 2,56)	0,82 (0,53; 1,27)
	w 24 tyg.		2,09 (1,39; 3,14)	2,53 (1,80; 3,57)	0,83 (0,49; 1,41)
	w 10-14 tyg.	łącznie	1,64 (1,13; 2,37)	2,12 (1,75; 2,56)	0,77 (0,51; 1,17)
	w 24 tyg.		2,06 (1,40; 3,03)	2,53 (1,80; 3,57)	0,81 (0,49; 1,36)
ASAS40	w 10-14 tyg.	200 mg	2,07 (1,13; 3,81)	2,53 (1,88; 3,40)	0,82 (0,42; 1,61)
	w 24 tyg.		3,02 (1,57; 5,79)	3,29 (2,08; 5,19)	0,92 (0,41; 2,04)
	w 10-14 tyg.	400 mg	2,59 (1,43; 4,68)	2,53 (1,88; 3,40)	1,02 (0,53; 1,99)
	w 24 tyg.		3,73 (1,97; 7,06)	3,29 (2,08; 5,19)	1,13 (0,52; 2,49)
	w 10-14 tyg.	łącznie	2,31 (1,31; 4,08)	2,53 (1,88; 3,40)	0,91 (0,48; 1,73)
	w 24 tyg.		3,35 (1,80; 6,24)	3,29 (2,08; 5,19)	1,02 (0,47; 2,20)
BASDAI50	w 10-14 tyg.	200 mg	3,95 (1,76; 8,87)	2,51 (1,64; 3,83)	1,57 (0,63; 3,92)
	w 24 tyg.		2,73 (1,41; 5,29)	-	-
	w 10-14 tyg.	400 mg	3,90 (1,72; 8,85)	2,51 (1,64; 3,83)	1,55 (0,62; 3,91)
	w 24 tyg.		3,51 (1,84; 6,68)	-	-
	w 10-14 tyg.	łącznie	3,93 (1,79; 8,62)	2,51 (1,64; 3,83)	1,57 (0,64; 3,82)
	w 24 tyg.		3,09 (1,65; 5,78)	-	-

Punkt końcowy	Obserwacja	Dawka	RR (95% CI)		RR (95% CI)
			Technologia oceniana	Komparator	Porównanie pośrednie
CZP vs infliksymab					
ASAS20	w 12 tyg.	200 mg	1,55 (1,04; 2,31)	2,64 (1,92; 3,64)	0,59 (0,35; 0,98)
	w 24 tyg.		2,03 (1,36; 3,04)	-	-
	w 12 tyg.	400 mg	1,74 (1,18; 2,58)	2,64 (1,92; 3,64)	0,66 (0,4; 1,09)
	w 24 tyg.		2,09 (1,39; 3,14)	-	-
	w 12 tyg.	łącznie	1,64 (1,13; 2,37)	2,64 (1,92; 3,64)	0,62 (0,38; 1,01)
	w 24 tyg.		2,06 (1,40; 3,03)	-	-
ASAS40	w 12 tyg.	200 mg	2,07 (1,13; 3,81)	3,88 (2,14; 7,04)	0,53 (0,23; 1,25)
	w 24 tyg.		3,02 (1,57; 5,79)	-	-
	w 12 tyg.	400 mg	2,59 (1,43; 4,68)	3,88 (2,14; 7,04)	0,67 (0,29; 1,55)
	w 24 tyg.		3,73 (1,97; 7,06)	-	-
	w 12 tyg.	łącznie	2,31 (1,31; 4,08)	3,88 (2,14; 7,04)	0,60 (0,26; 1,36)
	w 24 tyg.		3,35 (1,80; 6,24)	-	-
BASDAI50	w 12 tyg.	200 mg	3,95 (1,76; 8,87)	8,75 (2,19; 35,03)	0,45 (0,09; 2,25)
	w 24 tyg.		2,73 (1,41; 5,29)	4,90 (2,51; 9,58)	0,56 (0,22; 1,43)
	w 12 tyg.	400 mg	3,90 (1,72; 8,85)	8,75 (2,19; 35,03)	0,45 (0,09; 2,23)
	w 24 tyg.		3,51 (1,84; 6,68)	4,90 (2,51; 9,58)	0,72 (0,28; 1,81)
	w 12 tyg.	łącznie	3,93 (1,79; 8,62)	8,75 (2,19; 35,03)	0,45 (0,09; 2,21)
	w 24 tyg.		3,09 (1,65; 5,78)	4,90 (2,51; 9,58)	0,63 (0,25; 1,58)

Tabela 26. Wyniki analizy skuteczności dla certolizumabu pegol - porównania pośrednie z aktywnymi komparatorami, wyniki dla ciągłych punktów końcowych

Punkt końcowy	Obserwacja	Dawka	Średnia (SD)/ WMD (95% CI)		WMD (95% CI)
			Technologia oceniana	Komparator	Porównanie pośrednie
CZP vs golimumab					
ASDAS	12 tyg.	200 mg	-1,20 (-1,90; -0,50)	-	-
	24 tyg.		-1,30 (-2,06; -0,54)	-1,31 (-1,98; -0,64)	0,01 (-1,00; 1,02)
	12 tyg.	400 mg	-1,00 (-1,58; -0,42)	-	-
	24 tyg.		-1,10 (-1,74; -0,46)	-1,31 (-1,98; -0,64)	0,21 (-0,72; 1,14)
BASDAI	12 tyg.	200 mg	-1,50 (-2,37; -0,63)	-	-
	24 tyg.		-1,90 (-3,00; -0,80)	-1,16 (-2,05; -0,27)	-0,74 (-2,15; 0,67)
	12 tyg.	400 mg	-1,40 (-2,21; -0,59)	-	-
	24 tyg.		-1,90 (-3,00; -0,80)	-1,16 (-2,05; -0,27)	-0,74 (-2,15; 0,67)
BASMI	12 tyg.	200 mg	-0,40	-	-
	24 tyg.		-0,30 (-0,60; -0,003)	-	-
	12 tyg.	400 mg	-0,10	-	-
	24 tyg.		-0,30	-	-
BASFI	12 tyg.	200 mg	-1,10 (-2,19; -0,01)	-0,37 (-1,00; 0,26)	-0,73 (-1,99; 0,53)
	24 tyg.		-1,70 (-2,69; -0,71)	-3,00 (-6,27; 0,27)	1,30 (-2,12; 4,72)
	12 tyg.	400 mg	-1,10 (-2,19; -0,01)	-0,37 (-1,00; 0,26)	-0,73 (-1,99; 0,53)
	24 tyg.		-1,60 (-2,53; -0,67)	-3,00 (-6,27; 0,27)	1,40 (-2,00; 4,80)
CZP vs adalimumab					
ASDAS	12 tyg.	200 mg	-1,20 (-1,90; -0,50)	-1,40 (-1,63; -1,17)	0,20 (-0,54; 0,94)
	24 tyg.		-1,30 (-2,06; -0,54)	-	-
	12 tyg.	400 mg	-1,00 (-1,58; -0,42)	-1,40 (-1,63; -1,17)	0,40 (-0,22; 1,02)
	24 tyg.		-1,10 (-1,74; -0,46)	-	-
BASDAI	12 tyg.	200 mg	-1,50 (-2,37; -0,63)	-1,56 (-1,94; -1,18)	0,06 (-0,89; 1,01)

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

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

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

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

BASFI w 24 tyg. dla dawki CZP 200 mg – WMD= 1,22 (95% CI: 0,23; 2,21) oraz dawki CZP 400 mg – WMD= 1,32 (95% CI: 0,39; 2,25).

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

4.2.1.2. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Brak pełnotekstowych danych na temat skuteczności praktycznej certolizumabu pegol w ocenianym wskazaniu.

Lek nie jest refundowany we wskazaniu ZZSK, brak więc również danych NFZ w zakresie skuteczności praktycznej.

Wyniki analizy bezpieczeństwa na podstawie badań RCT

Do podstawowej analizy bezpieczeństwa włączono badanie RAPID-axSpA, obejmujące pacjentów z ZZSK oraz nr-axSpA (wyniki podano łącznie dla obu tych populacji). W badaniu wzięło udział 325 pacjentów z czynną osiową spondyloartropatią, którzy byli randomizowani do jednej z 3 grup: placebo (PLC = 107), CZP w dawce 200 mg podawany co 2 tygodnie (CZP_{Q2W} = 111) lub CZP podawany w dawce 400 mg co 4 tygodnie (CZP_{Q4W} = 107).

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

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

W badaniu nie stwierdzono zdarzeń niepożądanych prowadzących do **zgonu**.

Tabela 27. Badanie RAPID-axSpA - wyniki bezpieczeństwa – podsumowanie TEAE

	Tydz.	PLC	CZP _{Q2W}	CZP _{Q4W}	CZP ⁸
Liczba pacjentów	16 ⁹	<u>107</u>	<u>111</u>	<u>107</u>	<u>218</u>
	24 ¹⁰	<u>107</u>	<u>111</u>	<u>107</u>	<u>274</u>
	96	-	<u>111</u>	<u>107</u>	<u>315</u>
Ogólny czas ekspozycji na lek w pacjentolatach (PY)	16	32.5	35.0	33.1	68.1
	24	38.9	51.2	48.7	108.8
	96	-	183.5	175.3	<u>485.7</u>

⁸ Grupa otrzymująca CZP składa się z pacjentów stosujących CZP 200 mg Q2W lub CZP 400 mg Q4W od tygodnia 0 i pacjentów, którzy przenieśli się z grupy PLC w 16 tygodniu (z powodu braku skuteczności) lub zostali ponownie losowo przydzieleni do grupy otrzymującej CZP w tygodniu 24 (po zakończeniu fazy badania z zastosowaniem placebo w grupie kontrolnej). Następnie w fazie otwartej badania (48 do 96 tygodni) pacjenci z grupy placebo zostali włączeni do grup otrzymujących CZP.

⁹ Podsumowanie TEAE do tygodnia 16 w fazie badania z podwójnie ślepej próbą i placebo w grupie kontrolnej (do 24. tygodnia, przed opcją „early escape”).

¹⁰ Ze względów etycznych wymaganych przez EMA i przez protokół RAPID-axSpA, pacjenci z ramienia PLC, którzy nie osiągnęli odpowiedzi klinicznej (ASAS20) w tygodniu 14 i 16, zostali przeniesieni do grupy otrzymującej CZP. W 16 tygodniu 56 pacjentów z grupy otrzymującej PLC zostało przydzielonych losowo do grupy otrzymującej CZP 200 mg Q2W (27 chorych) lub CZP 400 mg Q4W (29 pacjentów), aż do końca fazy badania z zastosowaniem podwójnie ślepej próby (tydzień 24). Dlatego grupa pacjentów otrzymujących PLC została zmniejszona do **56 pacjentów**, począwszy od 18 tygodnia a grupa przyjmująca CZP została zwiększona o liczbę tych pacjentów.

	Tydz.	PLC	CZP _{Q2W}	CZP _{Q4W}	CZP ^B
TEAE, N (%) IR / 100 PY różnica PLC, %† wskaźnik CZP vs PLC (95% CI)†	16	62 (57.9)	75 (67.6)	65 (60.7)	140 (64.2)
		323.9	382.8	349.3	366.5
		-	9.6	2.8	6.3
	24	-	1.17 (0.95, 1.43)	1.05 (0.84, 1.31)	1.11 (0.92, 1.34)
		<u>67 (62.6)</u>	<u>85 (76.6)</u>	<u>80 (74.8)</u>	<u>193 (70.4)</u>
96	-	<u>104 (93.7)</u>	<u>92 (86.0)</u>	<u>279 (88.6)</u>	
	-	<u>376.5</u>	<u>352.5</u>	<u>360.3</u>	
Łagodne, N (%) IR / 100 PY ER / 100 PY	16	47 (43.9)	57 (51.4)	54 (50.5)	111 (50.9)
	24	208.7	246.5	245.0	245.8
		<u>52 (48.6)</u>	<u>65 (58.6)</u>	<u>64 (59.8)</u>	<u>154 (56.2)</u>
96	-	<u>89 (80.2)</u>	<u>78 (72.9)</u>	<u>236 (74.9)</u>	
	-	225.0	240.7	228.3	
Umiarkowane, N (%) IR / 100 PY ER / 100 PY	16	34 (31.8)	41 (36.9)	36 (33.6)	77 (35.3)
	24	128.7	149.5	142.7	146.2
		<u>36 (33.6)</u>	<u>46 (41.4)</u>	<u>43 (40.2)</u>	<u>99 (36.1)</u>
96	-	<u>69 (62.2)</u>	<u>62 (57.9)</u>	<u>187 (59.4)</u>	
	-	145.5	104.4	122.9	
Ciężkie, N (%) IR / 100 PY ER / 100 PY	16	7 (6.5)	2 (1.8)	2 (1.9)	4 (1.8)
	24	22.5	5.8	6.1	5.9
		<u>7 (6.5)</u>	<u>4 (3.6)</u>	<u>3 (2.8)</u>	<u>10 (3.6)</u>
96	-	<u>8 (7.2)</u>	<u>9 (8.4)</u>	<u>31 (9.8)</u>	
	-	6.0	7.4	9.1	
TEAE związane z lekiem, N (%) IR / 100 PY ER / 100 PY	16	18 (16.8)	33 (29.7)	29 (27.1)	62 (28.4)
	24	61.8	116.5	109.9	113.3
		<u>22 (20.6)</u>	<u>41 (36.9)</u>	<u>36 (33.6)</u>	<u>91 (33.2)</u>
96	-	<u>56 (50.5)</u>	<u>52 (48.6)</u>	<u>148 (47.0)</u>	
	-	121.0	77.0	94.3	
Poważne TEAE, N (%) IR / 100 PY ER / 100 PY	16	5 (4.7)	2 (1.8)	6 (5.6)	8 (3.7)
	24	15.7	5.8	18.7	12.0
		5 (4.7)	4 (3.6)	7 (6.5)	13 (4.7)
96	-	<u>13 (11.7)</u>	<u>14 (13.1)</u>	<u>41 (13.0)</u>	
	-	<u>8.2</u>	<u>9.1</u>	<u>10.9</u>	
Przerwanie leczenia związane z TEAE (%) IR / 100 PY ER / 100 PY	16	2 (1.9)	2 (1.8)	4 (3.7)	6 (2.8)
	24	6.2	5.8	12.3	8.9
		<u>2 (1.9)</u>	<u>2 (1.8)</u>	<u>4 (3.7)</u>	<u>6 (2.2)</u>
96	-	11 (9.9)	10 (9.3)	<u>35 (11.1)</u>	
	-	8.7	6.3	8.6	
Zdarzenia niepożądane	16	0	0	0	0

	Tydz.	PLC	CZP _{Q2W}	CZP _{Q4W}	CZP ⁸
prowadzące do zgonu, N (%)	24	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>
IR / 100 PY					
ER / 100 PY	96	-	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>
Narażenia pacjenta na lek CZP po 24 tygodnia badania RAPID-axSpA					
SD	24	-	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

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

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

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

Częstość występowania ogólnych zdarzeń niepożądanych wynikających z leczenia (ang. TEAE) do 16. tygodnia była podobna pomiędzy grupą leczoną CZP a grupą otrzymującą PLC. Wskaźnik TEAE w grupie CZP vs grupa PLC był bliski 1 co wskazuje, że nie było różnic w częstości występowania TEAE między grupami.

Do 24 tygodnia, ekspozycja na CZP była 2.8 razy większa niż na PLC, a średni czas trwania ekspozycji również był wyższy, jako że jest to najbardziej odpowiedni wskaźnik w krótszych okresach leczenia. W dłuższej perspektywie, w przypadku gdy jest bardziej prawdopodobne że zdarzenia niepożądane wystąpią u poszczególnych pacjentów więcej niż raz, stosowanie wskaźnika ER (ang. *Event Rate*) jest bardziej odpowiednie (niż stosowanie wskaźnika IR, ang. *Incidence Rate*), ponieważ uwzględnia on całkowity czas ekspozycji na lek. ER jest zatem opisany w sekcji długoterminowego bezpieczeństwa.

Do tygodnia 96, skumulowana częstotliwość występowania TEAE we wszystkich grupach CZP, które prowadzą do trwałego przerwania podawania leku wynosiła 11.1%. Częstotliwość występowania ogólnych TEAE wynosiła 88.6% u pacjentów przyjmujących CZP. Poważne działania niepożądane wystąpiły u 41 chorych (13.0%). Najczęstszymi TEAE dla wszystkich grup CZP prowadzącymi do trwałego przerwania podawania leku do 96 tygodnia były **infekcje i zarażenia pasożytnicze**.

Tabela 28. Badanie RAPID-axSpA – posumowanie TEAE zgodnie z SOC i zalecanymi terminami (ang. *Preferred Term*, PT) z częstością występowania co najmniej 3% we wszystkich grupach CZP

Klasyfikacja układów i narządów (<i>System Organ Class</i>)	Tydz.	PLC	CZP ¹¹
Liczba pacjentów	16	107	218
	24	107	274
	96	-	315
Ogólny czas ekspozycji (w pacjentolatach)	16	32.5	68.1
	24	38.9	108.8
	96	-	485.7
Zaburzenia krwi i układu chłonnego, N (%) IR / 100 PY	24	5 (4.7) 13.2	11 (4.0) 10.4
	96	-	16 (5.1) 4.1
Zaburzenia serca, N (%) ER / 100 PY	96	-	14 (4.4) 2.9
Zaburzenia ucha i błędnika, N (%) ER / 100 PY	96	-	10 (3.2) 2.1

¹¹ Grupa otrzymująca CZP składa się z pacjentów stosujących CZP 200 mg Q2W lub CZP 400 mg Q4W od tygodnia 0 [N=218] i pacjentów, którzy przenieśli się z grupy PLC w 16 tygodniu (z powodu braku skuteczności) [N=274] lub zostali ponownie losowo przydzieleni do grupy otrzymującej CZP w tygodniu 24 (po zakończeniu fazy badania z zastosowaniem placebo w grupie kontrolnej) [N=315].

Klasyfikacja układów i narządów (<i>System Organ Class</i>)		Tydz	PLC	CZP ¹¹	
Choroby oczu, N (%) IR / 100 PY		16	4 (3.7) 12.5	8 (3.7) 12.0	
		24	5 (4.7) 13.1	13 (4.7) 12.3	
ER / 100 PY		96	-	40 (12.7) 9.7	
zapalenie naczyńiówki, N (%) ER / 100 PY		96	-	13 (4.1) 2.7	
Zaburzenia żołądka i jelit, N (%) IR / 100 PY		16	15 (14.0) 50.4	27 (12.4) 43.5	
		24	15 (14.0) 42.2	38 (13.9) 38.6	
ER / 100 PY		96	-	72 (22.9) 34.6	
biegunka, N (%) ER / 100 PY		96	-	18 (5.7) 5.1	
Zaburzenia ogólne i związane z podaniem leku, N (%) IR / 100 PY		16	8 (7.5) 26.0	25 (11.5) 40.0	
		24	8 (7.5) 21.7	34 (12.4) 34.4	
ER / 100 PY		96	-	59 (18.7) 27.6	
Zaburzenia układu immunologicznego, N (%) ER / 100 PY		96	-	15 (4.8) 3.5	
	alergia sezonowa N (%) ER / 100 PY	96	-	10 (3.2) 2.3	
Infekcje i zakażenia pasożytnicze, N (%) IR / 100 PY		16	23 (21.5) 79.8	68 (31.2) 120.3	
		24	25 (23.4) 75.5	95 (34.7) 111.5	
ER / 100 PY		96	-	196 (62.2)	
	opryszczka wargowa, N (%) ER / 100 PY	96	-	10 (3.2) 4.1	
	zapalenie oskrzeli, N (%) ER / 100 PY	96	-	23 (7.3) 4.7	
	zapalenie nosogardła, N (%) IR / 100 PY	16	7 (6.5) 22.3	16 (7.3) 24.6	
		24	7 (6.5) 18.8	24 (8.8) 23.3	
	ER / 100 PY		96	-	59 (18.7) 18.7
	zakażenie górnych dróg oddechowych, N (%) IR / 100 PY	16	1 (0.9) 3.1	9 (4.1) 13.5	
		24	3 (2.8) 7.8	11 (4.0) 10.4	
	ER / 100 PY		96	-	40 (12.7) 12.1
	zapalenie gardła, N (%) ER / 100 PY		96	-	21 (6.7) 5.1
	zapalenie zatok, N (%) ER / 100 PY		96	-	14 (4.4) 3.7
	nieżyt nosa, N (%) ER / 100 PY		96	-	13 (4.1) 3.1
	zapalenie migdałków, N (%) ER / 100 PY		96	-	11 (3.5) 2.5
	zakażenia układu moczowego, N (%) ER / 100 PY		96	-	14 (4.4) 3.9
	zakażenia wirusowe, N (%) ER / 100 PY		96	-	12 (3.8) 2.7
	Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach, N (%) IR / 100 PY		16	5 (4.7) 15.9	13 (6.0) 19.9
		24	7 (6.5) 18.6	16 (5.8) 15.4	

Klasyfikacja układów i narządów (<i>System Organ Class</i>)		Tydz	PLC	CZP ¹¹
ER / 100 PY		96	-	55 (17.5) 17.5
	stłuczenie, N (%) ER / 100 PY	96	-	14 (4.4) 3.9
Badania diagnostyczne, N (%) IR / 100 PY		16	6 (5.6) 19.1	25 (11.5) 39.6
		24	7 (6.5) 18.8	37 (13.5) 37.3
ER / 100 PY		96	-	77 (24.4)
	zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, N (%) ER / 100 PY	96	-	14 (4.4) 3.1
	zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, N (%) ER / 100 PY	96	-	12 (3.8) 2.5
	próba tuberkulinowa, N (%) ER / 100 PY	96	-	15 (4.8)
	zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej we krwi, N (%) IR / 100 PY	16	2 (1.9) 6.3	8 (3.7) 12.1
		24	2 (1.9) 5.3	14 (5.1) 13.3
	ER / 100 PY	96	-	23 (7.3) 5.6
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania, N (%) IR / 100 PY		16	3 (2.8) 9.4	8 (3.7) 12.1
		24	3 (2.8) 7.9	12 (4.4) 11.4
ER / 100 PY		96	-	24 (7.6) 6.4
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej, N (%) IR / 100 PY		16	18 (16.8) 61.7	16 (7.3) 24.5
		24	21 (19.6) 61.1	22 (8.0) 21.3
ER / 100 PY		96	-	88 (27.9) 36.0
	bóle stawów, N (%) ER / 100 PY	96	-	21 (6.7) 7.4
	ból pleców, N (%) ER / 100 PY	96	-	17 (5.4) 4.5
	ból szyi, N (%) ER / 100 PY	96	-	10 (3.2) 2.3
	zapalenie stawów kręgosłupa, N (%) ER / 100 PY	96	-	14 (4.4) 3.7
Zaburzenia układu nerwowego, N (%) IR / 100 PY		16	10 (9.3) 32.6	22 (10.1) 34.1
		24	12 (11.2) 33.1	28 (10.2) 27.7
ER / 100 PY		96	-	58 (18.4) 17.5
	ból głowy, N (%) IR / 100 PY	16	7 (6.5) 22.4	14 (6.4) 21.1
		24	7 (6.5) 18.9	17 (6.2) 16.3
	ER / 100 PY	96	-	28 (8.9) 7.4
Zaburzenia psychiczne, N (%) IR / 100 PY		16	4 (3.7) 12.6	10 (4.6) 15.1
		24	5 (4.7) 13.2	11 (4.0) 10.4
ER / 100 PY		96	-	22 (7.0) 6.0
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, N (%) IR / 100 PY		16	5 (4.7) 15.8	14 (6.4) 21.4

Klasyfikacja układów i narządów (<i>System Organ Class</i>)		Tydz	PLC	CZP ¹¹
		24	6 (5.6) 15.9	19 (6.9) 18.3
ER / 100 PY		96	-	49 (15.6) 16.7
	kaszel, N (%) ER / 100 PY	96	-	17 (5.4) 3.7
	ból gardła, N (%) ER / 100 PY	96	-	13 (4.1) 2.9
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej, N (%) IR / 100 PY		16	12 (11.2) 39.6	25 (11.5) 39.6
		24	14 (13.1) 39.1	40 (14.6) 40.5
ER / 100 PY		96	-	83 (26.3) 25.9
	wysypka, N (%) ER / 100 PY	96	-	19 (6.0) 5.1
	Zaburzenia nerek i dróg moczowych, N (%) ER / 100 PY	96	-	20 (6.3) 4.3
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi, N (%) ER / 100 PY		96	-	16 (5.1) 3.3
Wysypka, N (%) IR / 100 PY		24	2 (1.9) 5.2	12 (4.4) 11.2
Zaburzenia naczyniowe, N (%) IR / 100 PY		16	5 (4.7) 16.0	7 (3.2) 10.4
		24	6 (5.6) 16.0	14 (5.1) 13.2
ER / 100 PY		96	-	30 (9.5) 8.4
	nadciśnienie, N (%) ER / 100 PY	96	-	23 (7.3) 5.8

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

Najczęściej zgłaszanymi TEAE do 24. tygodnia leczenia zgodnie z klasyfikacją układów i narządów (ang. *System Organ Class*, SOC) były **infekcje i zakażenia** a częstość ich występowania była podobna pomiędzy grupą CZP (34.7%) i grupą PLC (23.4%). Następnymi w kolejności częstości zgłoszeń były: zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (14.6% CZP vs 13.1% PLC), zaburzenia żołądkowo-jelitowe (13.9% CZP vs 14.0% PLC) i badania diagnostyczne (13.5% CZP vs 6.5% PLC). Natomiast w otwartej fazie przedłużonej badania RAPID-axSpA (po zakończeniu fazy badania z zastosowaniem placebo w grupie kontrolnej) najczęściej zgłaszanymi TEAE były: **infekcje i zakażenia** (62.2% CZP), zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej (27.9% CZP) i zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (26.3% CZP).

Tabela 29. Podsumowanie wyników analizy bezpieczeństwa dla leczenia certolizumabem pegol w porównaniu z placebo – w 24-tyg. obserwacji.

