



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Wniosek o objęcie refundacją  
leku Cosentyx (sekukinumab)  
we wskazaniu:**

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

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4351.13.2017

Data ukończenia: 14 czerwca 2017

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Novartis Poland Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 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:** Novartis Poland Sp. z o.o.

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**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

<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>ACR</b>	Amerykańskie Kolegium Reumatologiczne (American College of Rheumatology)
<b>ADA</b>	Adalimumab
<b>AE</b>	Analiza ekonomiczna
<b>AHRQ</b>	Agency for Healthcare Research and Quality
<b>AKL</b>	Analiza kliniczna
<b>AR</b>	Analiza racjonalizacyjna
<b>ASAS</b>	The Assessment of SpondyloArthritis international Society
<b>ASAS 20</b>	20% poprawa wg kryteriów ASAS
<b>ASAS 40</b>	40% poprawa wg kryteriów ASAS
<b>ASDAS</b>	Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score
<b>ASQoL</b>	Ankylosing Spondylitis Quality of Life
<b>AW</b>	Analiza wnioskodawcy
<b>AWA</b>	Analiza weryfikacyjna Agencji
<b>AWB</b>	Analiza wpływu na budżet
<b>AWMSG</b>	All Wales Medicines Strategy Group
<b>ax-SpA</b>	Spondyloartropatia osiowa (Axial Spondyloarthritis)
<b>BASDAI</b>	Skala służąca do pomiaru aktywności choroby (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index)
<b>BASFI</b>	Skala służąca do oceny funkcjonowania (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index)
<b>BASMI</b>	Skala służąca do oceny ruchomości kręgosłupa (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index)
<b>BSR</b>	Brytyjskie Stowarzyszenie Reumatologii (British Society for Rheumatology)
<b>CADTH</b>	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
<b>CD</b>	Cena detaliczna
<b>CHB</b>	Cena hurtowa brutto
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	Przedział ufności (confidence interval)
<b>CER/CZP</b>	Certolizumab pegol
<b>CMA</b>	Analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
<b>CRP</b>	Białko C-reaktywne (C Reactive Protein)
<b>CUA</b>	Analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
<b>CZN</b>	Cena zbytu netto
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
<b>ETA</b>	Etanercept
<b>EULAR</b>	Europejska Liga Antyreumatyczna (European League Against Rheumatism)
<b>G-BA</b>	Gemeinsame Bundesausschuss
<b>GKS</b>	Glikokortykosteroidy
<b>GOL</b>	Golimumab
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé

<b>HLA-B27</b>	Antygen leukocytarny
<b>HTA</b>	Ocena technologii medycznych (health technology assessment)
<b>ICUR</b>	Inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
<b>INF</b>	Infliksymab
<b>Komparator</b>	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Lek</b>	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142)
<b>LMPCh/DMARDs</b>	Leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby (Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs)
<b>m.c.</b>	Masy ciała
<b>MD</b>	Różnica średnich (mean difference)
<b>MTX</b>	Metotreksat
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NCPE</b>	National Centre for Pharmacoeconomics
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>NLPZ</b>	Niesteroidowe leki przeciwzapalne
<b>nr-axSpA</b>	Spondyloartropatia osiowa bez zmian radiograficznych
<b>PKB</b>	Produkt krajowy brutto
<b>PL</b>	Program lekowy
<b>PLC</b>	Placebo
<b>PTGA</b>	Patient Global Assessment of Disease Activity
<b>PTR</b>	Polskie Towarzystwo Reumatologiczne
<b>QALY</b>	Lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
<b>Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej</b>	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)
<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	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)
<b>RCT</b>	Badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
<b>RSS</b>	Instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
<b>SEK</b>	Sekukinumab
<b>SF-36</b>	Kwestionariusz oceny jakości życia (Medical Outcomes Study Form Health Survey)
<b>SF-36 PCS</b>	Medical Outcomes Study Form Health Survey Physical Component Score
<b>SMC</b>	Scottish Medicines Consortium
<b>SpA</b>	Spondyloartropatia
<b>SSZ</b>	Sulfasalazyna
<b>Technologia</b>	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
<b>TNF-alfa</b>	Czynnik martwicy nowotworu alfa (tumor necrosis factor)
<b>UCZ</b>	Urzędowa cena zbytu