Dawka	Certolizumab		Placebo		RR (95% CI)	NNT ^H (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)		
Zdarzenia niepożądane ogółem						
200 mg	111	85 (76,6)	107	67 (62,6)	1,22 (1,02; 1,46)	7,16 (3,8; 53,4)
400 mg	107	80 (74,8)	107	67 (62,6)	1,19 (0,99; 1,43)	-
200+400 mg	218	165 (75,7)	107	67 (62,6)	1,21 (1,03; 1,43)	7,65 (4,2; 43,9)
Poważne zdarzenia niepożądane						
200 mg	111	4 (3,6)	107	5 (4,7)	0,77 (0,21; 2,80)	-
400 mg	107	7 (6,5)	107	5 (4,7)	1,40 (0,46; 4,27)	-
200+400 mg	218	11 (5,0)	107	5 (4,7)	1,08 (0,38; 3,03)	-
Ciężkie zdarzenia niepożądane (w ocenie badaczy)						

Dawka	Certolizumab		Placebo		RR (95% CI)	NNTH (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)		
200 mg	111	4 (3,6)	107	7 (6,5)	0,55 (0,17; 1,83)	-
400 mg	107	3 (2,8)	107	7 (6,5)	0,43 (0,11; 1,61)	-
200+400 mg	218	7 (3,2)	107	7 (6,5)	0,49 (0,18; 1,36)	-
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania badania						
200 mg	111	2 (1,8)	107	2 (1,9)	0,96 (0,14; 6,72)	-
400 mg	107	4 (3,7)	107	2 (1,9)	2,00 (0,37; 10,69)	-
200+400 mg	218	6 (2,8)	107	2 (1,9)	1,47 (0,30; 7,17)	-
Zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem						
200 mg	111	41 (36,9)	107	22 (20,6)	1,80 (1,15; 2,80)	6,11 (3,5; 21,9)
400 mg	107	36 (33,6)	107	22 (20,6)	1,64 (1,04; 2,59)	7,64 (4,0; 76,7)
200+400 mg	218	77 (35,3)	107	22 (20,6)	1,72 (1,14; 2,60)	6,77 (4,0; 20,8)
Infekcje						
200 mg	111	43 (38,7)	107	25 (23,4)	1,66 (1,09; 2,51)	6,50 (3,6; 30,5)
400 mg	107	41 (38,3)	107	25 (23,4)	1,64 (1,08; 2,49)	6,69 (3,7; 36,5)
200+400 mg	218	84 (38,5)	107	25 (23,4)	1,65 (1,13; 2,42)	6,59 (3,9; 20,5)
Poważne infekcje						
200 mg	111	2 (1,8)	107	0 (0,0)	4,82 (0,23; 99,28)	-
400 mg	107	0 (0,0)	107	0 (0,0)	-	-
200+400 mg	218	2 (0,9)	107	0 (0,0)	2,47 (0,12; 50,92)	-
Infekcje górnych dróg oddechowych						
200 mg	111	6 (5,4)	107	3 (2,8)	1,93 (0,49; 7,51)	-
400 mg	107	4 (3,7)	107	3 (2,8)	1,33 (0,31; 5,82)	-
200+400 mg	218	10 (4,6)	107	3 (2,8)	1,64 (0,46; 5,82)	-

[Źródło: AKL wnioskodawcy]

Podsumowanie

Do 24. tygodnia, ekspozycja na lek CZP była 2.8 razy większa niż na PLC, a średni czas trwania ekspozycji był również wyższy, dlatego też zareportowano wskaźnik IR dla zdarzeń niepożądanych do 24. tygodnia. Częstotliwość występowania ogólnych TEAE w badaniu RAPID-axSpA w 24 tygodniu stanowiła 70.4% (IR: 362.2/100 PY) dla wszystkich grup CZP i 62.6% (IR: 313.0/100 PY) w grupie PLC, a całkowita częstotliwość występowania wszystkich poważnych zdarzeń niepożądanych stanowiła odpowiednio 4.7% (IR: 12.3/100 PY) i 4.7% (IR: 13.2/100 PY). TEAE były w większości łagodne (56.2% [IR: 234.3/100 PY] dla wszystkich grup CZP vs 48.6% [IR: 203.8/100 PY] dla PLC) lub umiarkowane (36.1% [IR: 123.8/100 PY] dla wszystkich grup CZP vs 33.6% [IR: 117.8/100 PY] dla PLC) i ogólnie uznane przez badacza jako niezwiązane z badanym lekiem.

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

Przy dłuższym horyzoncie czasowym leczenia, gdy jest bardziej prawdopodobne że zdarzenia niepożądane wystąpią u pacjenta więcej niż jeden raz, zgłoszono wskaźnik ER który uwzględnia pełen czas ekspozycji i

wszystkie zdarzenia niepożądane. Do tygodnia 96., częstotliwość występowania ogólnych TEAE wynosiła 88.6% (ER: 360.3/100 PY) i poważne zdarzenia niepożądane wystąpiły u 41 chorych (13.0%; ER: 10.9/100 PY), włączając jeden przypadek zakażenia gruźlicy (0.3%; ER: 0.2/100 PY), zareportowany podczas obserwacji do 96 tygodnia. Nie zgłoszono przypadków zgonów czy nowotworów złośliwych podczas 96 tygodni leczenia CZP. Profil bezpieczeństwa CZP u pacjentów z ZZSK, przez okres 96 tygodni, był porównywalny z profilem bezpieczeństwa zaobserwowanym przy krótszym horyzoncie leczenia i w innych wskazaniach. Nie zaobserwowano również nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa w porównaniu ze stosowaniem CZP w innych wskazaniach przez okres 96 tygodni.

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

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

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

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

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

Poszerzona analiza bezpieczeństwa (bez względu na rozpatrywane wskazanie) została opisana w rozdziale 6.2.6 analizy klinicznej wnioskodawcy.

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

Ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego

Działania niepożądane w badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu

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

Tabela 30. Działania niepożądane w badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	zakażenia bakteryjne (w tym ropień przewodu pokarmowego), zakażenia wirusowe (w tym zakażenia wirusem półpaśca, wirusem brodawczaka, wirusem grypy)

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działania niepożądane
	Niezbyt często	posocznica (w tym niewydolność wielonarządowa, wstrząs septyczny), gruźlica (w tym gruźlica prosówkowa, rozsiana i pozapłucna), zakażenia grzybicze (włączając zakażenia oportunistyczne),
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Niezbyt często	Nowotwory krwi i układu chłonnego (włączając chłoniaki i białaczki), guzy narządów mięsistych, raki skóry nie będące czerniakiem, zmiany przedrakowe (w tym leukoplakia jamy ustnej, znamiona barwnikowe) guzy łagodne i torbiele (w tym brodawczaki skórne)
	Rzadko	nowotwory żołądka i jelit, czerniak złośliwy
	Nieznana	rak z komórek Merkela*
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Często	zaburzenia przebiegające z eozynofilią, leukopenia (w tym neutropenia, limfopenia)
	Niezbyt często	niedokrwistość, limfadenopatia, małopłytkowość, trombocytoza
	Rzadko	pancytopenia, splenomegalia, erytrocytoza, nieprawidłowa morfologia krwinek białych
Zaburzenia endokrynologiczne	Rzadko	zaburzenia tarczycy
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Niezbyt często	zachwianie równowagi elektrolitowej, dyslipidemia, zaburzenia łaknienia, zmiany masy ciała
	Rzadko	hemosyderoza
Zaburzenia psychiczne	Niezbyt często	lęk i zaburzenia nastroju (w tym objawy towarzyszące)
	Rzadko	próba samobójcza, majaczenie, osłabienie sprawności intelektualnej
Zaburzenia układu nerwowego	Często	bóle głowy (w tym migrena), zaburzenia czucia
	Niezbyt często	neuropatie obwodowe, zawroty głowy, drżenie mięśniowe
	Rzadko	drgawki, zapalenie nerwu czaszkowego, zaburzenia koordynacji ruchów lub równowagi
	Nieznana	stwardnienie rozsiane*, zespół Guillain-Barré*
Zaburzenia oka	Niezbyt często	zaburzenia widzenia (w tym zmniejszenie widzenia), zapalenia oka i powieki, zaburzenia łzawienia
Zaburzenia ucha i błędnika	Niezbyt często	szum w uszach, zawroty głowy pochodzenia obwodowego
Zaburzenia serca	Niezbyt często	kardiomiopatie (w tym niewydolność serca), niedokrwienie związane z chorobami tętnic wieńcowych, zaburzenia rytmu serca (w tym migotanie przedsionków), kołatanie serca
	Rzadko	zapalenie osierdzia, blok przedsionkowokomorowy
Zaburzenia naczyniowe	Często	nadciśnienie tętnicze
	Niezbyt często	krwotok lub krwawienie (o dowolnej lokalizacji), nadkrzepliwość (w tym zakrzepowe zapalenie żył, zator tętnicy płucnej), omdlenia, obrzęki (w tym obwodowe, twarzy), siniaki (w tym krwiaki, wybroczyny)
	Rzadko	udar mózgu, stwardnienie tętnic, zjawisko Raynauda, sinica marmurkowata, teleangiektazje
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Niezbyt często	astma i objawy pokrewne, wysięk opłucnowy i objawy towarzyszące, przekrwienie i zapalenie dróg oddechowych, kaszel
	Rzadko	śródmiąższowe zapalenie płuc, zapalenie płuc
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	nudności
	Niezbyt często	wodobrzusze, owrzodzenie i perforacja przewodu pokarmowego, zapalenie żołądka i jelit (o dowolnej lokalizacji), zapalenie jamy ustnej, niestrawność, rozdęcie brzucha, suchość w jamie ustnej i gardłowej
	Rzadko	odynofagia, wzmożona motoryka
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często	zapalenie wątroby (w tym zwiększenie stężenia enzymów wątrobowych)
	Niezbyt często	hepatopatia (w tym marskość wątroby), cholestaza, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi
	Rzadko	kamica żółciowa

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	wysypka
	Niezbyt często	łysienie, wystąpienie łuszczycy lub nasilenie objawów łuszczycy (w tym łuszczycy krostkowa dłoni) i zaburzenia pokrewne, zapalenie skóry i egzema, zaburzenie gruczołów potowych, owrzodzenia skórne, nadwrażliwość na światło, trądzik, przebarwienia skóry, suchość skóry, zaburzenia paznokci i łożyska paznokcia
	Rzadko	złuszczenie skóry, choroby pęcherzowe, zaburzenia struktury włosów
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Niezbyt często	zaburzenia mięśniowe, zwiększone stężenie fosfokinazy kreatynowej we krwi
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niezbyt często	zaburzenia czynności nerek, obecność krwi w moczu, zaburzenia pęcherza moczowego i cewki moczowej
	Rzadko	nefropatia (w tym zapalenie nerek)
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Niezbyt często	zaburzenia miesiączkowania i nieprawidłowe krwawienia maciczne (w tym brak miesiączki), zaburzenia piersi
	Rzadko	dysfunkcje płciowe
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	gorączka, ból (o dowolnej lokalizacji), osłabienie, świąd (o dowolnej lokalizacji), reakcje w miejscu wstrzyknięcia
	Niezbyt często	dreszcze, stany grypopodobne, zmienione odczuwanie temperatury otoczenia, poty nocne, nagłe zaczerwienienie twarzy z uczuciem gorąca
	Rzadko	przetoki (o dowolnej lokalizacji)
Badania diagnostyczne	Niezbyt często	zwiększenie stężenia fosfatazy zasadowej we krwi, wydłużenie czasu krzepnięcia
	Rzadko	zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Niezbyt często	uszkodzenia skóry, zaburzenia gojenia

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

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zakażenia

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

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

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

Gruźlica

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

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

Reaktywacja zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV)

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

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

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

Nowotwory złośliwe i zaburzenia limfoproliferacyjne

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

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

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

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP)

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

Reakcje hematologiczne

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

Komunikaty FDA, URPL

W celu odnalezienia dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania substancji czynnych cetuksymab i panitumumab, w dniach 11-12.05.2016 r. dokonano przeszukania stron internetowych URPL i FDA. Poniżej przedstawiono odnalezione komunikaty bezpieczeństwa.

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

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 (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków)

- **Komunikat ze strony FDA** – październik 2015 r.

Działania niepożądane – doświadczenia z badań klinicznych

W dwóch długoterminowych (do 7 lat ekspozycji na lek) badaniach otwartych (open-label) na populacji chorych z chorobą Crohna łączny odsetek pacjentów, u których co najmniej raz wykryto przeciwciała przeciwko produktowi Cimzia wynosił 23% (207/903). Łączny odsetek pacjentów z dodatnim wynikiem oznaczenia przeciwciał i trwałym obniżeniem stężenia leku w osoczu oszacowano na 73% (152/207) – co stanowiło 17% (152/903) populacji całkowitej badania.

Źródło: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm303516.htm>

Informacje z bazy European Database Of Suspected Adverse Drug Reaction Reports

Baza ADR Reports dostarcza danych dotyczących 7,120 pacjentów, u których raportowano działania niepożądane związane ze stosowaniem leku Cimzia (do kwietnia 2016 r.). Do najczęściej zgłaszanych według częstości ich występowania należą: zakażenia i zarażenia (2245 pacjentów), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (1866 pacjentów), zaburzenia żołądka i jelit (1664 pacjentów).

Źródło: <http://www.adrreports.eu/pl/>, data dostępu: 12.05.2016 r.

Informacje z Okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR)

Skumulowana ekspozycja w okresie 01 stycznia 2007 do 28 lutego 2013 wynosi 109.435 PY. PSUR dla CZP podsumowuje dane dotyczące bezpieczeństwa otrzymane przez UCB ze źródeł na całym świecie w okresie od 07 marca 2012 i 06 marca 2013 roku.

Istotne informacje w zakresie bezpieczeństwa stwierdzone w PSUR nie wpłynęły negatywnie na bilans korzyści / ryzyka CZP. Bilans korzyści / ryzyka dla CZP pozostaje pozytywny.

4.3. Komentarz Agencji

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

- 1 RCT (4 publikacje) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo certolizumabu pegol (badanie RAPID-axSpA),
- 3 RCT (12 publikacji) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo golimumabu (badanie GO-RAISE, Bao 2014, Tam 2014),
- 4 RCT (17 publikacji) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo adalimumabu (badania ATLAS, M03-606, Huang 2013, Hu 2012),
- 6 RCT (15 publikacji) oceniających skuteczność i bezpieczeństwo etanerceptu (badania van der Heijde 2006, Calin 2004, Davis 2003, Gorman 2002, Barkham 2010, SPINE),
- 3 RCT (11 publikacji) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo infliksymabu (badania ASSERT, Braun 2002, Marzo-Ortega 2005).

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

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

Skuteczność kliniczna - wyniki

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Bezpieczeństwo

Częstotliwość występowania ogólnych TEAE w badaniu RAPID-axSpA w 24 tygodniu stanowiła 70.4% (IR: 362.2/100 PY) dla wszystkich grup CZP i 62.6% (IR: 313.0/100 PY) w grupie PLC, a całkowita częstotliwość występowania wszystkich poważnych zdarzeń niepożądanych stanowiła odpowiednio 4.7% (IR: 12.3/100 PY) i 4.7% (IR: 13.2/100 PY). TEAE były w większości łagodne (56.2% [IR: 234.3/100 PY] dla wszystkich grup CZP vs 48.6% [IR: 203.8/100 PY] dla PLC) lub umiarkowane (36.1% [IR: 123.8/100 PY] dla wszystkich grup CZP vs 33.6% [IR: 117.8/100 PY] dla PLC) i ogólnie uznane przez badacza jako niezwiązane z badanym lekiem.

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

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

- **zdarzeń niepożądanych ogółem**
 - CZP 200 mg: RR= 1,22 (95% CI: 1,02; 1,46); NNTH= 7,16 (95% CI: 3,8; 53,4);
 - CZP 200 mg+400 mg: RR= 1,21 (95% CI: 1,03; 1,43); NNTH= 7,65 (95% CI: 4,2; 43,9);
- **zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem**

- CZP 200 mg: RR= 1,80 (95% CI: 1,15; 2,80); NNTH= 6,11 (95% CI: 3,5; 21,9);
 - CZP 400 mg: RR= 1,64 (95% CI: 1,04; 2,59); NNTH= 7,64 (95% CI: 4,0; 76,7);
 - CZP 200 mg+400 mg: RR= 1,72 (95% CI: 1,14; 2,60); NNTH= 6,77 (95% CI: 4,0; 20,8);
 - **infekcji**
 - CZP 200 mg: RR= 1,66 (95% CI: 1,09; 2,51); NNTH= 6,50 (95% CI: 3,6; 30,5);
 - CZP 400 mg: RR= 1,64 (95% CI: 1,08; 2,49); NNTH= 6,69 (95% CI: 3,7; 36,5);
 - CZP 200 mg+400 mg: RR= 1,65 (95% CI: 1,13; 2,42); NNTH= 6,59 (95% CI: 3,9; 20,5);
- przy jednoczesnym brak większego ryzyka poważnych zdarzeń niepożądanych i poważnych infekcji oraz braku statystycznie istotnych różnic w porównaniu z placebo w zakresie wszystkich innych analizowanych punktów końcowych oceny bezpieczeństwa.

Efektywność inhibitorów TNF-alfa w porównaniu z placebo w leczeniu ZZSK potwierdzają opracowania wtórne: Callhoff 2015, Wu 2015 oraz Corbett 2016. Nie przeprowadzono analizy porównawczej pomiędzy poszczególnymi inhibitorami TNF-alfa.

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

Celem analizy jest ocena ekonomiczna produktu leczniczego Cimzia (certolizumab pegol) stosowanego w terapii chorych ze zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa (ZZSK), finansowanego w ramach wykazu leków refundowanych w ramach proponowanego programu lekowego: „Leczenie inhibitorami TNF ALFA świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M45)”.

Technika analityczna

Technika minimalizacji kosztów (CMA).

W ramach analizy klinicznej nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących technologię wnioskowaną z technologiami opcjonalnymi, analizę oparto więc na wynikach porównania pośredniego interwencji z komparatorami. Z uwagi na niewykazanie istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianą interwencją a komparatorami, zdecydowano o przeprowadzeniu analizy ekonomicznej techniką minimalizacji kosztów (tj. w oparciu o założenie, że efektywność inhibitorów TNF-alfa w leczeniu ZZSK jest taka sama, porównywano tylko koszty zestawianych interwencji).

Populacja

Analiza dotyczyła reprezentatywnego pacjenta z ZZSK. Przyjęto założenie, że pacjent jest w wieku 38 lat (co odpowiada w przybliżeniu wiekowi populacji badań klinicznych zidentyfikowanych w przeglądzie systematycznym) oraz założenie, że 75% pacjentów stanowią mężczyźni (założenie to testowano w ramach analizy wrażliwości). Średnią masę ciała pacjenta przyjęto na 68,4 kg (jest to średnia ważona masa ciała pacjentów z badań, w których raportowano informację o masie ciała [Huang 20013, van der Heijde 2006]). Wagę pacjentów testowano w analizie wrażliwości.

Komentarz analityka AOTMiT:

W AE wnioskodawcy w tekście na stronie 20 średni wiek pacjenta został określony na 39 lat, natomiast w modelu wartość ta wynosi 38 lat.

Interwencja

Produkt leczniczy Cimzia (certolizumab pegol). Dawkowanie przyjęto zgodnie z ChPL: zalecana dawka początkowa produktu Cimzia u dorosłych pacjentów wynosi 400 mg (podawana 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.

Zużycie certolizumabu pegol szacowano w oparciu o zapisy Charakterystyki Produktu Leczniczego, który stanowi, że certolizumab pegol należy podawać podskórnie w dawce 200 mg co dwa tygodnie (po dawce początkowej 400 mg podanej w tygodniach 0., 2. i 4.). Pominęto zapis stanowiący, że „po potwierdzeniu uzyskania odpowiedzi klinicznej można rozważyć stosowanie alternatywnej dawki podtrzymującej wynoszącej 400 mg co 4 tygodnie”, gdyż otrzymane wyniki byłyby identyczne z tymi uzyskanymi dla dawki 200 mg (dawkowanie 400 mg co 4 tygodnie daje identyczną średnią dawkę co 200 mg co 2 tygodnie, koszty podania uwzględnione są tylko dla 1 dawki i nie są zależne od jej wielkości [założono, że poza pierwszą dawką podawaną w warunkach ambulatoryjnych, kolejne podania pacjent wykonuje samodzielnie w domu, a więc z zerowym kosztem podania]). W związku z tym wyniki analizy należy odnosić do obu wnioskowanych dawek certolizumabu.

Komparator

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

- infliksymab – dawkowanie: 5 mg/kg m.c. co 8 tygodni (po dawce początkowej w tym samym wymiarze podanej w tygodniach 0., 2. i 6.).
- golimumab – dawkowanie: 50 mg co miesiąc.

Dawkowanie komparatorów przyjęto prawidłowo, tj. zgodnie z treścią programu lekowego.

Perspektywa

Analizy przeprowadzone zostały z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

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

Horyzont czasowy

Horyzont analizy podstawowej wynosi 48 tygodni (w modelu po 48 tyg. obserwacji <1% pacjentów pozostaje w programie).

Dyskontowanie

Ze względu na horyzont czasowy nieprzekraczający roku nie dyskutowano efektów i kosztów. Warianty testowania stóp dyskontowych zgodnie z Wytycznymi AOTMiT pozostawiono w analizie wrażliwości, co nie mogło mieć wpływu na wyniki, ponieważ nie testowano jednocześnie wariantu zgodnie z którym horyzont czasowy analizy przekraczałby rok (w żadnym przypadku do dyskontowania nie dochodzi).

Koszty

Analizowano bezpośrednio koszty medyczne związane z:

- kosztem leków (certolizumab pegol, adalimumab, golimumab, etanercept, infliksymab),
- podaniem leków,
- kwalifikacją do programu lekowego,
- monitorowaniem leczenia w programie lekowym.

Nie uwzględniano kosztów działań niepożądanych z powołaniem na zakładany brak różnic między lekami.

Model

Model wykonano w aplikacji MS Excel. Założono, że efektywność kliniczna wszystkich porównywanych terapii jest taka sama, a porównywane interwencje różnią jedynie koszty. Horyzont czasowy wynosi 48 tygodni (po 48 tyg. mniej niż 1% pacjentów pozostaje zgodnie z założeniami modelu w programie lekowym), długość cyklu przyjęto jako 1 tydzień (7 dni). Koszty leków i ich podania naliczane były na każdy cykl, natomiast koszty monitorowania i kwalifikacji naliczane były dodatkowo (koszt kwalifikacji jednorazowo; koszt monitorowania raz na rok). Koszty leków i ich podania naliczane były proporcjonalnie do odsetka leczonej kohorty – wraz z upływem czasu część analizowanej kohorty była wyłączana z leczenia (np. z powodu braku odpowiedzi na leczenie po 12 tygodniach lub z powodu utrzymującej się odpowiedzi na leczenie w 36 tygodniu). Dodatkowo pacjenci „wypadają z programu” w każdym cyklu ze względu na ryzyko zgonu i prawdopodobieństwo zaprzestania leczenia z innych powodów niż brak odpowiedzi, utrzymująca się remisja lub zgon.

Ponadto, w ramach przedstawionego modelu, z powodu zachodzenia okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, oszacowano wartości współczynników CUR porównywanych interwencji. Wartości CUR szacowane były w analizie wnioskodawcy w 24 tygodniowym horyzoncie czasowym, ale z powodu braku uzasadnienia dla różnicowania założeń analizy minimalizacji kosztów i założeń przyjętych dla oszacowania ceny maksymalnej jako podstawowy przyjęto 48 tygodniowy horyzont czasowy (zgodnym z długością horyzontu analizy minimalizacji kosztów). W przypadku wyliczenia ceny maksymalnej wnioskodawca przyjął również założenie o wyzerowaniu parametrów dotyczących skuteczności leczenia, które uwzględniane były w analizie minimalizacji kosztów (patrz rozdział 5.1.2. Dane wejściowe do modelu, sekcja *Efekty zdrowotne* poniżej). W tym przypadku również ostateczne obliczenia wykonano zgodnie z założeniami analizy podstawowej (minimalizacji kosztów).

Analiza wrażliwości

Autorzy AE wnioskodawcy przeprowadzili jednokierunkowe analizy wrażliwości, których wyniki i założenia przedstawiono w rozdziale 5.2.3 *Wyniki analizy wrażliwości*.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Efekty zdrowotne

W analizie uwzględniono następujące parametry (takie same dla wszystkich leków):

- prawdopodobieństwo przerwania leczenia z powodu jego nieskuteczności w 12 tygodniu od rozpoczęcia terapii – w celu kontynuacji terapii zachodzi konieczność uzyskania redukcji w skali BASDAI o min. 50% (BASDAI50), odsetek pacjentów nieodpowiadających na leczenie oszacowano w oparciu o dostępne dane (dane zidentyfikowano w badaniach RAPID-axSpA, ATLAS, Huang 2014, SPINE, van der Heijde 2006, Bao 2014 i GO-RAISE) [Tabela 6, str. 15 AE wnioskodawcy];
- prawdopodobieństwo przerwania leczenia z powodu uzyskania niskiej aktywności choroby (zdefiniowane w uzgodnionym programie lekowym jako uzyskanie przez świadczeniobiorcę małej aktywności choroby wyrażonej wartością BASDAI < 3) – prawdopodobieństwo przerwania terapii po 36 tygodniach (odpowiedź po 12 tygodniach + 6 miesięcy utrzymywania się remisji), szacowano w oparciu o dane dotyczące odpowiedzi BASDAI < 3 w 24 tygodniu, ze względu na brak odpowiednich wartości dla 36 tygodnia, w oparciu o dostępne dane (parametr ten jest raportowany jedynie w dwóch badaniach włączonych do analizy – ASSERT i Bao 2014) [Tabela 7, str. 18 AE wnioskodawcy];
- prawdopodobieństwo przerwania leczenia z innych przyczyn (przede wszystkim działań niepożądanych i nietolerancji leczenia) – na podstawie McLeod 2007 (przeгляд systematyczny i porównanie efektywności kosztów zastosowania adalimumabu, etanerceptu i infliksymabu w terapii ZZSK);
- prawdopodobieństwo zgonu – na podstawie tablic prawdopodobieństwa zgonu dla populacji ogólnej (dane GUS dla 2013 r.), z korektą danych GUS o rozkład płci w populacji pacjentów z ZZSK (3:1) oraz współczynnik 1,5, który wynika ze zwiększonego prawdopodobieństwa zgonu w populacji chorych z ZZSK w porównaniu do populacji ogólnej.