---

<b>Ustawa o refundacji</b>	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1793, z późn. zm.)
<b>WDŚ</b>	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
<b>WLF</b>	Wysokość limitu finansowania
<b>Wnioskodawca</b>	Wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
<b>VAS</b>	Wizualna skala analogowa (Visual Analogue Scale)
<b>ZZSK</b>	Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>6</b>
<b>1. Informacje o wniosku .....</b>	<b>8</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>9</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	9
2.2. Kompletność dokumentacji .....	9
<b>3. Problem decyzyjny .....</b>	<b>11</b>
3.1. Technologia wnioskowana .....	11
3.1.1. Informacje podstawowe .....	11
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii .....	11
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii .....	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii .....	12
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	14
3.1.1.4. Wnioskowany sposób finansowania .....	14
3.1.1.5. Wnioskowane wskazanie .....	15
3.1.1.6. Ocena analityków Agencji .....	17
3.2. Problem zdrowotny .....	18
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....	20
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne .....	21
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	21
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych .....	25
3.5. Refundowane technologie medyczne .....	27
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę .....	28
<b>4. Ocena analizy klinicznej .....</b>	<b>30</b>
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	30
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia .....	30
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania .....	34
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	34
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	34
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	36
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy .....	37
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	41
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	41
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności .....	41
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	48
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł .....	49
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....	49

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....	49
4.3.	Komentarz Agencji .....	51
<b>5.</b>	<b>Ocena analizy ekonomicznej.....</b>	<b>53</b>
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	53
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	53
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	54
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	55
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej .....	55
5.2.2.	Wyniki analizy progowej .....	56
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	56
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	56
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy .....	57
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu .....	58
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	58
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji .....	59
5.4.	Komentarz Agencji .....	59
<b>6.</b>	<b>Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>61</b>
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	61
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy .....	61
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	62
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	62
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	63
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy .....	64
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	65
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji .....	65
6.4.	Komentarz Agencji .....	66
<b>7.</b>	<b>Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>68</b>
<b>8.</b>	<b>Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>69</b>
<b>9.</b>	<b>Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....</b>	<b>72</b>
<b>10.</b>	<b>Warunki objęcia refundacją w innych państwach .....</b>	<b>74</b>
<b>11.</b>	<b>Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów .....</b>	<b>75</b>
11.1.	Opinie ekspertów klinicznych .....	75
11.2.	Opinie organizacji reprezentujących pacjentów .....	75
<b>12.</b>	<b>Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>76</b>
<b>13.</b>	<b>Źródła.....</b>	<b>79</b>
<b>14.</b>	<b>Załączniki.....</b>	<b>85</b>
<b>Aneks 1.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA .....</b>	<b>86</b>

# 1. Informacje o wniosku

---

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 11.04.2017  
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLA.4600.668.2016.3.JT

---

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
- 

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
    - Cosentyx (sekukinumab) 150 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań, 2 ampułko-strzykawki albo 2 wstrzykiwacze, EAN 5909991203832
  - Wnioskowane wskazanie:  
„Leczenie ciężkiej, aktywnej postaci 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 problemu decyzyjnego
  - analiza kliniczna
  - analiza ekonomiczna
  - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
  - analiza racjonalizacyjna
- 

Podmiot odpowiedzialny

Novartis Europharm Limited

Firmley Business Park

Camberley GU16 7SR

Wielka Brytania

---

Wnioskodawca

Novartis Poland Sp z o.o.

Ul. Marynarska 15

02-674 Warszawa

---



## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 11.04.2017, znak PLA.4600.668.2016.3.JT (data wpływu do AOTMiT 12.04.2017), 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 2016 r., poz. 1536) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Cosentyx (sekukinumab) 150 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań, 2 ampułko-strzykawki albo 2 wstrzykiwacze, EAN 5909991203832

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań. 28.04.2017, znak OT.4351.13.2017.AZe.3 Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 18.05.2017 pismem z dnia 18.05.2017.