W poniższej tabeli przedstawiono wartości przyjęte przez autorów AE wnioskodawcy:

Tabela 31. Prawdopodobieństwa poszczególnych zdarzeń przejęte przez autorów analizy minimalizacji kosztów dla ZZSK

Parametr	Wartość
prawdopodobieństwo braku odpowiedzi po 12 tygodniach	55,1 %
prawdopodobieństwo przerwania leczenia z powodu uzyskania niskiej aktywności choroby* po 36 tygodniach (u pacjentów z odpowiedzią po 12 tygodniach)	93,9%
prawdopodobieństwo przerwania leczenia z innych przyczyn (w ciągu roku)	15%
współczynnik śmiertelności	1,5

* uzyskanie przez świadczeniobiorcę niskiej aktywności choroby wyrażonej wartością BASDAI < 3, która będzie utrzymywała się nieprzerwanie przez okres 6 miesięcy (zgodnie z treścią programu lekowego)

Największe znaczenie dla liczebności leczonej kohorty ma sprawdzenie skuteczności leczenia w 12 tygodniu (większość pacjentów – 55,1% - nie odpowiada na leczenie i jest wykluczana z programu), a następnie pacjenci, którzy odpowiedzieli na leczenie i pozostali w programie utrzymują odpowiedź w zdecydowanej większości – 93,9% - i ze względu na remisję również opuszczają program. Z tych względów w leczeniu po krótkim czasie pozostaje mniej niż 1% pacjentów, co zdeterminowało długość horyzontu czasowego.

Komentarz analityka AOTMiT:

Należy zwrócić uwagę, że w porównaniu z AWA z 2015 r. dotyczącą stosowania certolizumabu pegol w populacji pacjentów z ZZSK (analiza weryfikacyjna nr OT-4351-37/2014) zmianie uległy zapisy uzgodnionego programu lekowego dołączonego do wniosku. Zgodnie z zapisami programu lekowego z analizy OT-4351-37/2014:

- adekwatną odpowiedź na leczenie definiowano jako:

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

albo

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

- niską aktywność choroby definiowano jako „aktywność choroby wyrażona wartością BASDAI < 3 lub ASDAS < 1,3, która utrzymuje się nieprzerwanie przez okres 6 miesięcy”.

Obecnie adekwatną odpowiedź na leczenie definiuje się we wnioskowanym programie lekowym jako: zmniejszenie wartości BASDAI przynajmniej o 50% w stosunku do wartości sprzed leczenia (lub o 2 jednostki) oraz zmniejszenie bólu kręgosłupa w skali VAS o co najmniej 2 cm. Niską aktywność choroby definiuje się jako wartość BASDAI < 3 utrzymującą się przez okres 6 miesięcy.

Zarówno w analizie uprzedniej jak i obecnie wnioskodawca przy szacowaniu adekwatnej odpowiedzi na leczenie oparł się upraszczająco na zmniejszeniu wartości BASDAI przynajmniej o 50%. Co do niskiej aktywności choroby uprzednio autorzy AE wnioskodawcy oszacowali ten odsetek na **68,2%** poprzez podzielenie odsetka pacjentów, którzy uzyskali ASDAS < 1,3 w 24 tygodniu (30,4%) przez odsetek

pacjentów z BASDAI 50 po 12 tygodniach (44,6%). Obecnie oparto się na odpowiedzi BASDAI < 3 w **24 tygodniu** (ze względu na brak danych dla 36 tygodnia).

Źródłem parametrów skuteczności leczenia były dostępne dane kliniczne. Zgodnie z zapisami uzgodnionego programu lekowego dla certolizumabu pegol kryterium przerwania leczenia po 12 tygodniach jest brak adekwatnej odpowiedzi na leczenie, zdefiniowanej jako zmniejszenie wartości BASDAI przynajmniej o 50% w stosunku do wartości sprzed leczenia (lub o 2 jednostki) oraz zmniejszenie bólu kręgosłupa na skali VAS o co najmniej 2 cm. W modelu zdecydowano na posługiwanie się w zakresie tego kryterium odpowiedzią BASDAI 50. Wskaźnik BASDAI, oblicza się na podstawie 6 pytań dotyczących uczucia zmęczenia, bólu kręgosłupa, zapalenia stawów obwodowych, zapalenia przyczepów ścięgien i porannej sztywności kręgosłupa. Każde z pytań ocenia się w oparciu o VAS od 0 do 10, a wskaźnik jest średnią wartością wyników z wszystkich 6 pytań.

Obliczenia prawdopodobieństwa przerwania leczenia z powodu niezyskania odpowiedzi BASDAI 50 w 12. tygodniu przeprowadzono w oparciu o dane zidentyfikowane w badaniach RAPID-axSpA, ATLAS, Huang 2014, SPINE, van der Heijde 2006, Bao 2014 i GO-RAISE. W AE wnioskodawcy założono, że ze względu na brak istotnych różnic w skuteczności klinicznej porównywanych inhibitorów TNF-alfa (certolizumabu pegol, adalimumabu, etanerceptu, golimumabu i infliksymabu) można przyjąć, że prawdopodobieństwo przerwania leczenia w przypadku każdego z komparatorów jest porównywalne.

Tabela 32. Odsetek pacjentów z redukcją BASDAI o co najmniej 50% w 12 tygodniu.

Inhibitor TNF-a	Badanie	Oceniana technologia / komparator – n (%)	PLC – n (%)	OR (95% CI)
certolizumab	RAPID-axSpA	50/121 (41,3%)	9/57 (15,8%)	3,76 (1,69; 8,35)
adalimumab	ATLAS	94/208 (45,2%)	17/107 (15,9%)	4,37 (2,43; 7,84)
	Huang 2014	114/229 (49,8%)	19/115 (16,5%)	5,01 (2,87; 8,73)
etanercept	SPINE	18/39 (46,2%)	10/43 (23,3%)	2,83 (1,10; 7,29)
	van der Heijde 2006	93/155 (60,0%)	10/51 (19,6%)	6,15 (2,87; 13,18)
golimumab	Bao 2014	31/108 (28,7%)	8/105 (7,6%)	4,88 (2,12; 11,23)
	GO-RAISE	61/138 (44,2%)	12/78 (15,4%)	4,36 (2,16; 8,78)
Metaanaliza		461/998	85/556	4,51 (3,46; 5,90)

[źródło: AE wnioskodawcy str. 15, tabela 6]

Szansę uzyskania odpowiedzi BASDAI50 przeliczono na prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi w trakcie cyklu leczenia [według wzoru $p=s/(1+s)$, gdzie: p = prawdopodobieństwo, s = szansa]; prawdopodobieństwo to wyniosło 0,449, a więc prawdopodobieństwo braku odpowiedzi wynosi 0,551 (0,484; 0,616).

Uwaga analityka AOTMiT:

Zidentyfikowano błąd ekstrakcji danych w AE wnioskodawcy – w przypadku certolizumabu pegol niepoprawnie uwzględniono w obliczeniach wartość dla placebo „9/57 (15,8%)” – zgodnie z suplementem do publikacji Landewé 2014 (badanie RAPID-axSpA) poprawną wartością jest 6/57 (10,5%). Błąd ten nie wpływa znacząco na wyniki.

W programie lekowym kryterium uzyskania remisji choroby zostało zdefiniowane jako uzyskanie przez świadczeniobiorcę małej aktywności choroby wyrażonej wartością BASDAI < 3.

W analizie prawdopodobieństwo przerwania terapii po 36 tygodniach (po 12 tygodniach + 6 miesięcy [24 tygodnie] utrzymywania się remisji) oraz kolejnych tygodniach (48, 60, 72 etc. – ocena skuteczności leczenia co 12 tygodni) z powodu uzyskania remisji choroby szacowano w oparciu o zidentyfikowane dane w 24 tygodniu na podstawie badań ASSERT i Bao 2014. Wykorzystano dane z 24 tygodnia ze względu na brak odpowiednich wartości dla 36 tygodnia pochodzących ze zidentyfikowanych RCT oraz fakt, że – jak podkreśla wnioskodawca - największe zmiany odpowiedzi w leczeniu inhibitorami TNF-alfa odnotowuje się w pierwszych tygodniach leczenia.

Tabela 33. Odsetek pacjentów z BASDAI < 3 w 24 tygodniu.

Inhibitor TNF-a	Badanie	Oceniana technologia / komparator – n (%)	PLC – n (%)	OR (95% CI)
infl ksymbab	ASSERT	98/201 (48,8%)	15/78 (19,2%)	4,00 (2,13; 7,48)
golimumab	Bao 2014	39/108 (36,1%)	15/105 (14,3%)	3,39 (1,73; 6,65)
Metaanaliza		137/309	30/183	3,71 (2,35; 5,87)

[źródło: AE wnioskodawcy str. 18, tabela 7]

Najpierw na podstawie szansy obliczono prawdopodobieństwo uzyskania BASDAI < 3 u wszystkich pacjentów włączonych do badania, ale biorąc pod uwagę, że prawdopodobieństwo tej odpowiedzi będzie wyższe w grupie, u której w 12 tygodniu zaobserwowano odpowiedź BASDAI50, prawdopodobieństwo odpowiedzi w ogólnej liczbie pacjentów podzielono przez prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi BASDAI50 w 12 tygodniu, uzyskując prawdopodobieństwo uzyskania BASDAI < 3 w populacji, która uzyskała odpowiedź BASDAI50 w 12 tygodniu wynoszące 0,939.

Uwzględnione koszty

Analizowano bezpośrednie koszty medyczne związane z:

- kosztem leków (certolizumab pegol, adalimumab, golimumab, etanercept, infliksymab),
- podaniem leków,
- kwalifikacją do programu lekowego,
- monitorowaniem leczenia w programie lekowym.

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

- Koszty leków

Koszty leków przyjęto w analizie podstawowej **zgodnie z komunikatem DGL** z dnia 24.08.2015 r. dotyczącym wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań narastająco od stycznia do maja 2015 r.¹² Przyjęte wartości kosztów przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 34. Koszty leków przyjęte w analizie minimalizacji kosztów (ZZSK)

Lek	Dawka na podanie	Koszt pojedynczej dawki / fiołki***	Źródło
Certolizumab pegol (bez RSS)	200 mg		
	400 mg		
Certolizumab pegol (z RSS)	200 mg		
	400 mg		
Adalimumab	40 mg	2 058,43 PLN	NFZ (komunikat DGL)
Etanercept**	50 mg	947,91 PLN	NFZ (komunikat DGL)
Golimumab (Simponi)	50 mg	3 465,08 PLN	NFZ (komunikat DGL)
Infliksymab (Remicade)*	5 mg/kg m.c.	1 508,22 PLN (100 mg)	NFZ (komunikat DGL)
Infliksymab (Inflixtra)*	5 mg/kg m.c.	1 210,13 PLN (100 mg)	NFZ (komunikat DGL)
Infliksymab (Remsima)*	5 mg/kg m.c.	1 250,59 PLN (100 mg)	NFZ (komunikat DGL)
Infliksymab – średnia*	5 mg/kg m.c.	1 299,90 PLN (100 mg)	NFZ (komunikat DGL)

*w analizie jako koszt infliksymabu przyjęto średnią ważoną trzech dostępnych na rynku preparatów infliksymabu

**w analizie jako koszt adalimumabu przyjęto średnią ważoną trzech produktów leczniczych Enbrel

*** w przypadku infl ksymbabu fiołka, dla pozostałych leków dawka

Komentarz analityka AOTMiT:

Dla porównania i weryfikacji analitycy AOTMiT oszacowali ceny poszczególnych leków w oparciu o najbardziej aktualne dane – Komunikat Centrali NFZ „Wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii (styczeń - grudzień 2015)”¹³. Wartości cen oszacowanych w oparciu o powyższy komunikat przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 35. Koszty leków na podstawie komunikatu NFZ oszacowane przez analityków AOTMiT

Lek	Dawka na podanie	Koszt pojedynczej dawki / fiołki***	Źródło
Adalimumab	40 mg	2 061,46 PLN	NFZ (komunikat DGL)

¹² Informacje o wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN. <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl.6733.html> (dostęp: 13.05.2016 r.)

¹³ <http://nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl.6839.html>

Lek	Dawka na podanie	Koszt pojedynczej dawki / fiołki***	Źródło
Etanercept**	50 mg	947,58 PLN	NFZ (komunikat DGL)
Golimumab (Simponi)	50 mg	3 466,02 PLN	NFZ (komunikat DGL)
Infliksymab (Remicade)*	5 mg/kg m.c.	1 508,22 PLN (100 mg)	NFZ (komunikat DGL)
Infliksymab (Inflectra)*	5 mg/kg m.c.	1 213,30 PLN (100 mg)	NFZ (komunikat DGL)
Infliksymab (Remsima)*	5 mg/kg m.c.	1 234,43 PLN (100 mg)	NFZ (komunikat DGL)
Infliksymab – średnia*	5 mg/kg m.c.	1 260,24 PLN (100 mg)	NFZ (komunikat DGL)

* wartość średnia ważona ilością zrefundowanych mg substancji czynnej

** wartość średnia ważona ilością zrefundowanych mg substancji czynnej (3 produkty lecznicze Enbrel)

*** w przypadku infl ksymbabu fiołka, dla pozostałych leków dawka

Ceny wyliczone w oparciu o najbardziej aktualne dane są bardzo zbliżone do wyliczeń wnioskodawcy, dlatego nie przeprowadzono przeliczeń własnych w tym zakresie, gdyż miałyby one bardzo niewielki wpływ na wyniki.

- Koszty podania leku

Koszt podania leczenia w analizie podstawowej szacowano w oparciu o założenie, że pierwsze podanie certolizumabu pegol, adalimumabu, etanerceptu i golimumabu następuje w warunkach ambulatoryjnych, a kolejne podania realizowane są samodzielnie przez pacjenta (z zerowym w tym przypadku kosztem podania). W przypadku infliksymabu podstawowa analiza zakłada podanie w trybie hospitalizacji jednodniowej. Procedurze ambulatoryjnej przypisane jest świadczenie 5.08.07.0000004 (przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu), natomiast procedurze związanej z jednodniową hospitalizacją świadczenie 5.08.07.0000003 (hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu) – patrz Załącznik nr 1 do Zarządzenia nr 48/2015/DGL Prezesa NFZ z dnia 19 sierpnia 2015 r.; Katalog świadczeń i zakresów – leczenie szpitalne – programy zdrowotne (lekowe). Koszt podania w warunkach ambulatoryjnych przyjęto na poziomie 104 PLN, natomiast koszt hospitalizacji jednodniowej na 468 PLN. Założenie o podawaniu infliksymabu, który podawany jest w infuzji dożylniej, w ramach hospitalizacji jest zgodne z opinią ekspertów klinicznych.

- Koszty kwalifikacji do programu lekowego

Koszt kwalifikacji pacjentów do programu lekowego oparto na wycenie procedury NFZ dla programu lekowego leczenia pacjentów z ZZSK – procedura nr 5.08.07.0000006 (Kwalifikacja i weryfikacja leczenia biologicznego w chorobach reumatycznych) – patrz Załącznik nr 1 do Zarządzenia nr 48/2015/DGL Prezesa NFZ z dnia 19 sierpnia 2015 r.; Katalog świadczeń i zakresów – leczenie szpitalne – programy zdrowotne (lekowe). Koszt tej procedury wynosi 6,25 punktu rozliczeniowego, co przy wycenie punktu na poziomie 52,00 PLN związane jest z kosztem procedury w wysokości 325,00 PLN.

- Koszty monitorowania leczenia

Koszt monitorowania leczenia oparto na wycenie procedury NFZ dla aktualnego programu lekowego leczenia pacjentów z ZZSK – procedura nr 5.08.08.0000045 (Diagnostyka w programie leczenia inhibitorami TNF-alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa). Koszty monitorowania leczenia są rozliczane jednorazowo w ciągu roku. Zgodnie z załącznikiem 2 (Katalog ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych) do Zarządzenia nr 48/2015/DGL Prezesa NFZ z dnia 19 sierpnia 2015 r., procedurę diagnostyczną nr 5.08.06.0000045 wyceniono na 14,4 punktu, co przy wycenie punktu rozliczeniowego na poziomie 52,00 PLN związane jest z kosztem procedury w wysokości 748,80 PLN.

Koszty monitorowania leczenia są rozliczane proporcjonalnie do czasu trwania leczenia pacjenta w programie.

Użyteczności stanów zdrowia

Użyteczności stanów zdrowia wykorzystano w AE wnioskodawcy tylko przy szacowaniu wartości współczynników CUR. Wartości współczynników CUR porównywanych interwencji zostały przedstawione z powodu zachodzenia okoliczności art. 13 ust 3 ustawy o refundacji.

W celu zidentyfikowania wartości użyteczności przypisanych stanom związanym z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa przeprowadzono przegląd systematyczny w bazach danych PubMed, Embase i The Cochrane Library. Tabelaiczne zestawienie zidentyfikowanych wartości użyteczności przedstawiono w aneksie 7 AE wnioskodawcy.

Dodatkowo wartości użyteczności poszukiwano w bazie Cost-Effectiveness Analysis Registry (CEA Registry). Wyniki przeszukiwania bazy przedstawiono poniżej.

Tabela 36. Wartości użyteczności zidentyfikowane w drodze przeszukiwania bazy Cost-Effectiveness Analysis Registry – stan na dzień 16 czerwca 2015 r.

Stan zdrowia	Wartość użyteczności	Źródło
Pacjent z ZZSK z niepowodzeniem terapii NLPZ	0,923	Neilson 2010
Stabilny stan	0,924	Jansen 2010
Pacjent z ZZSK leczony INF w regularnych dawkach co 6 tyg. po roku terapii	0,7	Fautrel 2009
Pacjent z ZZSK leczony INF na żądanie po roku terapii	0,6	Fautrel 2009
Pacjent z ZZSK leczony INF po roku terapii	0,7	Fautrel 2009
ZZSK (wyjściowo)	0,4	Fautrel 2009
Zdarzenie sercowo-naczyniowe	0,412	Jansen 2007
Mniejsze objawy żołądkowo-jelitowe wymagające leczenia	0,816	Jansen 2007
Leczenie ambulatoryjne pod kątem podejrzewanych dużych zdarzeń żołądkowo-jelitowych	0,692	Jansen 2007
Leczenie szpitalne pod kątem podejrzewanych dużych zdarzeń żołądkowo-jelitowych	0,624	Jansen 2007
Leczenie ambulatoryjne perforacji, wrzodów lub krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego lub krwawienia z dolnego odcinka przewodu pokarmowego	0,692	Jansen 2007
Leczenie szpitalne perforacji, wrzodów lub krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego lub krwawienia z dolnego odcinka przewodu pokarmowego	0,624	Jansen 2007
Operacja z powodu perforacji, wrzodów lub krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego lub krwawienia z dolnego odcinka przewodu pokarmowego	0,512	Jansen 2007
ZZSK (BASDAI < 3)	0,8	Kobelt 2006
ZZSK (BASDAI ≥ 7)	0,39	Kobelt 2006
ZZSK (BASFI ≥ 7)	0,47	Kobelt 2006
ZZSK (BASFI < 3)	0,47	Kobelt 2006
EQ-5D gdy BASDAI < 4	0,76	Boonen 2005
EQ-5D gdy BASDAI ≥ 4	0,59	Boonen 2005
ZZSK4	0,67	Van Tubergen 2002

[źródło: AE wnioskodawcy]

Ostatecznie, w modelu wnioskodawcy założono, że pacjenci włączeni do analizy mają użyteczność stanu zdrowia odpowiadającą aktywnemu ZZSK. Użyteczność tę, jak i zmianę tego stanu oszacowano na podstawie algorytmu wykorzystanego w modelu rekomendowanym przez McLeod 2007: oczekiwana wartość użyteczności = $0,8772 - 0,0323 \times \text{BASFI} - 0,0384 \times \text{BASDAI} - 0,0279 \times \text{UDZIAŁ MĘŻCZYŹN} + 0,0017 \times \text{WIEK}$.

Wyjściowe wartości BASFI i BASDAI ustalono na poziomie wynikającym ze średniej ważonej ze wszystkich analizowanych badań, w których podano te wartości (jako średnią ± odchylenie standardowe) tj. 6,22 dla BASDAI i 5,26 dla BASFI. Wartości związane z wiekiem i udziałem mężczyzn w grupie pacjentów przyjęto takie jak w analizie minimalizacji kosztów. Oszacowana na tej podstawie wartość wyjściowa użyteczności wynosi 0,512.

Zmianę wartości użyteczności oszacowano na podstawie wartości zmiany BASDAI i BASFI (w 24. tygodniu). Dane dotyczące zmiany tych parametrów dostępne były jedynie dla badań RAPID-axSpA, ATLAS i Tam 2014 (w wymaganej formie średniej zmiany ± odchylenie standardowe dla 24 tygodnia leczenia). W analizie przyjęto założenie, że pacjenci osiągają liniowo docelowy stan zdrowia. Szczegółowe dane dotyczące wyliczeń wartości wyjściowych i zmian przedstawione zostały w aneksie 9 AE wnioskodawcy. Oszacowana na tej podstawie wartość końcowa użyteczności wynosi 0,654, a średnia wartość użyteczności w 24-tygodniowym horyzoncie obserwacji wyniesie 0,583, co w horyzoncie 24 tygodni – przyjętym przez wnioskodawcę do obliczeń ilorazów kosztu i efektu - przekłada się na wartość użyteczności QALY równą 0,269 ($0,583 \times 24/52$ tyg.). Jako, że wartość QALY jest identyczna dla każdego leku wartość ta nie ma znaczenia dla wyniku rankingu CURów, gdyż wybór leku o najkorzystniejszym współczynniku kosztu i efektu determinują koszty.

Analiza wrażliwości:

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

- Średni wiek pacjentów włączanych do programu (zakres zmienności wynikający z mediany błędu standardowego wieku w zidentyfikowanych w systematycznym przeglądzie RCT):
 - Scenariusz A1 – 28 lat,
 - Scenariusz A2 – 48 lat.
- Odsetek pacjentów, którzy przerywają leczenie po 3 miesiącach terapii z powodu braku skuteczności wraz z odsetkiem pacjentów, którzy po 36. tygodniu przerywają leczenie z powodu uzyskania remisji:

- Scenariusz B1 – 61,6% pacjentów przerywa leczenie z powodu braku odpowiedzi na leczenie i 100% pacjentów z pozostałej grupy przerywa leczenie z powodu remisji,
- Scenariusz B2 – 48,4% pacjentów przerywa leczenie z powodu braku odpowiedzi na leczenie i 61,2% pacjentów z pozostałej grupy przerywa leczenie z powodu remisji.
- Prawdopodobieństwo zgonu w populacji z ZZSK:
 - Scenariusz C1 – ryzyko zgonu w populacji z ZZSK takie samo jak w populacji ogólnej.
- Roczne prawdopodobieństwo przerwania leczenia z powodu innych przyczyn niż brak odpowiedzi lub remisja choroby:
 - Scenariusz D1 – 7% pacjentów rocznie przerywa leczenie,
 - Scenariusz D2 – 24% pacjentów rocznie przerywa leczenie,
 - Scenariusz D3 – 0% pacjentów rocznie przerywa leczenie.
- Średnia waga pacjentów włączonych do programu (zakres zmienności wynikający z mediany błędu standardowego wagi w zidentyfikowanych w systematycznym przeglądzie RCT):
 - Scenariusz E1 – 55,1 kg;
 - Scenariusz E2 – 81,7 kg.
- Zmiana proporcji płci pacjentów z ZZSK:
 - Scenariusz F1 – stosunek mężczyzn do kobiet 2:1.
- Dyskontowanie efektów zdrowotnych i kosztów w 2 roku leczenia:
 - Scenariusz G1 - 5% dla kosztów i wyników zdrowotnych;
 - Scenariusz G2 - 0% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów;
 - Scenariusz G3 - 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych.
- Zmiana horyzontu czasowego:
 - Scenariusz H1 – horyzont 24 tyg. (odpowiadający obserwacji klinicznej).

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela poniżej przedstawia wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy odpowiednio w wariantcie bez RSS oraz z uwzględnieniem mechanizmu RSS.

Horyzont analizy podstawowej wynosi 48 tygodni (zgodnie z modelem po 48 tyg. mniej niż 1% pacjentów pozostaje w programie lekowym).

Tabela 37. Koszty całkowite i inkrementalne terapii w 48-tygodniowym horyzoncie – analiza podstawowa.

Parametr	Koszt leku* [PLN]	Koszt podania [PLN]	Koszt monitorowania [PLN]	Koszt włączenia [PLN]	Razem* [PLN]
Koszty całkowite [PLN]					
Certolizumab pegol		104,00	311,64	325,00	
Adalimumab	22 704,24	104,00	311,64	325,00	23 444,88
Etanercept	20 877,47	104,00	311,64	325,00	21 618,11
Inflixymab	18 987,73	1 998,86	311,64	325,00	21 623,23
Golimumab	19 009,22	104,00	311,64	325,00	19 749,86
Certolizumab pegol vs koszty inkrementalne vs [PLN]					
Adalimumab		0,00	0,00	0,00	
Etanercept		0,00	0,00	0,00	
Inflixymab		-1 894,86	0,00	0,00	
Golimumab		0,00	0,00	0,00	

* wartość bez RSS / z RSS

Podstawowa analiza minimalizacji kosztów wykazała, że terapia certolizumabem pegol w 48-tygodniowym horyzoncie czasowym, bez uwzględnienia RSS, jest **droższa** od wszystkich pozostałych interwencji. Terapia certolizumabem jest droższa od: terapii adalimumabem o [redacted], terapii etanerceptem o [redacted], terapii infliksymabem o [redacted] i terapii golimumabem o [redacted]. Uwzględniając zaproponowany RSS terapia certolizumabem jest: **tańsza** od terapii adalimumabem o [redacted], **tańsza** od terapii etanerceptem o [redacted], **tańsza** od terapii infliksymabem o [redacted] oraz **droższa** od terapii golimumabem o [redacted].

5.2.2. Wyniki analizy progowej

W rozpatrywanym przypadku zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, w związku z czym wyznaczono cenę maksymalną. Interwencją o najkorzystniejszym współczynniku CUR jest **golimumab**. Cena zbytu netto produktu leczniczego Cimzia, przy której koszt stosowania tej technologii nie jest wyższy od kosztu stosowania golimumabu wynosi [redacted]. Jest to cena znacznie niższa od ceny zaproponowanej przez wnioskodawcę; również niższa od ceny w wariantcie z uwzględnieniem RSS (cena maksymalna brutto wyliczona zgodnie z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji wynosi [redacted] PLN, zaś cena brutto z RSS zaproponowana przez wnioskodawcę wynosi [redacted] PLN).

Komentarz analityka AOTMiT:

W swoich obliczeniach dotyczących ceny maksymalnej wnioskodawca bez uzasadnienia przyjął odmienne założenia niż w ramach analizy minimalizacji kosztów, a mianowicie wyzerował współczynniki dotyczące skuteczności leczenia oraz przyjął inną długość horyzontu czasowego. Analitycy Agencji wykonali obliczenia bez zerowania współczynników dotyczących skuteczności leczenia w 48-tygodniowym horyzoncie czasowym, gdyż takie założenia najlepiej oddają przyszłą rzeczywistą praktykę kliniczną w przypadku objęcia certolizumabu pegol refundacją zgodnie z założeniami wnioskowanego programu lekowego.

W przypadku przyjęcia założeń wnioskodawcy, tj. w sytuacji gdy parametry dotyczące skuteczności leczenia są wyzerowane i wszyscy pacjenci kontynuują leczenie przez 24 tygodnie, cena zrównująca koszty certolizumabu i golimumabu wynosi [redacted].

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Autorzy AE wnioskodawcy przeprowadzili jednokierunkowe analizy wrażliwości dla parametrów niepewnych. Przeprowadzona została analiza wartości skrajnych, która ocenia wpływ przyjęcia przez te parametry wartości ekstremalnych. Parametry użyte w analizie wrażliwości, wraz z zakresem zmienności oraz uzasadnieniem zakresów zmienności wskazano w poniższej tabeli.

Tabela 38. Parametry testowane w ramach analizy wrażliwości CMA

Zmienna	Wartość w analizie podstawowej	Wartości testowane w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
Średni wiek pacjentów	A0: 38 lat	A1: 28 lat; A2: 48 lat	Wynika z mediany odchylenia standardowego wieku w zidentyfikowanych w systematycznym przeglądzie RCT
Odsetek pacjentów, którzy przerywają leczenie po 3 miesiącach terapii z powodu braku skuteczności i następnie po 36 tygodniach z powodu uzyskania remisji	B0: 55,1%; 93,9%	B1: 61,6%; 100% B2: 48,4%; 61,2%	Wartości wynikają z odpowiedzi BASDAI 50 w 12 tygodniu i wyniku BASDAI<3 w 24 tygodniu w zidentyfikowanych w systematycznym przeglądzie RCT
Prawdopodobieństwo zgonu w populacji z ZZSK	C0: 1,5	C1: 1	Prawdopodobieństwo zgonu takie jak w populacji ogólnej
Roczne prawdopodobieństwo przerwania leczenia z powodu innych przyczyn niż brak odpowiedzi lub remisja choroby	D0: 15,0%	D1: 7% D2: 24% D3: 0%	Wartości z analizy ekonomicznej przeprowadzonej na zlecenie NICE (McLeod 2007)
Średnia waga pacjentów włączonych do programu	E0: 68,4 kg	E1: 55,1kg; E2: 81,7kg;	Wynika z mediany odchylenia standardowego wagi w zidentyfikowanych w systematycznym przeglądzie RCT
Stosunek mężczyzn do kobiet	F0: 3:1	F1: 2:1	Zakres wynika z proporcji płci wśród chorych z ZZSK
Dyskontowanie efektów zdrowotnych i kosztów w 2 roku leczenia (stopa dyskontowa)	G0: 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych	G1: 5% dla kosztów i wyników zdrowotnych; G2: 0% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów; G3: 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych.	Oparto na Wytycznych oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 2.9, Warszawa, kwiecień 2009
Horyzont obserwacji	H0: 48 tygodni	H1: 24 tygodnie	Horyzont zdefiniowany czasem obserwacji w badaniu klinicznym (analiza wrażliwości) lub czasem obecności pacjentów w programie lekowym (w modelu po 48 tyg. obserwacji <1% pacjentów pozostaje w programie)

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości dla wszystkich uwzględnionych parametrów przedstawione są na stronach 33-39 Analizy Ekonomicznej wnioskodawcy (rozdział 3.2.2. Analiza wrażliwości).

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

Analiza oparta na cenie certolizumabu pegol uwzględniającej RSS wykazała, że dla większości scenariuszy terapia certolizumabem pegol pozostaje tańsza od terapii adalimumabem, etanerceptem i infliksymabem. Wyjątkiem jest scenariusz E1 (scenariusz zakładający **niską masę ciała pacjentów**), w którym terapia certolizumabem pegol jest **droższa od terapii infliksymabem** o [redacted] oraz scenariusz H1 (**horyzont analizy 24 tygodnie**), w którym terapia certolizumabem pegol jest **droższa od terapii etanerceptem** o [redacted]. W przypadku wszystkich scenariuszy dla golimumabu, terapia certolizumabem pegol jest droższa.

Tabela 39. Zmiany % kosztów terapii vs analiza podstawowa – jednoczynnikowa analiza wrażliwości

Scenariusz	Koszt certolizumabu pegol (%)	Koszt adalimumabu (%)	Koszt etanerceptu (%)	Koszt infliksymabu (%)	Koszt golimumabu (%)

Scenariusz	Koszt certolizumabu pegol (%)		Koszt adalimumabu (%)	Koszt etanerceptu (%)	Koszt infliksymabu (%)	Koszt golimumabu (%)
	bez RSS	z RSS				
A1			0,04%	0,04%	0,03%	0,04%
A2			-0,13%	-0,13%	-0,08%	-0,13%
B1			-7,67%	-7,66%	-5,28%	-7,26%
B2			19,53%	19,50%	13,99%	16,88%
C1			0,03%	0,03%	0,02%	0,03%
D1			2,49%	2,57%	1,63%	2,51%
D2			-2,96%	-3,05%	-1,95%	-2,97%
D3			4,57%	4,73%	3,00%	4,61%
E1			0,00%	0,00%	-17,07%	0,00%
E2			0,00%	0,00%	17,07%	0,00%
F1			0,02%	0,02%	0,01%	0,02%
G1			0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
G2			0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
G3			0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
H1			-22,99%	-22,96%	-10,61%	-22,51%

Spośród testowanych zmiennych klinicznych, w najmniejszym stopniu na wyniki analizy wpływa założenie dotyczące ryzyka zgonu w populacji ZZSK na tym samym poziomie co w populacji ogólnej (scenariusz C1), założenie dotyczące wieku pacjentów objętych leczeniem (scenariusze A1 i A2) oraz związane z rozkładem płci wśród chorych na ZZSK (scenariusz F1). Wyniki takie związane są ze stosunkowo niewielkim wpływem ZZSK na ogólną śmiertelność pacjentów z tą chorobą oraz faktem, że choroba ta dotyczy w znacznym stopniu młodych chorych o umiarkowanym i niskim podstawowym ryzyku zgonu. Zmiany parametrów dyskontowania nie mogą mieć wpływu na wynik analizy ze względu na fakt, że horyzont analizy dla parametrów przyjętych w podstawowym scenariuszu jest krótszy niż rok.

Stosunkowo największy wpływ na końcowe wyniki miały oparte na danych klinicznych (95% przedziały ufności dla oszacowanych wartości podstawowych) założenia dotyczące odsetka pacjentów przerywających leczenie z powodu braku skuteczności w 12. tygodniu leczenia lub uzyskania remisji (scenariusze B1 i B2) oraz w mniejszym stopniu założenia dotyczące odsetka pacjentów przerywających leczenie z innych przyczyn (scenariusze D1-D3). Również skrócenie horyzontu analizy do 24 tygodni (scenariusz H1) miało znaczny wpływ na wyniki końcowe. W pozostałych scenariuszach odnotowywano raczej niewielkie zmiany w stosunku do scenariusza podstawowego (wyjątkiem są scenariusze związane z masą pacjentów, w których zmiany kosztów terapii infliksymabem sięgały 17%).

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 40. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK/ ?	Populacja uwzględniona w analizie jest szersza niż wnioskowana (do analizy klinicznej włączono badania niekoniecznie zgodne z wnioskowanym programem lekowym pod względem linii wcześniejszego 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?	NIE	

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	W modelu po 48 tyg. obserwacji <1% pacjentów pozostaje w programie.
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?	NIE	Horyzont czasowy analizy jest krótszy od roku.
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

Analitycy AOTMiT nie odnaleźli błędów w strukturze modelu wykorzystanego przez wnioskodawcę. Zdaniem analityków struktura modelu jest odpowiednia do rozpatrywanego problemu decyzyjnego. Model dostarczony do Agencji jest przejrzysty i daje możliwość modyfikacji parametrów wejściowych oraz weryfikacji wyników.

Główne kryteria uzgodnionego programu lekowego:

- kryterium przerwania leczenia po 12 tygodniach był brak adekwatnej odpowiedzi na leczenie, zdefiniowanej jako zmniejszenie wartości BASDAI przynajmniej o 50% w stosunku do wartości sprzed leczenia (lub o 2 jednostki) oraz zmniejszenie bólu kręgosłupa na skali VAS o co najmniej 2 cm – w modelu zdecydowano się na posługiwanie się w zakresie tego kryterium odpowiedzią BASDAI 50;
- kryterium uzyskania remisji choroby zostało zdefiniowane jako uzyskanie przez świadczeniobiorcę małej aktywności choroby wyrażonej wartością BASDAI < 3

są odzwierciedlone w modelu. W momencie sprawdzenia skuteczności leczenia - po 12 tygodniach – zgodnie z danymi klinicznymi na terapię nie odpowiada większość chorych (55,13%) i zaprzestają oni leczenia (kohorta zmniejsza się też w każdym cyklu ze względu na prawdopodobieństwo zgonu i przerwania leczenia z innych przyczyn niż brak odpowiedzi, niska aktywność choroby lub zgon, ale są to wielkości niewielkie). Zgodnie z danymi klinicznymi większość pacjentów nie uzyskuje adekwatnej odpowiedzi na leczenie (a w związku z tym „wypada” z programu w 12 tyg. i nie generuje już kosztów), ale spośród pacjentów którzy odpowiedź uzyskują zdecydowana większość wykazuje niską aktywność choroby w 36 tygodniu (93,85%) – czyli odpowiedź utrzymuje się u nich nieprzerwanie przez okres 6 miesięcy, tak jak wymaga tego program. Ci pacjenci również są z programu wyłączani (a więc 12 i 36 tydzień to momenty kiedy następują drastyczne zmiany w wielkości leczonej kohorty chorych), dlatego tak niewielu chorych pozostaje w leczeniu (w 48-tygodniu leczenia jest już ich mniej niż 1% kohorty, co zdeterminowało wybór horyzontu czasowego). Model umożliwia wykonanie obliczeń z wyzerowaniem odsetków dotyczących efektywności leczenia, lecz uznano, że uwzględnienie tych danych jest konieczne dla zaprognozowania przyszłych kosztów funkcjonowania proponowanego programu lekowego, który ma działać w oparciu o analizowane kryteria. Oczywiście, oszacowane odsetki prawdopodobieństwa odpowiedzi po 12 tygodniach leczenia oraz prawdopodobieństwa przerwania leczenia z powodu utrzymywania się niskiej aktywności choroby są obarczone niepewnością i opierają się na bardzo ograniczonych danych klinicznych ponieważ odnośne parametry były analizowane tylko w niektórych z badań zidentyfikowanych w analizie klinicznej. Zwłaszcza dotyczy to utrzymywania się niskiej aktywności choroby – tutaj szacunku dokonano w oparciu o dane z dwóch badań - dla infliksymabu i golimumabu - i dla 24 a nie 36 tygodnia leczenia, co może oznaczać, że uwzględnione oszacowanie jest zbyt optymistyczne.

Program lekowy zakłada jeszcze jedno kryterium dotyczące przerwania udziału w programie, związane z utratą adekwatnej odpowiedzi rozumianą jako stwierdzenie w trakcie zaplanowanych wizyt monitorujących po każdym dwóch kolejnych okresach 12 tygodniowych nieutrzymania kryteriów zgodnych z definicją adekwatnej

odpowiedzi na leczenie. Kryterium to nie ma jednak odzwierciedlenia w zaproponowanym modelu, ze względu na brak danych dotyczących utraty odpowiedzi pochodzących ze zidentyfikowanych badań klinicznych, krótki horyzont analizy oraz przede wszystkim fakt, że pomiędzy 12 a 24 tygodniem leczenia obserwuje się wzrost (a nie spadek) odpowiedzi na leczenie.

W modelu nie uwzględniono **możliwości ponownego włączenia pacjenta do programu lekowego**, co stanowi znaczne uproszczenie, podczas gdy zapisy proponowanego programu dają taką możliwość („świadczeniobiorca, u którego zaprzestano podawania leku wymienionego w programie i zastosowanego zgodnie z jego zapisami z powodu uzyskania niskiej aktywności choroby lub remisji i u którego w trakcie badania kontrolnego stwierdzono nawrót choroby (wzrost BASDAI do wartości co najmniej 4), jest włączany do programu bez kwalifikacji”, „pacjent jest włączany do ponownego leczenia substancją czynną, której zastosowanie wywołało niski poziom aktywności choroby lub remisję”).

Nie uwzględniono też możliwości stosowania inhibitorów TNF-alfa **w drugiej linii** leczenia biologicznego.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

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

Założenia, które potencjalnie mogą mieć największy wpływ na wyniki zostały przetestowane w ramach analizy wrażliwości.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

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 wnioskodawcy,
- sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym.

W strukturze modelu nie odnaleziono błędów, natomiast wątpliwe założenia modelu wnioskodawcy opisano w rozdziale „Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy”.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Nie wykonywano obliczeń własnych.

5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy była ocena ekonomiczna produktu leczniczego Cimzia (certolizumab pegol) stosowanego w terapii chorych z zeszytniającym zapaleniem stawów kręgosłupa (ZZSK).

Ocenianą interwencją był produkt leczniczy Cimzia. Dawkowanie przyjęto zgodnie z ChPL: zalecana dawka początkowa produktu Cimzia u dorosłych pacjentów wynosi 400 mg (podawana 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.

Wykonana została analiza minimalizacji kosztów w 48-tygodniowym horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Ze względu na brak kosztów zidentyfikowanych po stronie pacjenta w przypadku terapii ZZSK, perspektywę płatnika publicznego uznano za tożsamą z perspektywą poszerzoną (NFZ + pacjent).

Certolizumab pegol porównywano z:

- adalimumabem – dawkowanie: 40 mg co 2 tygodnie;

- etanerceptem – dawkowanie: 50 mg co tydzień;
- infliksymabem – dawkowanie: 5 mg/kg m. c. w dniach 0, 14, 42 a następnie co 8 tygodni;
- golimumabem – dawkowanie: 50 mg co miesiąc.

Analizowano bezpośrednie koszty medyczne związane z: kosztem leków, podaniem leków, kwalifikacją do programu lekowego, monitorowaniem leczenia w programie lekowym. Nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych ze względu na porównywalny profil bezpieczeństwa (różnice istotne statystycznie z placebo dotyczyły działań niepożądanych ogółem, działań niepożądanych związanych z leczeniem oraz infekcji). Uwzględniono koszty leków oszacowane na podstawie **komunikatów DGL**.

Model wykonano w aplikacji MS Excel. Założono, że efektywność kliniczna wszystkich porównywanych terapii jest taka sama, a porównywane interwencje różnią jedynie koszty. Horyzont czasowy wynosi 48 tygodni (po 48 tyg. mniej niż 1% pacjentów pozostaje zgodnie z założeniami modelu w programie lekowym), długość cyklu przyjęto jako 1 tydzień (7 dni). Koszty leków i ich podania naliczane były na każdy cykl, natomiast koszty monitorowania i kwalifikacji naliczane były dodatkowo (koszt kwalifikacji jednorazowo; koszt monitorowania raz na rok). Koszty leków i ich podania naliczane były **proporcjonalnie do odsetka leczonej kohorty** – wraz z upływem czasu część analizowanej kohorty była wyłączana z leczenia (np. z powodu braku odpowiedzi na leczenie po 12 tygodniach lub z powodu utrzymującej się odpowiedzi na leczenie w 36 tygodniu). Dodatkowo pacjenci „wypadają z programu” w każdym cyklu ze względu na ryzyko zgonu i prawdopodobieństwo zaprzestania leczenia z innych powodów niż brak odpowiedzi, utrzymująca się remisja lub zgon.

Dodatkowo w ramach przedstawionego modelu, z powodu zachodzenia okoliczności art. 13 ust 3 ustawy o refundacji, oszacowano wartości współczynników CUR porównywanych interwencji. Ze względu na porównywalną skuteczność leków biologicznych w terapii ZZSK, w szacunkach dotyczących ilorazu kosztu i efektu założono, że efekt w postaci QALY będzie taki sam dla wszystkich leków (wartości CUR będą różnić się jedynie ze względu na różne koszty poszczególnych terapii).

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

Wyniki wnioskodawcy:

Podstawowa analiza minimalizacji kosztów dla ZZSK wykazała, że terapia certolizumabem pegol w 48-tygodniowym horyzoncie czasowym, bez uwzględnienia RSS, jest **droższa** od wszystkich pozostałych interwencji. Terapia certolizumabem jest droższa od: terapii adalimumabem o [redacted], terapii etanerceptem o [redacted], terapii infliksymabem o [redacted] i terapii golimumabem o [redacted]. Uwzględniając zaproponowany RSS terapia certolizumabem jest **tańsza** od terapii adalimumabem o [redacted], **tańsza** od terapii etanerceptem o [redacted], **tańsza** od terapii infliksymabem o [redacted] oraz droższa od terapii **golimumabem** o [redacted].

W przypadku ZZSK zachodzą okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji. Interwencją o najkorzystniejszym współczynniku CUR jest **golimumab**. Cena zbytu netto produktu leczniczego Cimzia, przy której koszt stosowania tej technologii nie jest wyższy od kosztu stosowania golimumabu wynosi [redacted].

Analiza wrażliwości:

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

Analiza oparta na cenie certolizumabu pegol uwzględniającej RSS wykazała, że dla większości scenariuszy terapia certolizumabem pegol pozostaje tańsza od terapii adalimumabem, etanerceptem i infliksymabem. Wyjątkiem jest scenariusz E1 (scenariusz zakładający **niską masę ciała pacjentów**), w którym terapia certolizumabem pegol jest **droższa od terapii infliksymabem** o [redacted] oraz scenariusz H1 (**horyzont analizy 24 tygodnie**), w którym terapia certolizumabem pegol jest **droższa od terapii etanerceptem** o [redacted]. W przypadku wszystkich scenariuszy dla golimumabu, terapia certolizumabem pegol jest droższa.

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 wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych jest oszacowanie przyszłych wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Cimzia (certolizumab pegol) w ramach programu lekowego „Leczenie inhibitorami TNF ALFA świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M45)”.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (wszystkie koszty różniące się są ponoszone przez NFZ, więc perspektywa wspólna jest tożsama z perspektywą płatnika publicznego).

Horyzont czasowy

2 letni (07.2016-06.2018 r.)

Kluczowe założenia

W analizie rozważono dwa scenariusze:

- **scenariusz istniejący** – zakładający brak finansowania certolizumabu pegol ze środków publicznych w leczeniu ZZSK w ramach wnioskowanego programu lekowego; pacjenci z ZZSK poddawani są terapii adalimumabem, etanerceptem, golimumabem lub infliksymabem w ramach programu lekowego „Leczenie inhibitorami TNF alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M 45)”;
- **scenariusz nowy** – certolizumab pegol jest refundowany ze środków publicznych w leczeniu chorych z ZZSK w ramach proponowanego programu lekowego („Leczenie inhibitorami TNF ALFA świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M45), pacjenci z ZZSK poddawani są terapii adalimumabem, etanerceptem, golimumabem, infliksymabem lub certolizumabem pegol.

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 certolizumab pegol w dalszym ciągu będzie finansowany w ramach istniejącej grupy limitowej (1104.0, certolizumab pegol), w której podstawę limitu finansowania wyznacza produkt Cimzia (certolizumab pegol), 200 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 2 ampułkostrzykawki w opakowaniu, kod EAN: 5909990734894.

Wnioskodawca zaproponował RSS zgodnie, z którym:

Ograniczenia według wnioskodawcy

Zgodnie z BIA wnioskodawcy:

„Do ograniczeń analizy należy brak wiarygodnych przesłanek do szacowania rozwoju rynku leków oraz niepewność dotycząca liczebności populacji leczonej w kolejnych latach (założono stały wzrost tej liczby zgodnie z obecnym trendem, niemniej wymagać to będzie wzrostu środków przeznaczonych na ten program lekowy, co zgodnie z doniesieniami Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego stanowi obecnie poważny problem). Oba ograniczenia (liczebność docelowej populacji oraz rozwój rynku leków biologicznych stosowanych w programie) były przedmiotem analizy scenariuszowej.”

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

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

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

Leczenie pacjentów z reumatoidalnym oraz łuszczycowym zapaleniem stawów spełniających powyższe kryteria odbywa się obecnie w ramach następujących programów lekowych: „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”, „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) o przebiegu agresywnym” oraz „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”. Liczby pacjentów odnotowanych w tych programach przedstawiono w tabeli poniżej. Oszacowanie liczby pacjentów z osiową spondyloartropatią bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK oparto na danych dla programu ZZSK przy założeniu pochodzącym z analizy weryfikacyjnej preparatu Enbrel (etanercept) (AWA nr: OT-4351-13/2015), w której konsultanci w dziedzinie reumatologii: krajowy prof. dr hab. n. med. Witold Tłustochowicz oraz wojewódzki (lubelskie) prof. dr. hab. n. med. Maria Majdan, określili stosunek liczebności chorych ze wskazaniem spondyloartropatii osiowa bez zmian radiologicznych do liczebności chorych z ZZSK na 2:1.

Tabela 41. Liczebność populacji pacjentów objętych programami leczenia ŁZS, RZS, ZZSK oraz oszacowana liczebność populacji nr-axSpA

Rozpoznanie	Liczebność	Źródło
ŁZS	1112	Liczba pacjentów odnotowanych w programach lekowych chorób reumatycznych; dane na dzień 15.07.2015 z protokołu Zespołu Koordynującego ds. leczenia biologicznego w Chorobach Reumatycznych
RZS	5440	
ZZSK	2476	
nr-axSpA	4702	Dane z analizy weryfikacyjnej dla preparatu Enbrel na bazie liczby pacjentów w programie ZZSK (AOTMiT-OT-4351-13/2015)
Łącznie	13730	
Aktualnie*	8238	*Należy podkreślić, że dane te dotyczą wszystkich pacjentów, którzy do lipca 2015 objęci byli powyższymi programami lekowymi, a liczba aktualnie leczonych pacjentów jest niższa i wynosi obecnie ok. 60% odnotowanych pacjentów (stosunek liczby pacjentów leczonych do liczby pacjentów odnotowanych w programach chorób reumatologicznych wg Protokołu nr 75). Na tej podstawie można szacować, że liczebność populacji wszystkich pacjentów, u których certolizumab pegol mógłby być zastosowany wynosi ok. 8238.

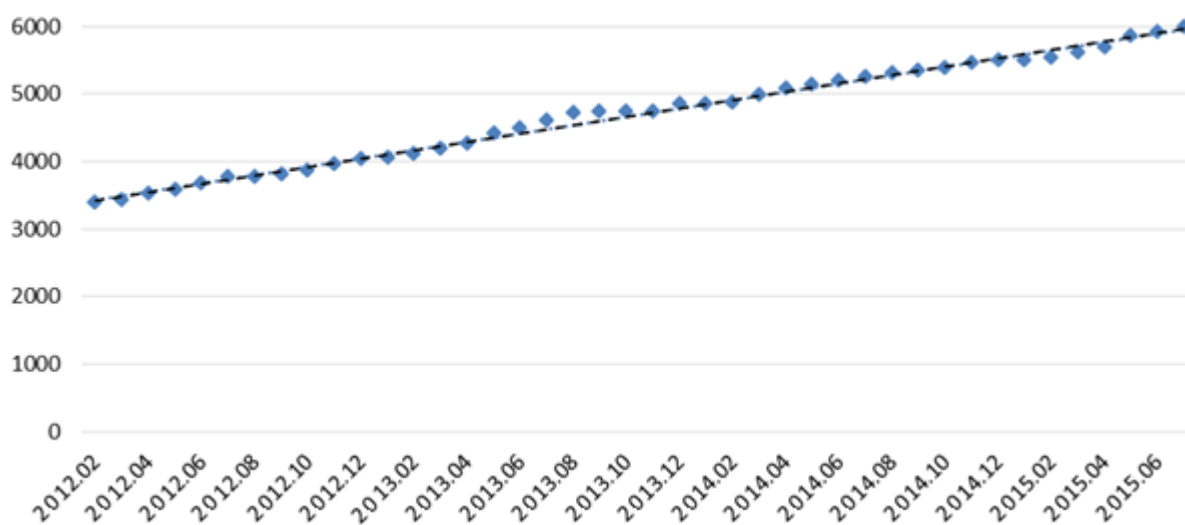
[źródło: BIA wnioskodawcy]

W rozważanym przypadku populacja wnioskowana do objęcia refundacją jest węższa od zdefiniowanych w ChPL produktu leczniczego Cimzia. Obejmuje ona wyłącznie jedno zarejestrowane wskazanie, tj. leczenie ZZSK.

Szacowanie liczebności populacji kwalifikującej się do objęcia wnioskowanym programem oparto na analizie danych pochodzących z raportu Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego¹⁴ oraz rejestru chorób reumatycznych (Protokoły z Posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych¹⁵), dotyczących liczby pacjentów leczonych w programach lekowych chorób reumatycznych, w szczególności w obecnie obowiązującym programie lekowym „Leczenie inhibitorami TNF alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD10: M45)”. Certolizumab pegol nie jest obecnie finansowany ani stosowany wśród pacjentów z wnioskowanym rozpoznaniem.

W BIA wnioskodawcy przyjęto, że liczba pacjentów w programie **zwiększa się liniowo** w czasie, a więc przyrost liczby pacjentów aktywnie leczonych jest w każdym miesiącu stały. Uzasadnieniem dla przyjęcia takiego założenia jest analiza danych rejestru (Protokoły z Posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych), dotyczących liczby pacjentów leczonych w programach lekowych chorób reumatycznych – wykres poniżej.