### 2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Cosentyx (sekukinumab) stosowanego w leczeniu aktywnej postaci zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa, [REDAKTOWANE], Warszawa 2016;
- Analiza efektywności klinicznej dla leku Cosentyx (sekukinumab) stosowanego w leczeniu aktywnej postaci zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa, [REDAKTOWANE], Warszawa 2016;
- Analiza ekonomiczna dla leku Cosentyx (sekukinumab) stosowanego w leczeniu aktywnej postaci zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa, [REDAKTOWANE], Warszawa 2016;
- Analiza wpływu na system ochrony dla leku Cosentyx (sekukinumab) stosowanego w leczeniu aktywnej postaci zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa, [REDAKTOWANE], Warszawa 2016;
- Analiza racjonalizacyjna dla leku Cosentyx (sekukinumab) stosowanego w leczeniu aktywnej postaci zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa, [REDAKTOWANE], Warszawa 2016;
- Uzupełnienie do raportu HTA dla leku Cosentyx (sekukinumab) zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie AOTMiT nr OT.4351.13.2017.AZe.3 z dnia 28.04.2017.

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

Tabela 1. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Wyjaśnienie	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
AKL nie zawiera opisu problemu zdrowotnego uwzględniającego przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych (§ 4. ust.1 pkt 1 Rozporządzenia)	W opisie problemu zdrowotnego nie podano wskaźnika zapadalności (zachorowalności) dla schorzenia stanowiącego wnioskowane wskazanie ani wyjaśnienia, że nie odnaleziono tego wskaźnika w istniejącym piśmiennictwie naukowym.	TAK	Uzupełniono.
Analiza podstawowa w analizie ekonomicznej nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których	W analizie podstawowej nie wyjaśniono dlaczego przyjęto schemat dawkowania infliksymabu co 8 tygodni, podczas gdy zgodnie z	TAK	Wyjaśniono.

Wykaz niezgodności	Wyjaśnienie	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
mowa w pkt 1–4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz ka kulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3 (§ 5. ust.2 pkt 6 Rozporządzenia)	ChPL dla leku Inflektra po 6. tygodniu od pierwszego podania lek należy podawać co 6 do 8 tygodni.		
Nie przedstawiono wyników analizy minimalizacji kosztów zgodnie z § 5. ust. 3 Rozporządzenia	W przedstawionej analizie CMA poza różnicą kosztów uwzględniono również różnice efektów, tj. przyjęto inne parametry dotyczące skuteczności dla sekukinumabu i dla komparatorów (kohorta leczona w ramach PL jest różna w kolejnych cyklach dla sekukinumabu i dla komparatorów). Ponadto nie wyjaśniono dlaczego koszt monitorowania pacjentów leczonych sekukinumabem jest wyższy niż koszt leczenia komparatorami.	TAK	Wyjaśniono.
AE nie zawiera oszacowania ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia (§ 5. ust. 6 pkt 1 Rozporządzenia)	W założeniach AE nie uwzględniono zmian, jakie nastąpiły w trakcie negocjowania treści programu lekowego z Ministerstwem Zdrowia, m.in. wizyt monitorujących wykonywanych w odstępie 4 tygodni (zamiast 12)	TAK	Uzupełniono.
AE nie zawiera oszacowania ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych (§ 5. ust. 6 pkt 2 Rozporządzenia)	W założeniach AE nie uwzględniono zmian, jakie nastąpiły w trakcie negocjowania treści programu lekowego z Ministerstwem Zdrowia, tj. w AE nie uwzględniono jako komparatora preparatu Cimzia (cetrolizumabu pegol), objętego refundacją w ramach programu lekowego „Leczenie ciężkiej, aktywnej postaci zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa).	TAK	Uzupełniono.
Analiza wrażliwości wykonana w ramach AE nie zawiera określenia zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5 (§ 5. ust.9 pkt 1 Rozporządzenia)	Nie przedstawiono probabilistycznej analizy wrażliwości	TAK	Uzupełniono.
BIA nie zawiera ilościowej prognozy rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku (§ 6. ust. 1 pkt 5 Rozporządzenia)	W BIA nie uwzględniono zmian, jakie nastąpiły w trakcie negocjowania treści programu lekowego z Ministerstwem Zdrowia, m.in. nie uwzględniono kosztów wizyt monitorujących odbywających się co 4 tygodnie.	TAK	Uzupełniono.