Wykres 1. Liczba pacjentów leczonych w programach lekowych chorób reumatycznych – analiza danych z rejestru



Liczbę pacjentów **aktywnie leczonych** w programie „Leczenie inhibitorami TNF alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK)” oszacowano wykorzystując stosunek liczby pacjentów aktywnie leczonych (we wszystkich programach lekowych chorób reumatycznych) do liczby pacjentów odnotowanych we wszystkich programach lekowych chorób reumatycznych, który następnie wymnożono przez liczbę pacjentów odnotowanych w programie ZZSK. Tak obliczoną wartość wykorzystano do oszacowania miesięcznych przyrostów liczby pacjentów w programie oraz udziału pacjentów przerywających uczestnictwo w programie.

Otrzymane wartości przedstawiono w poniższej tabeli. Analiza liczebności populacji wykazała, że **mediana** miesięcznego przyrostu liczby pacjentów w programie wynosi **17** pacjentów.

Komentarz analityka AOTMiT:

Autorzy BIA wnioskodawcy nie uzasadnili powodu wybrania mediany (a nie średniej) miesięcznego przyrostu jako wartości wykorzystywanej przy dalszych obliczeniach. Różnica między średnią a medianą to w tym przypadku 1 pacjent (średnia jest wyższa).

Tabela 42. Liczebność populacji leczonych – szacunki oparte na danych z rejestru (Protokoły z Posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych)

Data	Protokół	Liczba pacjentów z ZZSK	Liczba aktywnie leczonych	Przyrost liczby pacjentów
2013-11	58	1765	1107	6
2013-12	59	1802	1133	26
2014-01	60	1829	1135	2

¹⁴ <http://www.reumatologia.ptn.net.pl/?raport-leczenie-biologiczne-w-chorobach-reumatycznych-2013,123>

¹⁵ http://www.nfz.gov.pl/dla-swadczeniodawcy/zespoły-koordynujące/reumatologia-protokoły-z-posiedzeń_9.html (dostęp: 30.05.2016 r.)

2014-02	61	1858	1144	9
2014-03	62	1893	1175	31
2014-04	63	1928	1196	21
2014-05	64	1949	1209	13
2014-06	65	1991	1234	25
2014-07	66	2030	1254	20
2014-08	67	2061	1270	16
2014-09	68	2095	1278	8
2014-10	69	2131	1295	17
2014-11	70	2187	1325	30
2014-12	71	2218	1332	7
2015-01	72	2259	1341	9
2015-02	73	2292	1354	13
2015-03	74	2331	1373	19
2015-04	75	2351	1389	16
2015-05	76	2404	1436	47
2015-06	77	2436	1457	21
2015-07	78	2476	1480	23
Kwartył 1				9
Kwartył 3				23
Mediana				17
Średnia				18

W oparciu o te dane oszacowano liczebność populacji w horyzoncie analizy. Autorzy BIA wnioskodawcy jako podstawę obliczeń aktywnie leczonych pacjentów w latach 07.2016-06.2018 przyjęli wartość opublikowaną przez Polskie Towarzystwo Reumatologiczne, dotyczącą pacjentów aktywnie leczonych w listopadzie 2013 r., równą **1261**. Liczba ta jest wyższa od liczby aktywnie leczonych pacjentów w programie ZZSK oszacowanej na podstawie stosunku liczby leczonych pacjentów we wszystkich programach chorób reumatycznych do liczby pacjentów odnotowanych we wszystkich programach chorób reumatycznych, obliczonej na podstawie danych z protokołu nr 58 z listopada 2013 (założenie konserwatywne). W BIA wnioskodawcy przyjęto założenie, że wartość 1. kwartyła stanowi podstawę przyrostu scenariusza minimalnego, 3. kwartyła – podstawę przyrostu scenariusza maksymalnego, a wartość mediany – podstawę przyrostu scenariusza najbardziej prawdopodobnego.

Ponieważ liczebność populacji dotyczy zarówno pacjentów już leczonych, jak i pacjentów włączonych każdego miesiąca do leczenia, w analizie konieczne było oszacowanie liczebności poszczególnych populacji – **pacjenci, którzy zaczęli leczenie przed wprowadzeniem refundacji certolizumabu są (w danej linii leczenia, w której się znajdują) leczeni tylko lekami refundowanymi obecnie w programie (do leczenia certolizumabem mogą się kwalifikować tylko nowowłączani pacjenci).**

W celu oszacowania liczebności powyższych populacji wykorzystano dane dotyczące liczb pacjentów włączonych do programu lekowego (na podstawie Protokołów z Posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych) – przedstawione w aneksie 1 BIA wnioskodawcy. Według danych raportowanych w protokołach (informacja o liczbie pozytywnych kwalifikacji w przeliczeniu na miesiąc), mediana liczby pozytywnie rozpatrzonych wniosków wyniosła **36** (dane na podstawie protokołów od 58 do 78). Mediana liczby pozytywnych decyzji dotyczących zmiany leku na kolejny rzut wyniosła w analogicznym okresie **3**. Wartości 1. kwartyła stanowią podstawę scenariusza minimalnego, 3. kwartyła – podstawę scenariusza maksymalnego, a wartości median są podstawą scenariusza najbardziej prawdopodobnego.

W przypadku pacjentów, którzy byli włączani do programu w horyzoncie analizy, przyjęto założenie, że odsetek przerywających leczenie jest stały w czasie i odpowiada medianie różnic między liczbą pacjentów zakwalifikowanych do leczenia w każdym miesiącu a przyrostem liczby pacjentów aktywnie leczonych, odniesionych do liczby pacjentów aktywnie leczonych w programie ZZSK. Przyjęto, że udział ten jest stały w czasie. Mediana odsetka pacjentów przerywających miesięcznie leczenie wynosi 1,76%. Wartość 1. kwartyła stanowi podstawę scenariusza maksymalnego, 3. kwartyła – podstawę scenariusza minimalnego, a wartość mediany jest podstawą scenariusza najbardziej prawdopodobnego.

Uwaga analityka AOTMiT:

Analityk AOTMiT zidentyfikował błąd ekstrakcji danych z Protokołów z Posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych. W protokole nr 78 z dnia 15 lipca 2015 roku liczba

pacjentów zaakceptowanych do zmiany leku na kolejny rzut została niepoprawnie wpisana w modelu jako 3. Poprawna wartość to 9. Błąd ten wpływa na wartość mediany pozytywnych decyzji dotyczących zmiany leku na kolejny rzut – przy poprawnej wartości, mediana ta wzrosła z wyliczonej w BIA wnioskodawcy wartości 3 na 4.

Tabela 43. Prognoza liczebności populacji pacjentów z ZZSK spełniających kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego w latach 2016.07 – 2018.06

Czas	Razem (liczebność populacji leczonych (I i II linia))			Włączeni w horyzoncie analizy			Włączeni przed horyzontem analizy		
	SNP	SMin	Smax	SNP	SMin	Smax	SNP	SMin	Smax
2016-07	1805	1549	1997	39	30	45	1766	1519	1952
2016-08	1822	1558	2020	77	59	89	1745	1499	1931
2016-09	1839	1567	2043	115	88	133	1724	1479	1910
2016-10	1856	1576	2066	152	116	177	1704	1460	1889
2016-11	1873	1585	2089	188	144	219	1685	1441	1870
2016-12	1890	1594	2112	224	170	261	1666	1424	1851
2017-01	1907	1603	2135	259	197	303	1648	1406	1832
2017-02	1924	1612	2158	293	222	344	1631	1390	1814
2017-03	1941	1621	2181	327	248	385	1614	1373	1796
2017-04	1958	1630	2204	360	272	424	1598	1358	1780
2017-05	1975	1639	2227	393	296	464	1582	1343	1763
2017-06	1992	1648	2250	425	320	503	1567	1328	1747
2017-07	2009	1657	2273	457	343	541	1552	1314	1732
2017-08	2026	1666	2296	488	365	579	1538	1301	1717
2017-09	2043	1675	2319	518	387	617	1525	1288	1702
2017-10	2060	1684	2342	548	409	654	1512	1275	1688
2017-11	2077	1693	2365	577	430	690	1500	1263	1675
2017-12	2094	1702	2388	606	450	726	1488	1252	1662
2018-01	2111	1711	2411	634	471	762	1477	1240	1649
2018-02	2128	1720	2434	662	490	797	1466	1230	1637
2018-03	2145	1729	2457	690	510	831	1455	1219	1626
2018-04	2162	1738	2480	716	529	866	1446	1209	1614
2018-05	2179	1747	2503	743	547	899	1436	1200	1604
2018-06	2196	1756	2526	769	565	933	1427	1191	1593

SNP – scenariusz najbardziej prawdopodobny, SMin – scenariusz minimalny, Smax – scenariusz maksymalny

[źródło: BIA wnioskodawcy]

Pacjenci włączeni w horyzoncie analizy to nowołączani pacjenci (potencjalnie kwalifikujący się do leczenia certolizumabem), pacjenci włączeni przed horyzontem analizy to pacjenci już wcześniej leczeni.

Koszty

W ramach szacowania kosztów terapii uwzględniono:

- koszty leku;
- koszty podania.

Zużycie certolizumabu pegol oraz komparatorów szacowano w oparciu o schemat dawkowania przedstawiony w uzgodnionym programie lekowym i w ChPL tych preparatów:

- adalimumab 40 mg co 2 tygodnie,
- etanercept 50 mg co tydzień,
- golimumab 50 mg co miesiąc,
- infliksymab 5 mg/kg m.c. co 8 tygodni (po dawce początkowej w tym samym wymiarze podanej w tygodniach 0., 2. i 6.);
- certolizumab pegol:
dawka nasycająca: 400 mg podane w tygodniach 0., 2. i 4.;
dawka podtrzymująca: 200 mg co 2 tygodnie lub 400 mg co 4 tygodnie.

W BIA wnioskodawcy przedstawiono wyniki wyłączenie dla dawkowania 200 mg co 2 tygodnie.

Koszty uwzględnione w ramach analizy wpływu na budżet (koszty leku, koszty podania) są **tożsame z kosztami przyjętymi w analizie ekonomicznej** wnioskodawcy. Koszty monitorowania leczenia i kwalifikacji do programu lekowego nie różnicują scenariusza obecnego oraz scenariuszy nowych i nie zostały one uwzględnione w analizie.

Udziały w rynku

W analizie wnioskodawcy wykorzystano dane dotyczące udziału poszczególnych leków w programie lekowym leczenia ZZSK opublikowane w analizie weryfikacyjnej wnioskowanego preparatu (AOTM-OT-4351-37/2014) - dane z roku 2014 udostępnione przez NFZ.

Tabela 44. Założenia dotyczące udziału poszczególnych substancji czynnych w rynku leków biologicznych w Polsce

Lek biologiczny	Pacjenci włączeni przed horyzontem analizy		Pacjenci włączeni w horyzoncie analizy			
	sc. obecny	wszystkie sc. nowe	sc. obecny	sc. najbardziej prawdopodobny	sc. minimalny	sc. maksymalny
Adalimumab	41,0%	41,0%	41,0%	23,5%	26,1%	23,1%
Certolizumab	0,0%	0,0%	0,0%	23,5%	15,6%	27,6%
Etanercept	49,0%	49,0%	49,0%	23,5%	26,1%	27,6%
Inflixymab	6,0%	6,0%	6,0%	6%	6,0%	6,0%
Golimumab	4,0%	4,0%	4,0%	23,5%	26,1%	15,6%

[źródło: BIA wnioskodawcy]

Prognozowane udziały w rynku w scenariuszach nowych (najbardziej prawdopodobnym, minimalnym i maksymalnym) zostały oparte o arbitralne założenie o podziale rynku między poszczególne leki w programie. Prognoza rynku dotyczyła wyłącznie grupy pacjentów włączanych do programu w horyzoncie analizy, natomiast udział leków w grupie pacjentów zakwalifikowanych do programu przed horyzontem analizy oparty był niezmiennie na rzeczywistych danych sprzedażowych z 2014 roku. We wszystkich scenariuszach założono również, że udział infliksymabu pozostanie na obecnym poziomie. Założenie to wynika z niskiego udziału infliksymabu w rynku, co prawdopodobnie związane jest ze sposobem podanie tego leku (podanie dożylnie w ramach hospitalizacji).

W scenariuszu najbardziej prawdopodobnym założono, że udział wszystkich pozostałych dostępnych leków biologicznych będzie równy i będzie wynosił 23,5% niezależnie od linii leczenia.

W scenariuszu minimalnym założono, że udział certolizumabu w rynku pacjentów rozpoczynających leczenie będzie odpowiadał temu zaobserwowanemu dla golimumabu w okresie od marca do grudnia 2014 (golimumab refundowany jest od marca 2014). Wykorzystując informację o 4% udziale w rynku w 2014 r. golimumabu, opublikowaną w analizie weryfikacyjnej AOTM-OT-4351-37/2014 wnioskowanego preparatu we wskazaniu ZZSK obliczono, że nowy preparat TNF-alfa zajmuje 15,6% nowych pacjentów rozpoczynających leczenie (4% ze średniej liczby leczonych pacjentów między marcem a grudniem 2014, podzielone przez liczbę pacjentów włączanych w tym okresie do programu pomniejszoną o odsetek pacjentów odchodzących z tego programu). W scenariuszu założono, że pozostałe leki (adalimumab, etanercept i golimumab) dzielą pozostały rynek równo między siebie (niezależnie od linii leczenia).

W scenariuszu maksymalnym założono, że udział golimumabu w grupie nowych pacjentów pozostaje na obecnym poziomie (tj. 15,6%), a udział certolizumabu odpowiada udziałowi etanerceptu, który jest wyższy od udziału adalimumabu proporcjonalnie do obecnej sytuacji na rynku.

Przyjęte założenia mają charakter **arbitralny** i mają na celu pokazanie możliwie szerokiego spektrum scenariuszy rozwoju rynku certolizumabu, przy założeniu, że udział tego leku nie będzie znacząco odbiegał od średniego udziału pozostałych leków w programie lekowym. W tabeli powyżej zestawiono wartości udziału w rynku, które testowano w analizie.

Komentarz analityka AOTMiT:

Na podstawie przekazanych przez NFZ danych zweryfikowano aktualny podział rynku między analizowane technologie lekowe. Rzeczywiste udziały w rynku na podstawie danych z roku **2015** (oszacowane na podstawie liczby leczonych pacjentów w programie ZZSK) przedstawiają się następująco: etanercept: 41,2%, adalimumab: 43,3%, infliksymab: 5,2%, golimumab: 10,3%; natomiast średnie udziały wymienionych substancji w roku **2016** (miesiące od stycznia do lutego) wynoszą: etanercept: 42,0%, adalimumab: 41,4%, infliksymab: 5,1%, golimumab: 11,4%.

Według analityków Agencji założone przez wnioskodawcę w scenariuszu podstawowym/najbardziej prawdopodobnym procentowe udziały golimumabu w rynku są **zupełnie niewiarygodne** (4% w scenariuszu istniejącym, a 23,5% w scenariuszu nowym). Zarówno scenariusz istniejący jak i nowy dotyczą prognozy na przyszłość, przy czym w scenariuszu istniejącym należy odnieść się do sytuacji gdy Minister Zdrowia nie wyda

decyzji o objęciu refundacją technologii wnioskowanej, a w scenariuszu nowym rozpatrywana jest sytuacja gdy Minister Zdrowia wyda pozytywną decyzję refundacyjną dla certolizumabu. Niewiarygodne jest założenie wnioskodawcy, że w przypadku wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej dla **certolizumabu** gwałtownie wzrośnie udział w rynku **golimumabu**, podczas gdy w przypadku niewydania pozytywnej decyzji refundacyjnej dla **certolizumabu** udział **golimumabu** miałby pozostać na bardzo niskim poziomie, podczas gdy obserwowany jest, a w związku z tym spodziewany wzrost udziału stosunkowo taniego golimumabu w refundacji. Należałoby spodziewać się, że w scenariuszu istniejącym udział golimumabu będzie znacznie wyższy niż 4% na co wskazują dane NFZ i spodziewana sytuacja, że golimumab w dalszym ciągu będzie zwiększał swoje udziały w rynku, zbliżając się do leków wcześniej wprowadzonych do refundacji (adalimumab i etanercept) i to zwłaszcza w sytuacji gdyby certolizumab nie uzyskał pozytywnej decyzji refundacyjnej i nie stał się kolejnym lekiem stawającym do konkurencji o udziały w rynku. W przypadku przyjęcia założeń z analizy wnioskodawcy wykazane oszczędności inkrementalne wynikają w znacznej mierze z przejmowania rynku przez tańszy golimumab, którego sprzedaż rośnie niewiarygodnie tylko w scenariuszu nowym, a nie w istniejącym (co mogłoby sugerować, że wzrost sprzedaży golimumabu jest uzależniony od refundacji certolizumabu). Ze względu na powyżej opisane ograniczenia analitycy AOTMiT wykonali obliczenia własne. Obliczenia własne wykonane przez analityków AOTMiT dotyczące udziału poszczególnych substancji czynnych w rynku leków biologicznych (na podstawie danych otrzymanych od NFZ) przedstawiono w rozdziale 6.3.3. *Obliczenia własne Agencji*.

Rozpatrywane scenariusze

Scenariusz obecny – certolizumab nie jest finansowany ze środków publicznych. Pacjenci z ZZSK poddawani są terapii adalimumabem, etanerceptem, golimumabem lub infliksymabem w ramach programu lekowego „Leczenie inhibitorami TNF alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M45)”.

Scenariusz nowy – certolizumab jest refundowany ze środków publicznych w leczeniu chorych z ZZSK w ramach proponowanego programu lekowego („Leczenie inhibitorami TNF ALFA świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M45)”.

We wszystkich nowych scenariuszach założono, że udział leków biologicznych w grupie pacjentów zakwalifikowanych do programu lekowego przed horyzontem analizy oparty jest na rzeczywistych danych sprzedażowych z 2014 roku (a więc w tym wypadku podział rynku jest taki jak w przypadku scenariusza obecnego). Prognoza rynku sprzedaży dotyczy więc wyłącznie grupy pacjentów włączanych do programu w horyzoncie analizy (tzw. „nowych” pacjentów). We wszystkich nowych scenariuszach założono również, że udział infliksymabu pozostanie na obecnym poziomie. Założenie to wynika z niskiego udziału infliksymabu w rynku, co prawdopodobnie związane jest ze sposobem podania tego leku (podanie dożylnie w ramach hospitalizacji).

W **scenariuszu nowym, wariancie najbardziej prawdopodobnym** założono, że:

- udział wszystkich pozostałych dostępnych leków biologicznych będzie równy i będzie wynosił 23,5% niezależnie od linii leczenia.
- liczebność populacji leczonej odpowiada średnim szacunkom.

W **scenariuszu nowym, wariancie minimalnym** założono, że:

- udział certolizumabu jest na poziomie sprzedaży golimumabu w rynku pacjentów włączonych do programu ZZSK w okresie od stycznia do grudnia 2014 roku. W scenariuszu założono, że pozostałe leki (adalimumab, etanercept i golimumab) dzielą pozostały rynek równo między siebie (niezależnie od linii leczenia).
- liczebność populacji leczonej odpowiada minimalnym szacunkom.

W **scenariuszu nowym, wariancie maksymalnym** założono, że:

- udział golimumabu w grupie nowych pacjentów pozostaje na obecnym poziomie, a udział certolizumabu odpowiada udziałowi etanerceptu, który jest wyższy od udziału adalimumabu proporcjonalnie do obecnej sytuacji na rynku.
- liczebność populacji leczonej odpowiada maksymalnym szacunkom.

Tabela 45. Założenia scenariuszy

Zmienna testowana	Scenariusze obecne			Scenariusze nowe			Uzasadnienie zmienności
	SNP	SMin	Smax	SNP	SMin	Smax	

Zmienna testowana	Scenariusze obecne			Scenariusze nowe			Uzasadnienie zmienności
	SNP	SMin	Smax	SNP	SMin	Smax	
Przyrost liczby pacjentów aktywnie leczonych w programie ZZSK	17	9	23	17	9	23	Mediana (sc. najbardziej prawdopodobny), 1 kwartył (sc. minimalny) i 3 kwartył (sc. maksymalny) przyrostu liczby pacjentów aktywnie leczonych w programie ZZSK
Liczebność pacjentów kwalifikowanych do programu ZZSK w każdym miesiącu	36	27	42	36	27	42	Mediana (sc. najbardziej prawdopodobny), 1 kwartył (sc. minimalny) i 3 kwartył (sc. maksymalny) przyrostu liczby pacjentów odnotowanych w programie ZZSK
Odsetek nowych pacjentów przerywających udział w programie	1,76	2,18	1,30	1,76	2,18	1,30	Mediana (sc. najbardziej prawdopodobny), 1 kwartył (sc. minimalny) i 3 kwartył (sc. maksymalny) odsetka pacjentów przerywających udział w programie ZZSK
Podział rynku leków biologicznych – pacjenci włączeni do programu przed horyzontem analizy	ADA: 41% CZP: 0% ETA: 49% INF: 6% GOL: 4%						Udział leków w programie lekowym ZZSK opublikowany w analizie weryfikacyjnej AOTM-OT-4351-37/2014
Podział rynku leków biologicznych – pacjenci włączeni do programu w horyzoncie analizy (tzw. „nowi” pacjenci)	ADA: 41% CZP: 0% ETA: 49% INF: 6% GOL: 4%			ADA: 23,5% CZP: 23,5% ETA: 23,5% INF: 6% GOL: 23,5%	ADA: 26,1% CZP: 15,6% ETA: 26,1% INF: 6,0% GOL: 26,1%	ADA: 23,1% CZP: 27,6% ETA: 27,6% INF: 6,0% GOL: 15,6%	Założenia arbitralne
Sposób podania infliksymabu	wszystkie podania w ramach hospitalizacji jednodniowej	1 podanie w ramach hospitalizacji jednodniowej, kolejne ambulatoryjnie	wszystkie podania w ramach hospitalizacji jednodniowej	wszystkie podania w ramach hospitalizacji jednodniowej	1 podanie w ramach hospitalizacji jednodniowej, kolejne ambulatoryjnie	wszystkie podania w ramach hospitalizacji jednodniowej	Analiza podstawowa zakłada podanie infliksymabu w trybie hospitalizacji jednodniowej. W przypadku certolizumabu pegol, adalimumabu, golimumabu i etanerceptu założono, że pierwsze podanie następuje w warunkach ambulatoryjnych, a kolejne podania realizowane są samodzielnie przez pacjenta (w tym drugim przypadku koszt podania jest zerowy).

SNP – scenariusz najbardziej prawdopodobny, **SMin** – scenariusz minimalny, **Smax** – scenariusz maksymalny
 [źródło: BIA wnioskodawcy]

Perspektywa

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

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont obserwacji (104 tygodnie). Przyjęto założenie, że model operuje w latach: 07.2016-06.2018 roku.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

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

Ze względu na fakt, że założenia analizy scenariuszowej (patrz tabela powyżej) zakładają różną liczebność populacji objętej leczeniem, każdemu ze scenariuszy nowych odpowiada inny scenariusz obecny. Oszacowane roczne koszty terapii przedstawiono w tabelach poniżej.

Wariant podstawowy

Tabela 46. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji (wariant podstawowy/najbardziej prawdopodobny)

Populacja	Roczna liczba pacjentów
Pacjenci, u których może być stosowany wnioskowany lek	8238*
Populacja docelowa	1480**
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu obecnym	I rok: 0 II rok: 0
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	I rok: 39 – 425*** II rok: 457 - 769

* liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana jest wg autorów BIA wnioskodawcy tożsama z liczebnością populacji pacjentów objętych programami leczenia ŁZS, RZS, ZZSK oraz oszacowaną liczebnością populacji nr-axSpA (do lipca 2015 łącznie 13730 pacjentów). Natomiast wg wnioskodawcy liczba aktualnie leczonych pacjentów jest niższa i wynosi obecnie ok. 60% odnotowanych pacjentów (stosunek liczby pacjentów leczonych do liczby pacjentów odnotowanych w programach chorób reumatologicznych wg Protokołu nr 75), stąd oszacowana populacja pacjentów u których może być stosowany wnioskowany lek wynosi 8238 pacjentów.

** liczba pacjentów aktywnie leczonych w programie „Leczenie inhibitorami TNF alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK)” - wartość 1480 pochodzi z lipca 2015 r., tj. stanowi najbardziej aktualne dane na dzień złożenia wniosku

*** liczebność populacji podawana jest w zakresach odnoszących się do pierwszego i ostatniego miesiąca poszczególnych lat refundacji (liczebność pacjentów przyrasta miesięcznie)

Tabela 47. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy, perspektywa NFZ (wariant podstawowy)

Kategoria kosztów	Sc. obecny [PLN]		Sc. nowy [PLN]		Koszty inkrementalne [PLN]	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Adalimumab	41 663 638	46 148 078	39 434 080	40 360 579	-2 229 557	-5 787 498
• koszt leku	41 658 567	46 134 916	39 431 174	40 353 035	-2 227 393	-5 781 881
• koszt podania leczenia	5 070	13 162	2 906	7 544	-2 164	-5 618
Certolizumab pegol	0	0				
• koszt leku	0	0				
• koszt podania leczenia	0	0	2 906	7 544	2 906	7 544
Etanercept	45 860 049	50 796 880	42 867 664	43 029 228	-2 992 385	-7 767 652
• koszt leku	45 853 990	50 781 150	42 864 758	43 021 684	-2 989 232	-7 759 466
• koszt podania leczenia	6 060	15 730	2 906	7 544	-3 153	-8 186
Infliksymab	3 708 260	4 211 079	3 708 260	4 211 079	0	0
• koszt leku	3 355 068	3 809 996	3 355 068	3 809 996	0	0
• koszt podania leczenia	353 192	401 083	353 192	401 083	0	0
Golimumab	3 158 153	3 498 243	5 088 880	8 510 035	1 930 727	5 011 793
• koszt leku	3 157 658	3 496 959	5 085 974	8 502 492	1 928 315	5 005 533
• koszt podania leczenia	495	1 284	2 906	7 544	2 411	6 260
Suma	94 390 100	104 654 279				

*bez RSS/z RSS

Łączny koszt stosowania certolizumabu w ramach wnioskowanego programu lekowego (koszt substancji czynnej i podania) oszacowano w scenariuszu najbardziej prawdopodobnym na [] w I roku i [] w II roku (wariant bez RSS) / [] w I roku i [] w II roku (wariant z RSS).

Wprowadzenie finansowania certolizumabu w ramach wnioskowanego programu lekowego przyniesie płatnikowi publicznemu wg wyliczeń wnioskodawcy oszczędności budżetowe w wysokości [] w I roku i [] w II roku (wariant bez RSS) / [] w I roku i [] w II roku (wariant z RSS).

Należy zwrócić uwagę, że w scenariuszu najbardziej prawdopodobnym (podstawowym) zgodnie z założeniami przyjętymi przez wnioskodawcę procentowy udział golimumabu w rynku leków biologicznych wzrósł w scenariuszu nowym w porównaniu ze scenariuszem obecnym o 19,5% (z 4% do 23,5%). Taki wzrost udziału golimumabu, który jest najtańszym z leków biologicznych stosowanych w tym wskazaniu, skutkuje zmniejszonymi udziałami leków droższych (takich jak adalimumab i etanercept), co wiąże się z oszczędnościami dla NFZ (oszczędności dla płatnika będą w takiej sytuacji niezależnie od wprowadzenia lub nie certolizumabu pegol). **Część oszczędności generowana jest więc ze względu na wzrost udziałów golimumabu i jest niezależna od decyzji dotyczącej certolizumabu.**

Obliczenia własne wykonane przez analityków AOTMiT dotyczące udziału poszczególnych substancji czynnych w rynku leków biologicznych (na podstawie danych otrzymanych od NFZ) przedstawiono w rozdziale 6.3.3. *Obliczenia własne Agencji.*

Warianty skrajne

Tabela 48. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji (warianty skrajne)

Populacja	Roczna liczba pacjentów
Wariant minimalny	
Populacja docelowa	I rok: 30 - 320 II rok: 343 - 565
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu obecnym	I rok: 0 II rok: 0
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	I rok: 30 - 320 II rok: 343 - 565
Wariant maksymalny	
Populacja docelowa	I rok: 45 - 503 II rok: 541 - 933
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu obecnym	I rok: 0 II rok: 0
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	I rok: 45 - 503 II rok: 541 - 933

Tabela 49. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy, perspektywa NFZ (wariant minimalny)

Kategoria kosztów	Sc. obecny [PLN]		Sc. nowy [PLN]		Koszty inkrementalne [PLN]	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Adalimumab	35 079 544	37 455 297	33 644 539	33 808 238	-1 435 005	-3 647 060
• koszt leku	35 075 702	37 445 533	33 642 090	33 802 014	-1 433 612	-3 643 520
• koszt podania leczenia	3 842	9 764	2 449	6 224	-1 393	-3 540
Certolizumab pegol	0	0	[]	[]	[]	[]
• koszt leku	0	0	[]	[]	[]	[]
• koszt podania leczenia	0	0	1 461	3 714	1 461	3 714
Etanercept	38 612 757	41 228 332	36 579 679	36 061 271	-2 033 078	-5 167 061
• koszt leku	38 608 166	41 216 662	36 577 230	36 055 047	-2 030 936	-5 161 615
• koszt podania leczenia	4 591	11 669	2 449	6 224	-2 143	-5 445
Infliksymab	2 887 483	3 157 975	2 887 483	3 157 975	0	0

Kategoria kosztów	Sc. obecny [PLN]		Sc. nowy [PLN]		Koszty inkrementalne [PLN]	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
• koszt leku	2 819 556	3 080 900	2 819 556	3 080 900	0	0
• koszt podania leczenia	67 927	77 074	67 927	77 074	0	0
Golimumab	2 659 061	2 839 269	4 319 651	7 059 652	1 660 590	4 220 383
• koszt leku	2 658 687	2 838 316	4 317 202	7 053 428	1 658 516	4 215 112
• koszt podania leczenia	375	953	2 449	6 224	2 074	5 271
Suma	79 238 845	84 680 873				

*bez RSS/z RSS

Łączny koszt stosowania certolizumabu w ramach wnioskowanego programu lekowego (koszt substancji czynnej i podania) oszacowano w scenariuszu **minimalnym** na [redacted] w I roku i [redacted] w II roku (wariant bez RSS) / [redacted] w I roku i [redacted] w II roku (wariant z RSS).

Wprowadzenie finansowania certolizumabu w ramach wnioskowanego programu lekowego przyniesie płatnikowi publicznemu oszczędności budżetowe w wysokości [redacted] w I roku i [redacted] PLN w II roku (wariant bez RSS) / [redacted] w I roku i [redacted] w II roku (wariant z RSS).

Tabela 50. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy, perspektywa NFZ (wariant maksymalny)

Kategoria kosztów	Sc. obecny [PLN]		Sc. nowy [PLN]		Koszty inkrementalne [PLN]	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Adalimumab	46 601 664	52 667 755	43 930 604	45 570 611	-2 671 060	-7 097 145
• koszt leku	46 595 717	52 651 953	43 927 249	45 561 697	-2 668 467	-7 090 256
• koszt podania leczenia	5 947	15 803	3 355	8 914	-2 593	-6 889
Certolizumab pegol	0	0				
• koszt leku	0	0				
• koszt podania leczenia	0	0	4 009	10 653	4 009	10 653
Etanercept	51 295 466	57 973 402	48 355 159	50 160 856	-2 940 306	-7 812 546
• koszt leku	51 288 358	57 954 516	48 351 150	50 150 203	-2 937 208	-7 804 313
• koszt podania leczenia	7 108	18 886	4 009	10 653	-3 099	-8 233
Inflixymab	4 151 562	4 816 749	4 151 562	4 816 749	0	0
• koszt leku	3 756 148	4 357 979	3 756 148	4 357 979	0	0
• koszt podania leczenia	395 414	458 770	395 414	458 770	0	0
Golimumab	3 532 467	3 992 482	4 879 180	7 570 769	1 346 713	3 578 287
• koszt leku	3 531 887	3 990 941	4 876 918	7 564 758	1 345 031	3 573 818
• koszt podania leczenia	580	1 542	2 262	6 011	1 682	4 469
Suma	105 581 159	119 450 389				

*bez RSS/z RSS

Łączny koszt stosowania certolizumabu w ramach wnioskowanego programu lekowego (koszt substancji czynnej i podania) oszacowano w scenariuszu **maksymalnym** na [redacted] w I roku i [redacted] w II roku (wariant bez RSS) / [redacted] w I roku i [redacted] w II roku (wariant z RSS).

Dodatkowe obciążenia budżetowe z perspektywy NFZ związane z wprowadzeniem finansowania certolizumabu w ramach wnioskowanego programu lekowego, oszacowano w wariantcie maksymalnym na [redacted] w I roku i [redacted] w II roku (wariant bez RSS). Natomiast w wariantcie z RSS wprowadzenie finansowania

certolizumabu w ramach wnioskowanego programu lekowego przyniesie płatnikowi publicznemu oszczędności budżetowe w wysokości [redacted] w I roku i [redacted] w II roku.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 51. 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	Wielkość populacji z ZZSK została oszacowana prawidłowo.
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?	NIE	Przyjęto arbitralne założenie o podziale rynku między wnioskowaną substancją a jej komparatory. Niewiarygodnie przyjęto udziały w rynku dla golimumabu.
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 / ?	Wnioskodawca przeprowadził jedynie analizę scenariuszy skrajnych.

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.

Analizy nie odnaleźli błędów w strukturze modelu, można więc założyć, że niepewność wyników niniejszej analizy związana jest z niepewnością danych wejściowych do modelu (szacowaniem wielkości populacji oraz udziałów w rynku).

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził jedynie analizę scenariuszy skrajnych, której wyniki przedstawiono w rozdz. 6.2 niniejszej AWA.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Analizy Agencji przeprowadzili obliczenia własne uwzględniając najbardziej aktualne dane dotyczące liczebności pacjentów włączonych do programu lekowego ZZSK (na podstawie Protokołów z Posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych) – protokoły 79-87 za okres od września 2015 roku do kwietnia 2016 roku.

Wartości liczebności pacjentów z ZZSK z nowych protokołów zaimplementowano do modelu wnioskodawcy, przyjmując założenia zdefiniowane przez autorów BIA wnioskodawcy dla wariantu najbardziej prawdopodobnego. Aktualizacja ta wpłynęła m.in. na zmianę wielkości przyrostu pacjentów aktywnie leczonych w programie ZZSK, odsetka nowych pacjentów przerywających udział w programie oraz liczebności pacjentów rozpoczynających leczenie przed horyzontem i w horyzoncie analizy (przedstawione w tabeli poniżej).

Tabela 52. Zmiana niektórych wartości przyjętych w analizie związana z aktualizacją danych z Protokołów z Posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych

Zmienna	Wyliczenie w BIA wnioskodawcy			Na podstawie najbardziej aktualnych danych na podstawie Protokołów z Posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych		
	SNP	SMin	Smax	SNP	SMin	Smax
Przyrost liczby pacjentów aktywnie leczonych w programie ZZSK	17	9	23	22	16	30
Odsetek nowych pacjentów przerywających udział w programie	1,76%	2,18%	1,30%	1,59%	2,13%	0,64%
Oszacowana liczebność populacji rozpoczynającej leczenie przed horyzontem analizy – wartości dla pierwszego miesiąca analizy (2016.07)	39	30	45	42	34	49
Oszacowana liczebność populacji rozpoczynającej leczenie w horyzoncie analizy – wartości dla pierwszego miesiąca analizy (2016.07)	1766	1519	1952	1891	1547	2428

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki obliczeń własnych Agencji.

Tabela 53. Wyniki analizy wpływu na budżet: obliczenia własne AOTMiT, perspektywa NFZ (wariant podstawowy/najbardziej prawdopodobny)

Kategoria kosztów	Sc. obecny [PLN]		Sc. nowy [PLN]		Koszty inkrementalne [PLN]	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Adalimumab	44 955 495	50 493 997	42 539 341	44 166 383	-2 416 154	-6 327 614
• koszt leku	44 950 000	50 479 607	42 536 191	44 158 135	-2 413 809	-6 321 472
• koszt podania leczenia	5 495	14 390	3 149	8 248	-2 345	-6 142
Certolizumab pegol	0	0				
• koszt leku	0	0				
• koszt podania leczenia	0	0	3 149	8 248	3 149	8 248

Kategoria kosztów	Sc. obecny [PLN]		Sc. nowy [PLN]		Koszty inkrementalne [PLN]	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Etanercept	49 483 469	55 580 592	46 240 644	47 088 027	-3 242 825	-8 492 564
• koszt leku	49 476 902	55 563 394	46 237 494	47 079 779	-3 239 408	-8 483 615
• koszt podania leczenia	6 567	17 198	3 149	8 248	-3 417	-8 950
Infliksymab	4 001 577	4 607 497	4 001 577	4 607 497	0	0
• koszt leku	3 620 448	4 168 657	3 620 448	4 168 657	0	0
• koszt podania leczenia	381 129	438 840	381 129	438 840	0	0
Golimumab	3 407 680	3 827 684	5 499 994	9 307 200	2 092 314	5 479 516
• koszt leku	3 407 144	3 826 280	5 496 845	9 298 952	2 089 701	5 472 672
• koszt podania leczenia	536	1 404	3 149	8 248	2 613	6 844
Suma	101 848 221	114 509 770				

*bez RSS/z RSS

Łączny koszt stosowania certolizumabu w ramach wnioskowanego programu lekowego (koszt substancji czynnej i podania) oszacowano w scenariuszu najbardziej prawdopodobnym na [] w I roku i [] w II roku (wariant bez RSS) / [] w I roku i [] w II roku (wariant z RSS).

Wprowadzenie finansowania certolizumabu w ramach wnioskowanego programu lekowego przyniesie płatnikowi publicznemu oszczędności budżetowe w wysokości [] w I roku i [] w II roku (wariant bez RSS) / [] w I roku i [] w II roku (wariant z RSS).

Tabela 54. Wyniki analizy wpływu na budżet: obliczenia własne AOTMiT, perspektywa NFZ (wariant minimalny)

Kategoria kosztów	Sc. obecny [PLN]		Sc. nowy [PLN]		Koszty inkrementalne [PLN]	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Adalimumab	35 902 922	38 542 820	34 305 727	34 473 323	-1 597 195	-4 069 497
• koszt leku	35 898 560	38 531 706	34 302 916	34 466 160	-1 595 644	-4 065 547
• koszt podania leczenia	4 362	11 114	2 812	7 164	-1 550	-3 950
Certolizumab pegol	0	0	[]	[]	[]	[]
• koszt leku	0	0	[]	[]	[]	[]
• koszt podania leczenia	0	0	1 566	3 989	1 566	3 989
Etanercept	39 519 107	42 425 506	37 240 338	36 619 424	-2 278 769	-5 806 081
• koszt leku	39 513 894	42 412 223	37 237 526	36 612 261	-2 276 367	-5 799 963
• koszt podania leczenia	5 213	13 282	2 812	7 164	-2 401	-6 119
Infliksymab	2 960 948	3 263 780	2 960 948	3 263 780	0	0
• koszt leku	2 891 081	3 183 612	2 891 081	3 183 612	0	0
• koszt podania leczenia	69 867	80 169	69 867	80 169	0	0
Golimumab	2 721 484	2 921 731	4 631 823	7 789 091	1 910 340	4 867 360
• koszt leku	2 721 058	2 920 647	4 629 012	7 781 927	1 907 954	4 861 281
• koszt podania leczenia	426	1 084	2 812	7 164	2 386	6 079
Suma	81 104 460	87 153 837				

*bez RSS/z RSS

Łączny koszt stosowania certolizumabu w ramach wnioskowanego programu lekowego (koszt substancji czynnej i podania) oszacowano w scenariuszu minimalnym na [redacted] w I roku i [redacted] w II roku (wariant bez RSS) / [redacted] w I roku i [redacted] w II roku (wariant z RSS).

Wprowadzenie finansowania certolizumabu w ramach wnioskowanego programu lekowego przyniesie płatnikowi publicznemu oszczędności budżetowe w wysokości [redacted] w I roku i [redacted] w II roku (wariant bez RSS) / [redacted] w I roku i [redacted] w II roku (wariant z RSS).

Tabela 55. Wyniki analizy wpływu na budżet: obliczenia własne AOTMiT, perspektywa NFZ (wariant maksymalny)

Kategoria kosztów	Sc. obecny [PLN]		Sc. nowy [PLN]		Koszty inkrementalne [PLN]	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Adalimumab	58 945 222	68 962 785	56 009 550	60 889 660	-2 935 673	-8 073 125
• koszt leku	58 938 589	68 944 545	56 005 766	60 879 257	-2 932 823	-8 065 289
• koszt podania leczenia	6 633	18 240	3 783	10 404	-2 850	-7 836
Certolizumab pegol	0	0	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
• koszt leku	0	0	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
• koszt podania leczenia	0	0	4 521	12 434	4 521	12 434
Etanercept	64 882 205	75 909 730	61 650 612	67 022 823	-3 231 592	-8 886 907
• koszt leku	64 874 278	75 887 930	61 646 091	67 010 389	-3 228 187	-8 877 541
• koszt podania leczenia	7 927	21 799	4 521	12 434	-3 406	-9 365
Infliksymab	5 238 973	6 273 328	5 238 973	6 273 328	0	0
• koszt leku	4 739 988	5 675 826	4 739 988	5 675 826	0	0
• koszt podania leczenia	498 985	597 501	498 985	597 501	0	0
Golimumab	4 468 105	5 227 675	5 856 253	9 045 091	1 388 147	3 817 417
• koszt leku	4 467 458	5 225 895	5 853 872	9 038 544	1 386 413	3 812 649
• koszt podania leczenia	647	1 780	2 381	6 548	1 734	4 768
Suma	133 534 505	156 373 517	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

*bez RSS/z RSS

Łączny koszt stosowania certolizumabu w ramach wnioskowanego programu lekowego (koszt substancji czynnej i podania) oszacowano w scenariuszu maksymalnym na [redacted] w I roku i [redacted] w II roku (wariant bez RSS) / [redacted] w I roku i [redacted] w II roku (wariant z RSS).

Dodatkowe obciążenia budżetowe z perspektywy NFZ związane z wprowadzeniem finansowania certolizumabu w ramach wnioskowanego programu lekowego, oszacowano w wariantcie maksymalnym na [redacted] w I roku i [redacted] w II roku (wariant bez RSS). Natomiast w wariantcie z RSS wprowadzenie finansowania certolizumabu w ramach wnioskowanego programu lekowego przyniesie płatnikowi publicznemu oszczędności budżetowe w wysokości [redacted] w I roku i [redacted] w II roku.

Ponadto, analitycy AOTMiT wykonali także obliczenia własne dotyczące udziału poszczególnych substancji czynnych w rynku leków biologicznych (na podstawie danych otrzymanych od NFZ). Poniższe szacunki opierają się o:

- najbardziej aktualne dane dotyczące liczb pacjentów włączonych do programu lekowego ZZSK (dane do kwietnia 2016 roku);
- aktualne dane otrzymane z NFZ dotyczące liczby pacjentów (unikalne niepowtarzające się numery PESEL) leczonych w ramach programu lekowego „Leczenie inhibitorami TNF alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK)” w rozbiu na poszczególne substancje czynne stosowane w ww. programie lekowym.

W scenariuszu obecnym założono, zgodnie z danymi NFZ za rok 2015, udziały poszczególnych leków w programie lekowym: etanercept 41,2%, adalimumab 43,3%, infliksymab 5,2% i golimumab 10,3%. Natomiast w scenariuszu nowym:

- (zgodnie z założeniami wnioskodawcy) certolizumab pegol 23,5% (certolizumab pegol będzie przejmować proporcjonalnie udziały adalimumabu i etanerceptu),
- infliksymab 5,2% (zgodnie z założeniem wnioskodawcy udział infliksymabu jest stały),
- golimumab 12% (przyjęto dynamikę zmiany udziału na podstawie analizy danych NFZ za lata 2015-2016),
- etanercept 28,91% i adalimumab 30,39% (obydwa leki straciły proporcjonalnie udziały na rzecz certolizumabu pegol).

Tabela 56. Wyniki analizy wpływu na budżet: obliczenia własne AOTMiT dotyczące udziału poszczególnych substancji czynnych w rynku leków biologicznych, perspektywa NFZ (wariant podstawowy/najbardziej prawdopodobny)

Kategoria kosztów	Sc. obecny [PLN]		Sc. nowy [PLN]		Koszty inkrementalne [PLN]	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Adalimumab	47 477 388	53 326 587	45 694 524	48 657 482	-1 782 864	-4 669 105
• koszt leku	47 471 586	53 311 390	45 690 452	48 646 817	-1 781 134	-4 664 573
• koszt podania leczenia	5 803	15 197	4 072	10 665	-1 731	-4 532
Certolizumab pegol	0	0				
• koszt leku	0	0				
• koszt podania leczenia	0	0	3 149	8 248	3 149	8 248
Etanercept	41 606 508	46 733 069	40 043 993	42 641 030	-1 562 516	-4 092 039
• koszt leku	41 600 987	46 718 609	40 040 118	42 630 883	-1 560 869	-4 087 726
• koszt podania leczenia	5 521	14 460	3 875	10 148	-1 647	-4 312
Infliksymab	3 468 034	3 993 164	3 468 034	3 993 164	0	0
• koszt leku	3 137 722	3 612 836	3 137 722	3 612 836	0	0
• koszt podania leczenia	330 312	380 328	330 312	380 328	0	0
Golimumab	8 774 776	9 856 286	8 957 183	10 333 987	182 407	477 701
• koszt leku	8 773 395	9 852 671	8 955 574	10 329 776	182 179	477 105
• koszt podania leczenia	1 380	3 615	1 608	4 212	228	597
Suma	101 326 706	113 909 106				

*bez RSS/z RSS

Łączny koszt stosowania certolizumabu w ramach wnioskowanego programu lekowego (koszt substancji czynnej i podania) oszacowano w scenariuszu najbardziej prawdopodobnym na [] w I roku i [] w II roku (wariant bez RSS) / [] w I roku i [] w II roku (wariant z RSS).

Dodatkowe obciążenia budżetowe z perspektywy NFZ związane z wprowadzeniem finansowania certolizumabu w ramach wnioskowanego programu lekowego, oszacowano w wariantcie najbardziej prawdopodobnym (przy założeniu udziałów poszczególnych leków w programie lekowym na podstawie aktualnych danych NFZ) na [] w I roku i [] w II roku (wariant bez RSS). Natomiast w wariantcie z RSS wprowadzenie finansowania certolizumabu w ramach wnioskowanego programu lekowego przyniesie płatnikowi publicznemu oszczędności budżetowe w wysokości [] w I roku i [] w II roku.

6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych było oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze

środków publicznych leku Cimzia (certolizumab pegol) w ramach programu lekowego „Leczenie inhibitorami TNF ALFA świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M45)”.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (wszystkie koszty różniące są ponoszone przez NFZ, więc perspektywa wspólna jest tożsama z perspektywą płatnika publicznego) w dwuletnim horyzoncie czasowym.

W analizie rozważono dwa scenariusze:

- **scenariusz istniejący** – zakładający brak finansowania certolizumabu pegol ze środków publicznych w leczeniu ZZSK w ramach wnioskowanego programu lekowego; pacjenci z ZZSK poddawani są terapii adalimumabem, etanerceptem, golimumabem lub infliksymabem w ramach programu lekowego „Leczenie inhibitorami TNF alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M 45)”;
- **scenariusz nowy** – certolizumab pegol jest refundowany ze środków publicznych w leczeniu chorych z ZZSK w ramach proponowanego programu lekowego („Leczenie inhibitorami TNF ALFA świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M45), pacjenci z ZZSK poddawani są terapii adalimumabem, etanerceptem, golimumabem, infliksymabem lub certolizumabem pegol).

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

Wnioskodawca zaproponował RSS zgodnie, z którym:

W analizie szacowano koszty leków oraz koszty podania leczenia. Przedstawiona analiza została wykonana w oparciu o dane kosztowe i zużycie zasobów powiązane z procedurami NFZ realizowanymi w ramach obecnie prowadzonego programu lekowego leczenia pacjentów z ZZSK. Koszt komparatorów oszacowano w oparciu o dane sprzedażowe DGL oraz w przypadku certolizumabu w oparciu o [REDAKTOWANE] (analiza bez RSS) i informacje wnioskodawcy (analiza z RSS). Koszty monitorowania leczenia i kwalifikacji do programu lekowego nie różnicują scenariusza obecnego oraz scenariuszy nowych i nie zostały one uwzględnione w analizie.

Szacowanie liczebności populacji objętej leczeniem wykonano wykorzystując dostępne dane z rejestru pacjentów leczonych lekami biologicznymi w chorobach reumatycznych (dane na podstawie protokołów z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych) oraz publikację Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego. Certolizumabem pegol mogą być leczeni tylko pacjenci nowowłączani do programu, a nie już leczeni.

Wątpliwości budzą arbitralnie przyjęte udziały w rynku leków biologicznych. W szczególności, według analityków Agencji założone przez wnioskodawcę w scenariuszu podstawowym/najbardziej prawdopodobnym procentowe udziały golimumabu w rynku są **zupełnie niewiarygodne** (4% w scenariuszu istniejącym, a 23,5% w scenariuszu nowym). Zarówno scenariusz istniejący jak i nowy dotyczą prognozy na przyszłość, przy czym w scenariuszu istniejącym należy odnieść się do sytuacji gdy Minister Zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją technologii wnioskowanej, a w scenariuszu nowym rozpatrywana jest sytuacja gdy Minister Zdrowia wyda pozytywną decyzję refundacyjną dla certolizumabu. Niewiarygodne jest założenie wnioskodawcy, że w przypadku wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej dla **certolizumabu** gwałtownie wzrośnie udział w rynku **golimumabu**, podczas gdy w przypadku niewydania pozytywnej decyzji refundacyjnej dla **certolizumabu** udział **golimumabu** miałby pozostać na bardzo niskim poziomie. W przypadku przyjęcia założeń z analizy wnioskodawcy wykazane oszczędności inkrementalne wynikają w znacznej mierze z przejmowania rynku przez tańszy golimumab, którego sprzedaż rośnie niewiarygodnie tylko w scenariuszu nowym, a nie w istniejącym (co mogłoby sugerować, że wzrost sprzedaży golimumabu jest uzależniony od refundacji certolizumabu). Ze względu na te ograniczenia analitycy AOTMiT wykonali obliczenia własne.

Wyniki analizy wnioskodawcy:

Dla scenariusza **podstawowego/najbardziej prawdopodobnego**, wprowadzenie finansowania certolizumabu w ramach wnioskowanego programu lekowego przyniesie płatnikowi publicznemu oszczędności budżetowe w wysokości [] ([] bez RSS) w I roku i [] ([] bez RSS) w II roku.

Dla scenariusza **minimalnego**, wprowadzenie finansowania certolizumabu w ramach wnioskowanego programu lekowego przyniesie płatnikowi publicznemu oszczędności budżetowe w wysokości [] ([] bez RSS) w I roku i [] ([] bez RSS) w II roku.

Dla scenariusza **maksymalnego**, wprowadzenie finansowania certolizumabu w ramach wnioskowanego programu lekowego przyniesie płatnikowi publicznemu oszczędności budżetowe w wysokości [] w I roku i [] w II roku (wariant z RSS). Bez uwzględnienia RSS dodatkowe obciążenia budżetowe oszacowano na [] w I roku i [] w II roku.

Obliczenia własne Agencji:

Wyniki po aktualizacji danych odnośnie liczebności pacjentów na podstawie bieżących protokołów z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych

Dla scenariusza **podstawowego/najbardziej prawdopodobnego**, wprowadzenie finansowania certolizumabu w ramach wnioskowanego programu lekowego przyniesie płatnikowi publicznemu oszczędności budżetowe w wysokości [] w I roku i [] w II roku (wariant bez RSS) / [] w I roku i [] w II roku (wariant z RSS).

Dla scenariusza **minimalnego**, wprowadzenie finansowania certolizumabu w ramach wnioskowanego programu lekowego przyniesie płatnikowi publicznemu oszczędności budżetowe w wysokości [] w I roku i [] w II roku (wariant bez RSS) / [] w I roku i [] w II roku (wariant z RSS).

Dla scenariusza **maksymalnego**, wprowadzenie finansowania certolizumabu w ramach wnioskowanego programu lekowego przyniesie dodatkowe obciążenia budżetowe w wysokości [] w I roku i [] w II roku (wariant bez RSS). Natomiast w wariantcie z RSS wprowadzenie finansowania certolizumabu w ramach wnioskowanego programu lekowego przyniesie płatnikowi publicznemu oszczędności budżetowe w wysokości [] w I roku i [] w II roku.

Wyniki po aktualizacji danych odnośnie liczebności pacjentów i zmianie założeń dotyczących udziałów w rynku

Dodatkowe obciążenia budżetowe z perspektywy NFZ związane z wprowadzeniem finansowania certolizumabu w ramach wnioskowanego programu lekowego, oszacowano w wariantcie najbardziej prawdopodobnym (przy założeniu udziałów poszczególnych leków w programie lekowym na podstawie aktualnych danych NFZ) na [] w I roku [] w II roku (wariant bez RSS). Natomiast w wariantcie z RSS wprowadzenie finansowania certolizumabu w ramach wnioskowanego programu lekowego przyniesie płatnikowi publicznemu oszczędności budżetowe w wysokości [] w I roku i [] w II roku.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Wnioskodawca nie przedstawił analizy racjonalizacyjnej, ponieważ zgodnie z wyliczeniami BIA wnioskodawcy wprowadzenie do refundacji certolizumabu nie wiąże się ze wzrostem kosztów refundacji.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Patrz Komentarz analityka AOTMiT w rozdziale 3.1.2.2. *Wnioskowane wskazanie.*

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania preparatu Cimzia w leczeniu ZZSK przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/> (NICE)
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/> (SMC)
- Walia – <http://www.awmsg.org/> (AWMSG)
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> (CADTH)
- Francja – <http://www.has-sante.fr/> (HAS)
- Australia – <http://www.health.gov.au/> (PBAC)
- Australia – <https://www.tga.gov.au/> (TGA)
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz/> (PTAC)

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 12.05.2016 r. Odnaleziono 6 rekomendacji refundacyjnych.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 57. Rekomendacje refundacyjne dla certolizumabu pegol (produkt leczniczy Cimzia) w leczeniu ZZSK

Organizacja, rok	Treść	Rekomendacja
NICE 2016 (Anglia)	Adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab i infliksymab są rekomendowane w zakresie zgodnym z wskazaniami rejestracyjnymi w leczeniu: <ul style="list-style-type: none"> • dorosłych z ciężką postacią ZZSK, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) lub ich nie tolerują. 	Pozytywna
SMC 2014 (Szkocja)	SMC rekomenduje finansowanie leku Cimzia w leczeniu: <ul style="list-style-type: none"> • dorosłych z ciężką postacią ZZSK, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) lub ich nie tolerują; • dorosłych z ciężką postacią osiowej spondyloartropatii bez zmian radiograficznych, ale z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia objawiającymi się zwiększonym stężeniem białka C-reaktywnego (CRP) lub wykazanymi badaniem metodą rezonansu magnetycznego (MRI), którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na NLPZ lub ich nie tolerują. 	Pozytywna
AWMSG 2014 (Walia)	AWMSG rekomenduje finansowanie leku Cimzia w leczeniu chorych z ciężką postacią ZZSK, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) lub ich nie tolerują, oraz u dorosłych z ciężką postacią osiowej spondyloartropatii bez zmian radiograficznych, ale z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia objawiającymi się zwiększonym stężeniem białka C-reaktywnego (CRP) lub wykazanymi badaniem metodą rezonansu magnetycznego (MRI), którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na NLPZ lub ich nie tolerują.	Pozytywna
CADTH 2015 (Kanada)	CADTH rekomenduje finansowanie certolizumabu pegol w leczeniu dorosłych chorych z ciężką postacią ZZSK, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) lub ich nie tolerują, w przypadku spełnienia poniższych warunków: <ul style="list-style-type: none"> • przepisywanie na podobnych zasadach co biologiczne leki LMPCh refundowane w ZZSK; • roczny koszt stosowania certolizumabu pegol w terapii ZZSK nie powinien przekraczać rocznego kosztu leczenia ZZSK najtańszym refundowanym biologicznym LMPCh. 	Pozytywna z ograniczeniami
HAS 2014 (Francja)	HAS rekomenduje finansowanie leku Cimzia w leczeniu: <ul style="list-style-type: none"> • dorosłych z ciężką postacią ZZSK, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) lub ich nie tolerują; • dorosłych z ciężką postacią osiowej spondyloartropatii bez zmian radiograficznych, ale z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia objawiającymi się zwiększonym stężeniem białka C-reaktywnego (CRP) lub wykazanymi badaniem metodą rezonansu magnetycznego (MRI), którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na NLPZ lub ich nie tolerują. <p>Proponowany poziom refundacji: 65%.</p>	Pozytywna

Organizacja, rok	Treść	Rekomendacja
TGA 2014 (Australia)	TGA rekomenduje finansowanie leku Cimzia w leczeniu: <ul style="list-style-type: none"> • dorosłych z łuszczykowym zapaleniem stawów, • dorosłych z osiową spondyloartropatią – w tym: pacjenci z ZZSK oraz axSpA bez zmian radiograficznych. 	Pozytywna

NICE – National Institute for Health and Care Excellence, **SMC** – Scottish Medicines Consortium, **AWMSG** – All Wales Medicines Strategy Group, **CADTH** – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, **HAS** – Haute Autorité de Santé, **TGA** – The Therapeutic Goods Administration, Australian Government Department of Health. **axSpA** – osiowa spondyloartropatia bez zmian radiograficznych; **LMPCh** – lek modyfikujący przebieg choroby
[opracowanie własne AOTMiT]

Na sześć odnalezionych rekomendacji refundacyjnych dotyczących stosowania certolizumabu pegol w leczeniu zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa: 5 jest pozytywnych (brytyjska/**NICE**, szkocka/**SMC**, walijska/**AWMSG**, francuska/**HAS** oraz australijska/**TGA**), a 1 jest pozytywna z ograniczeniami (kanadyjska/**CADTH**).

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 58. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Kraj	Refundacja (tak/nie)	Poziom refundacji (%)	Warunki refundacji (ograniczenia)	RSS (tak/nie)
Austria	Tak	100%	Brak ograniczeń	Nie
Belgia	Tak	100%	Brak ograniczeń	Nie
Bułgaria	Tak	100%	Brak ograniczeń	Nie
Cypr	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Lek nie jest refundowany	Nie dotyczy
Czechy	Tak	100%	Lek przepisywany w ośrodkach	Nie
Dania	Tak	100%	Wymagane potwierdzenie leczenia przez lekarza specjalistę	Nie
Estonia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Finlandia	Tak	100%	Wymagane potwierdzenie leczenia przez lekarza specjalistę i zgoda narodowego ubezpieczyciela	Nie
Francja	Tak	100%	Brak ograniczeń	Nie
Grecja	Tak	100%	Brak ograniczeń	Nie
Hiszpania	Tak	Częściowa	Refundacja na poziomie narodowym	Nie
Holandia	Tak	100%	Brak ograniczeń	Nie
Irlandia	Tak	100%	Brak ograniczeń	Nie
Islandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Liechtenstein	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Litwa	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Luksemburg	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Łotwa	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Malta	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Niemcy	Tak	100%	Brak ograniczeń	Nie
Norwegia	Tak	100%	Wymagane potwierdzenie leczenia przez lekarza specjalistę	Nie
Portugalia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Rumunia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Słowacja	Tak	100%	Brak ograniczeń	Nie
Słowenia	Tak	100%	Brak ograniczeń	Nie
Szwajcaria	Tak	100%	Brak ograniczeń	Nie
Szwecja	Tak	100%	Brak ograniczeń	Nie
Węgry	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Wielka Brytania	Tak	Częściowa	Brak ograniczeń	Tak, schemat PAS opublikowany na stronach NICE
Włochy	Tak	100%	Brak ograniczeń	Nie

RSS – instrumenty dzielenia ryzyka

[Źródło: wniosek refundacyjny – stan na 29/10/2015 r.]

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Cimzia jest finansowany w 19 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych). Poziom refundacji ze środków publicznych najczęściej wynosi 100% (tylko w Wielkiej Brytanii i Hiszpanii refundacja jest częściowa). Tylko w Wielkiej Brytanii stosowane są instrumenty podziału ryzyka.

Rozpatrywany lek jest finansowany w 2 krajach (Grecja, Słowacja) o zbliżonym do Polski poziomie PKB *per capita*¹⁶ (w tabeli oznaczone czcionką **bold**, brak danych odnośnie Chorwacji).

Szczegółowe warunki refundacji przedstawiono w tabeli powyżej.

¹⁶ <http://epp.eurostat.ec.europa.eu/tgm/refreshTableAction.do?tab=table&plugin=1&pcode=tec00114&language=en>

11. Opinie ekspertów klinicznych

Poniższa tabela zawiera zestawienie opinii ekspertów klinicznych w sprawie finansowania certolizumabu pegol w terapii ZZSK.

Tabela 59. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania certolizumabu pegol w terapii ZZSK.

Ekspert		
Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	„Przewlekła, zapalna choroba kręgosłupa, często z zajęciem stawów obwodowych głównie kończyn dolnych (biodrowych, kolanowych, skokowych), prowadzące do ograniczenia ruchomości kręgosłupa a nawet jego zeszywnienia oraz do inwalidztwa, kalectwa i przedwczesnej śmierci (przyspieszona miażdżycy). U części chorych (30-40%), występują zmiany w narządach wewnętrznych (narząd wzroku, serca, płuca, nerki), będące czynnikami złej prognozy. Choroba rozpoczyna się w młodym wieku i trwa całe życie.”	„Powinna być finansowana ze środków publicznych – w istniejącym już programie lekowym znajdują się już inne inhibitory TNF jak adalimumab, etanercept, golimumab, infliksymab.”
Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	„Nie dotyczy”	„Nie znajduje argumentów przeciw.”
Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu	„Popieram wniosek o finansowanie leczenia preparatem Cimzia ciężkiej, aktywnej postaci ZZSK, która jest kolejnym inhibitorem TNF stosowanym w tej chorobie.”	„Moje obawy budzi zapis ograniczający czas leczenia - po 6 miesiącach utrzymywania się BASDAI < 3. Ponadto rekomendacje EULAR zalecają aby włączyć inhibitor TNF po okresie łącznie miesięcznym braku skuteczności NLPZ a nie jak w tym programie 3 miesiące (czy każdy z osobna przez 3 miesiące to stwarza okres 6 miesięcy a nie miesiąca). Taki zapis jest w programie nieradiologicznej spondyloartropatii. 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. Zbyt dużo badań należy wykonywać dodatkowych jak np. elektrolity . Nie ma też możliwości wydłużenia terapii za zgodą Komitetu Koordynacyjnego, u chorych u których doszło do szybkiego nawrotu aktywności choroby, tak jak to proponowano w programie spondyloartropatii osiowej”.

[źródło: stanowiska ekspertów]

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 6 kwietnia 2016 r. (data wpływu do AOTMiT 06.04.2016 r.), znak PLR.4600.2896.2015.3.KB, Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego **Cimzia (certolizumab pegol)**, 200 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 2 ampułkostrzykawki kod EAN: 5909990734894 w ramach programu lekowego „**Leczenie inhibitorami TNF ALFA świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M45)**”.

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 ścięgniowych oraz zmian zapalnych w wielu innych układach i narządach. W surowicy nie stwierdza się czynnika reumatoidalnego klasy IgM. Często obecny jest antygen HLA-B27.

Do spondyloartropatii zalicza się m.in. **zeszytniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK)**, łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS) i reaktywne zapalenie stawów. Odróżnia się postać osiową SpA (axSpA), w której dominują objawy ze strony kręgosłupa, oraz postać obwodową, manifestująca się głównie zapaleniem stawów (najczęściej niesymetrycznym) kończyn dolnych, a także stawów krzyżowo-biodrowych oraz zapaleniem ścięgien i palców.

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

Alternatywne technologie medyczne

Jako komparatory dla certolizumabu pegol w leczeniu ZZSK w analizie wnioskodawcy wskazano inne inhibitory TNF-alfa: adalimumab, etanercept, infliksymab, golimumab.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Analiza bezpieczeństwa

Analiza bezpieczeństwa wykazała, że terapia certolizumabem charakteryzuje się profilem bezpieczeństwa nieistotnie statystycznie różnym od placebo w odniesieniu do następujących zdarzeń niepożądanych: poważne zdarzenia niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane, poważne infekcje, infekcje górnych dróg oddechowych, zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania badania. Certolizumab w porównaniu z placebo powodował istotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia:

- zdarzeń niepożądanych ogółem (certolizumab 200 mg oraz 200 + 400 mg);
- zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem (wszystkie dawki certolizumabu);
- infekcji (wszystkie dawki certolizumabu).

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Podstawowa analiza minimalizacji kosztów dla ZZSK wykazała, że terapia certolizumabem pegol w 48-tygodniowym horyzoncie czasowym, bez uwzględnienia RSS, jest **droższa** od wszystkich pozostałych interwencji. Terapia certolizumabem jest droższa od: terapii adalimumabem o [redacted], terapii etanerceptem o [redacted], terapii infliksymabem o [redacted] i terapii golimumabem o [redacted]. Uwzględniając zaproponowany RSS terapia certolizumabem jest **tańsza** od terapii adalimumabem o [redacted], **tańsza** od terapii etanerceptem o [redacted], **tańsza** od terapii infliksymabem o [redacted] oraz droższa od terapii **golimumabem** o [redacted].

W przypadku ZZSK zachodzą okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji. Interwencją o najkorzystniejszym współczynniku CUR jest **golimumab**. Cena zbytu netto produktu leczniczego Cimzia, przy której koszt stosowania tej technologii nie jest wyższy od kosztu stosowania golimumabu wynosi [redacted].

Analiza wrażliwości:

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

Analiza oparta na cenie certolizumabu pegol uwzględniającej RSS wykazała, że dla większości scenariuszy terapia certolizumabem pegol pozostaje tańsza od terapii adalimumabem, etanerceptem i infliksymabem. Wyjątkiem jest scenariusz E1 (scenariusz zakładający **niską masę ciała pacjentów**), w którym terapia certolizumabem pegol jest **droższa od terapii infliksymabem** o [redacted] oraz scenariusz H1 (**horyzont analizy 24 tygodnie**), w którym terapia certolizumabem pegol jest **droższa od terapii etanerceptem** o [redacted]. W przypadku wszystkich scenariuszy dla golimumabu, terapia certolizumabem pegol jest droższa.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wyniki analizy wnioskodawcy:

Dla scenariusza **podstawowego/najbardziej prawdopodobnego**, wprowadzenie finansowania certolizumabu w ramach wnioskowanego programu lekowego przyniesie płatnikowi publicznemu oszczędności budżetowe w wysokości [redacted] ([redacted] bez RSS) w I roku i [redacted] ([redacted] bez RSS) w II roku.

Dla scenariusza **minimalnego**, wprowadzenie finansowania certolizumabu w ramach wnioskowanego programu lekowego przyniesie płatnikowi publicznemu oszczędności budżetowe w wysokości [redacted] ([redacted] bez RSS) w I roku i [redacted] ([redacted] bez RSS) w II roku.

Dla scenariusza **maksymalnego**, wprowadzenie finansowania certolizumabu w ramach wnioskowanego programu lekowego przyniesie płatnikowi publicznemu oszczędności budżetowe w wysokości [redacted] w I roku i [redacted] w II roku (wariant z RSS). Bez uwzględnienia RSS dodatkowe obciążenia budżetowe oszacowano na [redacted] w I roku i [redacted] w II roku.

Obliczenia własne Agencji:

Wyniki po aktualizacji danych odnośnie liczebności pacjentów na podstawie bieżących protokołów z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych

Dla scenariusza **podstawowego/najbardziej prawdopodobnego**, wprowadzenie finansowania certolizumabu w ramach wnioskowanego programu lekowego przyniesie płatnikowi publicznemu oszczędności budżetowe w wysokości [redacted] w I roku i [redacted] w II roku (wariant bez RSS) / [redacted] w I roku i [redacted] w II roku (wariant z RSS).

Dla scenariusza **minimalnego**, wprowadzenie finansowania certolizumabu w ramach wnioskowanego programu lekowego przyniesie płatnikowi publicznemu oszczędności budżetowe w wysokości [redacted] w I roku i [redacted] w II roku (wariant bez RSS) / [redacted] w I roku i [redacted] w II roku (wariant z RSS).

Dla scenariusza **maksymalnego**, wprowadzenie finansowania certolizumabu w ramach wnioskowanego programu lekowego przyniesie dodatkowe obciążenia budżetowe w wysokości [redacted] w I roku i [redacted] w II roku (wariant bez RSS). Natomiast w wariantcie z RSS wprowadzenie finansowania certolizumabu w ramach wnioskowanego programu lekowego przyniesie płatnikowi publicznemu oszczędności budżetowe w wysokości [redacted] w I roku i [redacted] w II roku.

Wyniki po aktualizacji danych odnośnie liczebności pacjentów i zmianie założeń dotyczących udziałów w rynku

Dodatkowe obciążenia budżetowe z perspektywy NFZ związane z wprowadzeniem finansowania certolizumabu w ramach wnioskowanego programu lekowego, oszacowano w wariantcie najbardziej prawdopodobnym (przy założeniu udziałów poszczególnych leków w programie lekowym na podstawie aktualnych danych NFZ) na [redacted] w I roku i [redacted] w II roku (wariant bez RSS). Natomiast w wariantcie z RSS wprowadzenie finansowania certolizumabu w ramach wnioskowanego programu lekowego przyniesie płatnikowi publicznemu oszczędności budżetowe w wysokości [redacted] w I roku i [redacted] w II roku.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Patrz Komentarz analityka AOTMiT w rozdziale 3.1.2.2. *Wnioskowane wskazanie*.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Na sześć odnalezionych rekomendacji refundacyjnych dotyczących stosowania certolizumabu pegol w leczeniu zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa: 5 jest pozytywnych (brytyjska/**NICE**, szkocka/**SMC**, walijska/**AWMSG**, francuska/**HAS** oraz australijska/**TGA**), a 1 jest pozytywna z ograniczeniami (kanadyjska/**CADTH**).

13. Źródła

Problem decyzyjny i problem zdrowotny	
Bykerk 2013	Bykerk VP, Cush J, Winthrop K, Calabrese L, Lortholary O, de Longueville M, van Vollenhoven R, Mariette X. Update on the safety profile of certolizumab pegol in rheumatoid arthritis: an integrated analysis from clinical trials. <i>Ann Rheum Dis</i> . 2015 Jan;74(1):96-103. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203660. Epub 2013 Oct 3.
Jeleniewicz 2011	Jeleniewicz R, Suszek D, Majdan M. Opis przypadku Seronegatywna spondyloartropatia zapalna w przebiegu nieswoistego zapalenia jelit. <i>Reumatologia</i> 2011; 49, 6: 450–455.
Reumatologia Kliniczna 2009	Zimmermann-Górska I. <i>Reumatologia kliniczna Tom 2. Wyd 1. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2009: 727-740.</i>
Sieper 2014	Sieper J, Landewé R, Rudwaleit M, van der Heijde D, Dougados M, Mease PJ, Braun J, Deodhar A, Kivitz A, Walsh J, Hoepken B, Nurminen T i Maksymowych WP. Effect of Certolizumab Pegol over 96 Weeks in Patients with Axial Spondyloarthritis: Results from a Phase 3 Randomized Trial. <i>Arthritis Rheumatol</i> . 2014 Dec 2. [Epub ahead of print]
Szczeklik 2014	Szczeklik A, Gajewski P. <i>Interna Szczeklika - Podręcznik chorób wewnętrznych 2014. Wyd.6. Kraków; MP: 1899-1904.</i>
Tłustochowicz 2011	Tłustochowicz W. Postępy w diagnostyce i terapii chorób reumatycznych. <i>Przewodnik Lekarza</i> 1/2011. http://www.termedia.pl/Postepy-w-diagnostyce-i-terapii-chorob-reumatycznych,8,16369,0,0.html
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.
Badania pierwotne	
ASSERT	van der Heijde D, Landewé R, Baraliakos X, Houben H, van Tubergen A, Williamson P, Xu W, Baker D, Goldstein N, Braun J; Ankylosing Spondylitis Study for the Evaluation of Recombinant Infliximab Therapy Study Group. Radiographic findings following two years of infliximab therapy in patients with ankylosing spondylitis. <i>Arthritis Rheum</i> . 2008 Oct;58(10):3063-70.
	Braun J, Deodhar A, Dijkmans B, Geusens P, Sieper J, Williamson P, Xu W, Visvanathan S, Baker D, Goldstein N, van der Heijde D; Ankylosing Spondylitis Study for the Evaluation of Recombinant Infliximab Therapy Study Group. Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis over a two-year period. <i>Arthritis Rheum</i> . 2008 Sep 15;59(9):1270-8.
	Braun J, Landewé R, Hermann KG, Han J, Yan S, Williamson P, van der Heijde D; ASSERT Study Group. Major reduction in spinal inflammation in patients with ankylosing spondylitis after treatment with infliximab: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled magnetic resonance imaging study. <i>Arthritis Rheum</i> . 2006 May;54(5):1646-52.
	van der Heijde D, Dijkmans B, Geusens P, Sieper J, DeWoody K, Williamson P, Braun J; Ankylosing Spondylitis Study for the Evaluation of Recombinant Infliximab Therapy Study Group. Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, placebo-controlled trial (ASSERT). <i>Arthritis Rheum</i> . 2005 Feb;52(2):582-91.
	Braun J, van der Heijde D, Doyle MK, Han C, Deodhar A, Inman R, de Vlam K, Burmester GR, Van den Bosch F, Xu S, Visvanathan S, Rahman MU. Improvement in hemoglobin levels in patients with ankylosing spondylitis treated with infliximab. <i>Arthritis Rheum</i> . 2009 Aug 15;61(8):1032-6.
	Visvanathan S, van der Heijde D, Deodhar A, Wagner C, Baker DG, Han J, Braun J. Effects of infliximab on markers of inflammation and bone turnover and associations with bone mineral density in patients with ankylosing spondylitis. <i>Ann Rheum Dis</i> . 2009 Feb;68(2):175-82.
ATLAS	van der Heijde D, Kivitz A, Schiff MH, Sieper J, Dijkmani BA, Braun J, Dougados M, Reveille JD, Wong RL, Kupper H, Davis JC Jr; ATLAS Study Group. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. <i>Arthritis Rheum</i> . 2006 Jul;54(7):2136-46.
	Davis JC Jr, Revicki D, van der Heijde DM, Rentz AM, Wong RL, Kupper H, Luo MP. Health-related quality of life outcomes in patients with active ankylosing spondylitis treated with adalimumab: results from a randomized controlled study. <i>Arthritis Rheum</i> . 2007 Aug 15;57(6):1050-7.
	van der Heijde D, Pangan AL, Schiff MH, Braun J, Borofsky M, Torre J, Davis JC Jr, Wong RL, Kupper H, Collantes E. Adalimumab effectively reduces the signs and symptoms of active ankylosing spondylitis in patients with total spinal ankylosis. <i>Ann Rheum Dis</i> . 2007 Dec 4. Epub D. <i>Ann Rheum Dis</i> . 2008 Sep;67(9):1218-21.
	Revicki DA, Luo MP, Wordsworth P, Wong RL, Chen N, Davis JC Jr; ATLAS Study Group. Adalimumab reduces pain, fatigue, and stiffness in patients with ankylosing spondylitis: results from the adalimumab trial evaluating long-term safety and efficacy for ankylosing spondylitis (ATLAS). <i>J Rheumatol</i> . 2008 Jul;35(7):1346-53.
	van der Heijde DM, Revicki DA, Gooch KL, Wong RL, Kupper H, Harnam N, Thompson C, Sieper J; ATLAS Study Group. Physical function, disease activity, and health-related quality-of-life outcomes after 3 years of adalimumab treatment in patients with ankylosing spondylitis. <i>Arthritis Res Ther</i> . 2009;11(4).
	Dougados M, Luo MP, Maksymowych WP, Chmiel JJ, Chen N, Wong RL, Davis JC Jr, van der Heijde D; ATLAS STUDY GROUP. Evaluation of the patient acceptable symptom state as an outcome measure in patients with ankylosing spondylitis: data from a randomized controlled trial. <i>Arthritis Rheum</i> . 2008 Apr 15;59(4):553-60.
van der Heijde D, Schiff MH, Sieper J, Kivitz AJ, Wong RL, Kupper H, Dijkmani BA, Mease PJ, Davis JC Jr; ATLAS Study Group. Adalimumab effectiveness for the treatment of ankylosing spondylitis is maintained for up to 2 years: long-term results from the ATLAS trial. <i>Ann Rheum Dis</i> . 2009 Jun;68(6):922-9.	

	<p>Revicki DA, Rentz AM, Luo MP, Wong RL. Psychometric characteristics of the short form 36 health survey and functional assessment of chronic illness Therapy-Fatigue subscale for patients with ankylosing spondylitis. <i>Health Qual Life Outcomes</i>. 2011 May 22;9:36.</p> <p>Maksymowych WP, Gooch K, Dougados M, Wong RL, Chen N, Kupper H, van der Heijde D. Thresholds of patient-reported outcomes that define the patient acceptable symptom state in ankylosing spondylitis vary over time and by treatment and patient characteristics. <i>Arthritis Care Res (Hoboken)</i>. 2010 Jun;62(6):826-34.</p> <p>Reilly MC, Gooch KL, Wong RL, Kupper H, van der Heijde D. Validity, reliability and responsiveness of the Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire in ankylosing spondylitis. <i>Rheumatology (Oxford)</i>. 2010 Apr;49(4):812-9.</p> <p>Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, Brown LS, Lavie F, Pangan AL. Early response to adalimumab predicts long-term remission through 5 years of treatment in patients with ankylosing spondylitis. <i>Ann Rheum Dis</i>. 2012 May;71(5):700-6.</p> <p>Kimel M, Revicki D, Rao S, Fryback D, Feeny D, Harnam N, Thompson C, Cifaldi M. Norms-based assessment of patient-reported outcomes associated with adalimumab monotherapy in patients with ankylosing spondylitis. <i>Clin Exp Rheumatol</i>. 2011 Jul-Aug;29(4):624-32.</p> <p>van der Heijde D, Breban M, Halter D, DiVittorio G, Bratt J, Cantini F, Kary S, Pangan AL, Kupper H, Rathmann SS, Sieper J, Mease PJ. Maintenance of improvement in spinal mobility, physical function and quality of life in patients with ankylosing spondylitis after 5 years in a clinical trial of adalimumab. <i>Rheumatology (Oxford)</i>. 2015 Jul;54(7):1210-9.</p>
Bao 2014	<p>Bao C, Huang F, Khan MA, Fei K, Wu Z, Han C, Hsia EC. Safety and efficacy of golimumab in Chinese patients with active ankylosing spondylitis: 1-year results of a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. <i>Rheumatology (Oxford)</i>. 2014 Sep;53(9):1654-63.</p>
Barkham 2010	<p>Barkham N, Coates LC, Keen H, Hensor E, Fraser A, Redmond A, Cawkwell L, Emery P. Double-blind placebo-controlled trial of etanercept in the prevention of work disability in ankylosing spondylitis. <i>Ann Rheum Dis</i>. 2010 Nov;69(11):1926-8.</p>
Braun 2002	<p>Braun J, Brandt J, Listing J, Zink A, Alten R, Golder W, Gromnica-Ihle E, Kellner H, Krause A, Schneider M, Sørensen H, Zeidler H, Thriene W, Sieper J. Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomized controlled multicentre trial. <i>Lancet</i>. 2002 Apr 6;359(9313):1187-93.</p> <p>Braun J, Brandt J, Listing J, Zink A, Alten R, Burmester G, Golder W, Gromnica-Ihle E, Kellner H, Schneider M, Sørensen H, Zeidler H, Reddig J, Sieper J. Long-term efficacy and safety of infliximab in the treatment of ankylosing spondylitis: an open, observational, extension study of a three-month, randomized, placebo-controlled trial. <i>Arthritis Rheum</i>. 2003 Aug;48(8):2224-33.</p> <p>Baraliakos X, Listing J, Fritz C, Haibel H, Alten R, Burmester GR, Krause A, Schewe S, Schneider M, Sørensen H, Schmidt R, Sieper J, Braun J. Persistent clinical efficacy and safety of infliximab in ankylosing spondylitis after 8 years--early clinical response predicts long-term outcome. <i>Rheumatology (Oxford)</i>. 2011 Sep;50(9):1690-9.</p> <p>Braun J, Baraliakos X, Golder W, Brandt J, Rudwaleit M, Listing J, Bollow M, Sieper J, Van Der Heijde D. Magnetic resonance imaging examinations of the spine in patients with ankylosing spondylitis, before and after successful therapy with infliximab: evaluation of a new scoring system. <i>Arthritis Rheum</i>. 2003 Apr;48(4):1126-36.</p>
Calin 2004	<p>Calin A, Dijkman BA, Emery P, Hakala M, Kalden J, Leirisalo-Repo M, Mola EM, Salvarani C, Sanmartí R, Sany J, Sibilia J, Sieper J, van der Linden S, Veys E, Appel AM, Fatenejad S. Outcomes of a multicentre randomised clinical trial of etanercept to treat ankylosing spondylitis. <i>Ann Rheum Dis</i>. 2004 Dec;63(12):1594-600.</p> <p>Dijkman B, Emery P, Hakala M, Leirisalo-Repo M, Mola EM, Paolozzi L, Salvarani C, Sanmartí R, Sibilia J, Sieper J, Van Den Bosch F, van der Heijde D, van der Linden S, Wajdula J. Etanercept in the longterm treatment of patients with ankylosing spondylitis. <i>J Rheumatol</i>. 2009 Jun;36(6):1256-64.</p> <p>Martín-Mola E, Sieper J, Leirisalo-Repo M, Dijkmans BA, Vlahos B, Pedersen R, Koenig AS, Freundlich B. Sustained efficacy and safety, including patient-reported outcomes, with etanercept treatment over 5 years in patients with ankylosing spondylitis. <i>Clin Exp Rheumatol</i>. 2010 Mar-Apr;28(2):238-45.</p>
Davis 2003	<p>Davis JC Jr, Van Der Heijde D, Braun J, Dougados M, Cush J, Clegg DO, Kivitz A, Fleischmann R, Inman R, Tsuji W; Enbrel Ankylosing Spondylitis Study Group. Recombinant human tumor necrosis factor receptor (etanercept) for treating ankylosing spondylitis: a randomized, controlled trial. <i>Arthritis Rheum</i>. 2003 Nov;48(11):3230-6.</p> <p>Davis JC Jr, Van der Heijde DM, Dougados M, Braun J, Cush JJ, Clegg DO, Inman RD, de Vries T, Tsuji WH. Baseline factors that influence ASAS 20 response in patients with ankylosing spondylitis treated with etanercept. <i>J Rheumatol</i>. 2005 Sep;32(9):1751-4.</p> <p>Baraliakos X, Davis J, Tsuji W, Braun J. Magnetic resonance imaging examination of the spine in patients with ankylosing spondylitis before and after therapy with the tumor necrosis factor alpha receptor fusion protein etanercept. <i>Arthritis Rheum</i>. 2005 Apr;52(4):1216-23.</p> <p>Davis JC, van der Heijde DM, Braun J, Dougados M, Cush J, Clegg D, Inman RD, Kivitz A, Zhou L, Solinger A, Tsuji W. Sustained durability and tolerability of etanercept in ankylosing spondylitis for 96 weeks. <i>Ann Rheum Dis</i>. 2005 Nov;64(11):1557-62.</p>
GO-RAISE	<p>Inman RD, Davis JC Jr, Heijde D, Diekman L, Sieper J, Kim SI, Mack M, Han J, Visvanathan S, Xu Z, Hsu B, Beutler A, Braun J. Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. <i>Arthritis Rheum</i>. 2008 Nov;58(11):3402-12.</p> <p>Deodhar A, Braun J, Inman RD, Mack M, Parasuraman S, Buchanan J, Hsu B, Gathany T, van der Heijde D. Golimumab reduces sleep disturbance in patients with active ankylosing spondylitis: results from a randomized, placebo-controlled trial. <i>Arthritis Care Res (Hoboken)</i>. 2010 Sep;62(9):1266-71.</p> <p>Xu ZH, Lee H, Vu T, Hu C, Yan H, Baker D, Hsu B, Pendley C, Wagner C, Davis HM, Zhou H. Population</p>

	<p>pharmacokinetics of golimumab in patients with ankylosing spondylitis: impact of body weight and immunogenicity. <i>Int J Clin Pharmacol Ther.</i> 2010 Sep;48 (9):596-607.</p> <p>Braun J, Baraliakos X, Hermann KG, van der Heijde D, Inman RD, Deodhar AA, Baratelle A, Xu S, Xu W, Hsu B. Golimumab reduces spinal inflammation in ankylosing spondylitis: MRI results of the randomised, placebo- controlled GO-RAISE study. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2012 Jun;71(6):878-84.</p> <p>Braun J, Deodhar A, Inman RD, van der Heijde D, Mack M, Xu S, Hsu B. Golimumab administered subcutaneously every 4 weeks in ankylosing spondylitis: 104-week results of the GO-RAISE study. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2012 May;71(5):661-7.</p> <p>Braun J, Baraliakos X, Hermann KG, Deodhar A, van der Heijde D, Inman R, Beutler A, Zhou Y, Xu S, Hsu B. The effect of two golimumab doses on radiographic progression in ankylosing spondylitis: results through 4 years of the GO-RAISE trial. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2013 May 3. [Epub ahead of print]</p> <p>van der Heijde D, Braun J, Deodhar A, Inman RD, Xu S, Mack ME, Hsu B. Comparison of three enthesitis indices in a multicentre, randomized, placebo-controlled trial of golimumab in ankylosing spondylitis (GO-RAISE). <i>Rheumatology (Oxford).</i> 2013 Feb;52(2):321-5. van der Heijde D, Braun J, Deodhar A, Inman RD, Xu S, Mack ME, Hsu B. Comparison of three enthesitis indices in a multicentre, randomized, placebo-controlled trial of golimumab in ankylosing spondylitis (GO-RAISE). <i>Rheumatology (Oxford).</i> 2013 Feb;52(2):321-5.</p> <p>Wagner C, Visvanathan S, Braun J, van der Heijde D, Deodhar A, Hsu B, Mack M, Elashoff M, Inman RD. Serum markers associated with clinical improvement in patients with ankylosing spondylitis treated with golimumab. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2012 May;71(5):674- 80.</p> <p>van der Heijde D, Deodhar A, Braun J, Mack M, Hsu B, Gathany TA, Inman RD, Han C; GO-RAISE investigators. The effect of golimumab therapy on disease activity and health-related quality of life in patients with ankylosing spondylitis: 2-year results of the GO-RAISE trial. <i>J Rheumatol.</i> 2014 Jun;41(6):1095-103.</p> <p>Deodhar A, Braun J, Inman RD, van der Heijde D, Zhou Y, Xu S, Han C, Hsu B. Golimumab administered subcutaneously every 4 weeks in ankylosing spondylitis: 5-year results of the GO-RAISE study. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2015 Apr;74(4):757-61.</p>
Gorman 2002	<p>Gorman JD, Sack KE, Davis JC Jr. Treatment of ankylosing spondylitis by inhibition of tumor necrosis factor alpha. <i>N Engl J Med.</i> 2002 May 2;346 (18):1349-56.</p> <p>Wanders AJ, Gorman JD, Davis JC, Landewe RB, van der Heijde DM. Responsiveness and discriminative capacity of the assessments in ankylosing spondylitis disease-controlling antirheumatic therapy core set and other outcome measures in a trial of etanercept in ankylosing spondylitis. <i>Arthritis Rheum.</i> 2004 Feb 15;51 (1):1-8.</p>
Hu 2012	<p>Hu Z, Xu M, Li Q, Lin Z, Liao Z, Cao S, Wei Q, Zhang YL, Li T, Jin O, Huang J, Pan Y, Wu Y, Deng X, Gu J. Adalimumab significantly reduces inflammation and serum DKK-1 level but increases fatty deposition in lumbar spine in active ankylosing spondylitis. <i>Int J Rheum Dis.</i> 2012 Aug;15(4):358-65.</p>
Huang 2013	<p>Huang F, Gu J, Zhu P, Bao C, Xu J, Xu H, Wu H, Wang G, Shi Q, Anghivarothei N, Anderson J, Pangan AL. Efficacy and safety of adalimumab in Chinese adults with active ankylosing spondylitis: results of a randomised, controlled trial. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2013 Mar 8. [Epub ahead of print]</p>
M03-606	<p>Lambert RG, Salonen D, Rahman P, Inman RD, Wong RL, Einitein SG, Thomson GT, Beaulieu A, Choquette D, Maksymowych WP. Adalimumab significantly reduces both spinal and sacroiliac joint inflammation in patients with ankylosing spondylitis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. <i>Arthritis Rheum.</i> 2007 Dec;56 (12):4005-14.</p> <p>Maksymowych WP, Rahman P, Shojania K, Olszynski WP, Thomson GT, Ballal S, Wong RL, Inman RD; M03-606 Study Group. Beneficial effects of adalimumab on biomarkers reflecting structural damage in patients with ankylosing spondylitis. <i>J Rheumatol.</i> 2008 Oct;35 (10):2030-7.</p>
Marzo-Ortega 2005	<p>Marzo-Ortega H, McGonagle D, Jarrett S, Haugeberg G, Hensor E, O'connor P, Tan AL, Conaghan PG, Greenstein A, Emery P. Infliximab in combination with methotrexate in active ankylosing spondylitis: a clinical and imaging study. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2005 Nov;64(11):1568-75.</p>
RAPID-axSpA	<p>Landewé R, Braun J, Deodhar A, Dougados M, Maksymowych WP, Mease PJ, Reveille JD, Rudwaleit M, van der Heijde D, Stach C, Hoepken B, Fichtner A, Coteur G, de Longueville M, Sieper J. Efficacy of certolizumab pegol on signs and symptoms of axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis: 24-week results of a double-blind randomized placebo-controlled Phase 3 study. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2013 Sep 6. [Epub ahead of print]</p> <p>Sieper J, Kivitz A, van Tubergen A, Deodhar A, Coteur G, Woltering F, Landewé R. Impact of certolizumab pegol on patient-reported outcomes in patients with axial spondyloarthritis. <i>Arthritis Care Res (Hoboken).</i> 2015 Oct;67(10):1475-80.</p> <p>Sieper J, Landewé R, Rudwaleit M, van der Heijde D, Dougados M, Mease PJ, Braun J, Deodhar A, Kivitz A, Walsh J, Hoepken B, Nurminen T, Maksymowych WP. Effect of Certolizumab Pegol Over Ninety-Six Weeks in Patients With Axial Spondyloarthritis: Results from a Phase III Randomized Trial. <i>Arthritis Rheumatol.</i> 2015 Mar;67(3):668-77.</p> <p>Osterhaus JT, Purcaru O. Discriminant validity, responsiveness and reliability of the arthritis-specific Work Productivity Survey assessing workplace and household productivity within and outside the home in patients with axial spondyloarthritis, including non-radiographic axial spondyloarthritis and ankylosing spondylitis. <i>Arthritis Res Ther.</i> 2014 Aug 6;16(4):R164. [Epub ahead of print]</p>
SPINE	<p>Dougados M, Braun J, Szanto S, Combe B, Elbaz M, Geher P, Thabut G, Leblanc V, Logeart I. Efficacy of etanercept on rheumatic signs and pulmonary function tests in advanced ankylosing spondylitis: results of a randomised double-blind placebo-controlled study (SPINE). <i>Ann Rheum Dis.</i> 2011 May;70 (5):799-804.</p> <p>Dougados M, Braun J, Szanto S, Combe B, Geher P, Leblanc V, Logeart I. NSAID-intake according to the ASAS score in clinical trials evaluating TNF blockers: The example of etanercept in advanced ankylosing spondylitis. <i>Arthritis Care Res (Hoboken).</i> 2011 Oct 17.</p>

	Dougados M, Braun J, Szanto S, Combe B, Geher P, Leblanc V, Logeart I. Continuous efficacy of etanercept in severe and advanced ankylosing spondylitis: results from a 12-week open-label extension of the SPINE study. <i>Rheumatology (Oxford)</i> . 2012 Sep;51(9):1687-96.
Tam 2014	Tam LS, Shang Q, Kun EW, Lee KL, Yip ML, Li M, Li TK, Zhu TY, Pui MO, Li EK, Yu CM. The effects of golimumab on subclinical atherosclerosis and arterial stiffness in ankylosing spondylitis—a randomized, placebo-controlled pilot trial. <i>Rheumatology (Oxford)</i> . 2014 Jun;53(6):1065-74.
van der Heijde 2006	van der Heijde D, Da Silva JC, Dougados M, Geher P, van der Horst-Bruinima I, Juanola X, Olivieri I, Raeman F, Settas L, Sieper J, Szechiniki J, Waker D, Boussuge MP, Wajdula JS, Paolozzi L, Fatenejad S; Etanercept Study 314 Investigators. Etanercept 50 mg once weekly is as effective as 25 mg twice weekly in patients with ankylosing spondylitis. <i>Ann Rheum Dis</i> . 2006 Dec;65(12):1572-7.
	Braun J, McHugh N, Singh A, Wajdula JS, Sato R. Improvement in patient-reported outcomes for patients with ankylosing spondylitis treated with etanercept 50 mg once-weekly and 25 mg twice-weekly. <i>Rheumatology (Oxford)</i> . 2007 Jun;46(6):999-1004.

Analiza ekonomiczna i wpływu na budżet

Boonen 2005	Boonen, Annelies, Boendermaker, A, Boendermaker, Arjo, Boonen, A, Brandt, J, Brandt, Jan, Braun, J, Braun, Jürgen, Landewé, R, Landewé, Robert, Severens, J L, Severens, Jo-hannes, Sieper, J, Sieper, Joachim, van der Heijde, D, van der Heijde, Désirée, van der Linden, Sj, van der Linden, Sjeff, Markov model into the cost-utility over five years of etanercept and infliximab compared to usual care in patients with active ankylosing spondylitis., <i>Ann Rheum Dis</i> ,2005-Jul-13.
Fautrel 2009	Fautrel, Bruno, Baleyrier, Alain, Benhamou, Mathilde, Breban, Maxime, Dougados, Maxime, Lenoir, Christelle, Ravaud, Philippe, Roy, Carine, Trape, Gérard, Cost-effectiveness of two therapeutic regimens of infliximab in ankylosing spondylitis: economic evaluation within a randomized controlled trial., <i>Ann Rheum Dis</i> ,2009-Sep-09.
Jansen 2007	Jansen, Jeroen P, Bacon, Paul, Choy, Ernest H, Hunsche, Elke, Nash, Julian T, Ostor, Andrew, Pellissier, James, Economic evaluation of etoricoxib versus non-selective NSAIDs in the treatment of ankylosing spondylitis in the UK., <i>Curr Med Res Opin</i> ,2007-Dec; 23(12):3069-78.
Jansen 2010	Jansen, Jeroen P, Cost effectiveness of etoricoxib versus celecoxib and non-selective NSAIDs in the treatment of ankylosing spondylitis., <i>Pharmacoeconomics</i> ,2010-Apr-01; 28(4):323-44.
Kobelt 2006	Kobelt, Gisela, Andlin-Sobocki, Patr k, Maksymowych, Walter P, The cost-effectiveness of infliximab (Remicade) in the treatment of ankylosing spondylitis in Canada., <i>J Rheumatol</i> ,2006-Apr; 33(4):732-40.
McLeod 2007	McLeod C, Bagust A, Boland A, et al. Adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of ankylosing spondylitis: a systematic review and economic evaluation. <i>Health Technol Assess</i> 2007;11(28).
Neilson 2010	Neilson, A R, Cost-effectiveness of etanercept in patients with severe ankylosing spondylitis in Germany., <i>Rheumatology (Oxford)</i> ,2010-Jul-26.
NICE 2008	National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Ankylosing spondylitis - adalimumab, etanercept and infliximab (TA143). 2008. Available at: http://guidance.nice.org.uk/TA143 . Accessed August 30 2013.
PTR 2013	Stajszczyk M, Leczenie biologiczne w chorobach reumatycznych w Polsce, listopad 2013 http://www.reumatologia.ptr.net.pl/?raport-leczenie-biologiczne-w-chorobach-reumatycznych-2013,123
Van Tubergen 2002	Van Tubergen, Astrid, Boonen, Annelies, Hidding, Alita, Landewé, Robert, Rutten-Van Mólken, Maureen, Van Der Heijde, Désirée, Van Der Linden, Sjeff, Cost effectiveness of combined spa-exercise therapy in ankylosing spondylitis: a randomized controlled trial., <i>Arthritis Rheum</i> ,2002-Oct-15; 47(5):459-67.

Rekomendacje refundacyjne

AWMSG 2014	certolizumab pegol (Cimzia®) http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/1211
CADTH 2015	Cimzia. Indication: Ankylosing spondylitis. Date Recommendation Issued: April 17, 2015. https://www.cadth.ca/certolizumab-pegol-17
HAS 2014	CIMZIA (certolizumab pegol), anti-TNFα http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1758668/fr/cimzia-certolizumab-pegol-anti-tnf
NICE 2016	TNF-alpha inhibitors for ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis. NICE technology appraisal guidance [TA383]. Published date: 01 February 2016. https://www.nice.org.uk/guidance/ta383
SMC 2014	certolizumab pegol (Cimzia) https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/960_14_certolizumab_pegol_Cimzia/certolizumab_pegol_Cimzia
TGA 2014	AusPAR: Certolizumab https://www.tga.gov.au/auspar/auspar-certolizumab

Rekomendacje kliniczne

ACR 2015	http://www.rheumatology.org/Portals/0/Files/Recommendations%20for%20the%20Treatment%20of%20Ankylosing%20Spondylitis.pdf
ASAS-EULAR 2010	J Braun, R van den Berg, X Baraliakos, H Boehm, R Burgos-Vargas, E Collantes-Estevez, H Dagfinrud, B Dijkmans, M Dougados, P Emery, P Geher, M Hammoudeh, RD Inman, M Jongkees, MA Khan, U Kiltz, TK Kvien, M Leirisalo-Repo, WP Maksymowych, I Olivieri, K Pavelka, J Sieper, E Stanislawski-Biernat, D Wendling, S Özgocmen, C van Drogen, BJ van Royen, D van der Heijde. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. <i>Ann Rheum Dis</i> 2011;70:896-904. http://ard.bmj.com/content/70/6/896.full.pdf+html
BSR 2005	Keat A, Barkham N, Bhalla A, Gaffney K, Marzo-Ortega H, Paul S, Rogers F, Somerville M, Sturrock R, Wordsworth P; BSR Standards, Guidelines and Audit Working group. BSR guidelines for prescribing TNF-alpha blockers in adults with

	ankylosing spondylitis. Report of a working party of the British Society for Rheumatology. <i>Rheumatology</i> (Oxford). 2005 Jul;44(7):939-47. Epub 2005 May 18. http://rheumatology.oxfordjournals.org/content/44/7/939.full.pdf+html
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. doi: 10.3899/jrheum.141000. Epub 2015 Feb 15.
ESPOGUIA 2010	ESPOGUIA. Clinical guidelines for patients with spondyloarthritis. http://www.reumatologiaclinica.org/es/linkresolver/guia-practica-el-manejo-las/S1699258X10000288/
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]
KK 2008	Wiland P, Filipowicz-Sosnowska A, Głuszko P i wsp. Rekomendacje w postępowaniu diagnostycznym i terapeutycznym u chorych na zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa. Opracowane przez Zespół Konsultanta Krajowego z dziedziny Reumatologii. <i>Reumatologia</i> 2008; 46: 191-197.
NHSC 2011	Certolizumab pegol (Cimzia) for active ankylosing spondylitis (AS) - second or third line; after intolerance or inadequate response to at least one non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/ShowRecord.asp?LinkFrom=OAI&ID=32011001649
NICE 2016	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
SFR 2014	Wendling D, Lukas C, Paccou J, Claudepierre P, Carton L, Combe B, Goupille P, Guillemin F, Hudry C, Miceli-Richard C, Dougados M; French Society for Rheumatology (SFR). Recommendations of the French Society for Rheumatology (SFR) on the everyday management of patients with spondyloarthritis. <i>Joint Bone Spine</i> . 2014 Jan;81(1): 6-14. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24412120

14. Załączniki

- Załącznik 1. Analiza efektywności klinicznej. Certolizumab pegol (Cimzia®) w terapii zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa. [redacted] HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k., Warszawa 2015 r.;
- Załącznik 2. Analiza minimalizacji kosztów. Certolizumab pegol w terapii zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK). [redacted] HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k., Warszawa 2015 r.;
- Załącznik 3. Analiza wpływu na budżet. Certolizumab pegol w terapii zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa. [redacted] HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k., Warszawa 2015 r.;
- Załącznik 4. Analiza efektywności klinicznej (korekta do minimalnych). Certolizumab pegol (Cimzia®) w terapii zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa. [redacted] HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k.;
- Załącznik 5. Analiza minimalizacji kosztów (korekta do minimalnych). Certolizumab pegol w terapii zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa. [redacted] HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k.;
- Załącznik 6. Uzgodniony projekt programu lekowego;
- Załącznik 7. Przegląd interwencji alternatywnych refundowanych w Polsce w danym wskazaniu.

Tabela 60. Przegląd interwencji refundowanych we wskazaniu ZZSK na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 kwietnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2016 r. [<http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia>]

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Limit finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego opis programu lekowego określającego zakres refundacji	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Golimumabum	Simponi, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg	1 wstrzykiwacz	5909990717187	1050.4, blokery TNF - golimumab	3696,84	3881,68	B.35.; B.33.; B.36.	bezpłatne	0,00
Adalimumabum	Humira, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg	2 fiol.+ 2 strz.	5909990005031	1050.1, blokery TNF - adalimumab	4155,84	4363,63	B.33.	bezpłatne	0,00

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Limit finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego opis programu lekowego określającego zakres refundacji	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
	Humira, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg	2 amp.-strz. (+2 gaziki)	5909990005055	1050.1, blokery TNF - adalimumab	4155,84	4363,63	B.35.; B.36.; B.33.; B.32.; B.47.	bezpłatne	0,00
Infliximabum	Inflectra, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	5909991078881	1050.3, blokery TNF - infliksimab	1 436,40	1 508,22	B.35.; B.33.; B.36.; B.32.; B.55.	bezpłatne	0,00
	Remicade, proszek do sporządzania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 0,1 g	1 fiol.a 20 ml	5909990900114	1050.3, blokery TNF - infliksimab	2 113,80	1 508,22	B.35.; B.33.; B.36.; B.32.	bezpłatne	0,00
	Remsima, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	5909991086305	1050.3, blokery TNF - infliksimab	1 436,40	1 508,22	B.35.; B.33.; B.36.; B.32.; B.55.; B.47.	bezpłatne	0,00
Etanerceptum	Enbrel, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg	4 amp.-strz. (+8gazik.z alkoh.)	5909990618255	1050.2, blokery TNF - etanercept	3 996,00	4 195,80	B.35.; B.33.; B.36.; B.47.	bezpłatne	0,00
	Enbrel, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 50 mg	4 wstrz. (+8gazik.z alkoh.)	5909990712755	1050.2, blokery TNF - etanercept	3 996,00	4 195,80		bezpłatne	0,00

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Limit finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego opis programu lekowego określającego zakres refundacji	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
	Enbrel, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 25 mg/ml	4 fiol. + 4 amp.-strz.+ 4 igły + 4 nasadki na fiol. + 8 gazików	5909990777938	1050.2, blokery TNF - etanercept	1 998,00	2 097,90		bezpłatne	0,00
	Enbrel, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań do stosowania u dzieci, 10 mg/ml	4 fiol. + 4 amp.-strz.+ 4 igły + 4 nasadki na fiol. + 8 gazików	5909990880881	1050.2, blokery TNF - etanercept	799,20	839,16	B.33.	bezpłatne	0,00

B.35. - Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M 07.3)

B.33. - Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)

B.36. - Leczenie inh bitorami TNF alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M 45)

B.32. - Leczenie choroby Leśniowskiego - Crohna (chLC) (ICD-10 K 50)

B.55. - Indukcja remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)

B.47. - Leczenie ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)

[Źródło: Obwieszczenie MZ]