### 3. Problem decyzyjny

#### 3.1. Technologia wnioskowana

##### 3.1.1. Informacje podstawowe

##### 3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 2. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	Cosentyx, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/ml sekukinumabu, 2 ampułko-strzykawki; 2 wstrzykiwacze, kod EAN 5909991203832
<b>Kod ATC</b>	L04AC10
<b>Substancja czynna</b>	Sekukinumab
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	Leczenie aktywnej postaci zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa u osób dorosłych, u których odpowiedź na leczenie konwencjonalne była niewystarczająca.
<b>Dawkowanie</b>	Zalecana dawka wynosi 150 mg we wstrzyknięciu podskórnym i podawana jest ona początkowo w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4., a następnie stosuje się comiesięczne dawki podtrzymujące.
<b>Droga podania</b>	Podanie podskórne
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	<p>Sekukinumab jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG1/κ, które selektywnie wiąże się i neutralizuje prozapalną cytokinę, interleukinę-17A (IL-17A). Działanie sekukinumabu jest ukierunkowane na IL-17A i hamuje interakcję IL-17A z receptorem dla IL-17, znajdującym się na różnych typach komórek, w tym keratynocytach. W konsekwencji sekukinumab hamuje uwalnianie prozapalnych cytokin, chemokin i mediatorów uszkodzenia tkanek oraz zmniejsza udział IL-17A w wywoływaniu chorób autoimmunologicznych i zapalnych. Sekukinumab dociera do skóry w klinicznie istotnych stężeniach i obniża miejscowe markery zakażenia. Bezpośrednim skutkiem leczenia sekukinumabem jest zmniejszenie zaczerwienienia, stwardnienia i łuszczenia się zmian skórnych w łuszczycy plackowatej.</p> <p>IL-17A jest naturalnie występującą cytokiną uczestniczącą w prawidłowych odpowiedziach zapalnych i immunologicznych. IL-17A odgrywa kluczową rolę w patogenezie łuszczycy plackowatej, łuszczycowego zapalenia stawów i zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa, a jej stężenie jest podwyższone w zmienionej chorobowo skórze w przeciwieństwie do niezmienionych fragmentów skóry pacjentów z łuszczycą plackowatą oraz w tkance maziowej pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów. Częstość występowania komórek wytwarzających IL-17 była również znacznie większa w podchrząstkowym szpiku kostnym powierzchni stawowych u pacjentów z zeszytniającym zapaleniem stawów kręgosłupa.</p>

Źródło: ChPL Cosentyx

Skróty: IL-17A – interleukina-17A

Wnioskowany lek w postaci roztworu do wstrzykiwań występuje również w opakowaniach jednostkowych zawierających 1 ampułko-strzykawkę lub 1 wstrzykiwacz oraz w opakowaniach zbiorczych zawierających 6 ampułkostrzykawkę lub wstrzykiwaczy (3 opakowania po 2 sztuki). Ponadto Cosentyx występuje również jako proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań (150 mg).

##### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 3. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	15.01.2015, EMA 23.11.2015 we wskazaniu: leczenie aktywnej postaci ZZSK u osób dorosłych, u których odpowiedź na leczenie konwencjonalne była niewystarczająca
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	<p>Leczenie łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych spełniających kryteria rozpoczęcia leczenia ogólnego.</p> <p>Leczenie aktywnej postaci łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych pacjentów, u których odpowiedź na wcześniejsze leczenie lekami modyfikującymi przebieg choroby (DMARD) jest niewystarczająca.</p> <p>Leczenie aktywnej postaci zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa u osób dorosłych, u których odpowiedź na leczenie konwencjonalne była niewystarczająca.</p>

<b>Status leku sierocego</b>	Nie
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Podmiot odpowiedzialny przedłoży pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu. Następnie podmiot odpowiedzialny będzie przedkładać okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania produktu zgodnie z wymogami określonymi w wykazie unijnych dat referencyjnych (ang. EURD list), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i który jest ogłaszany na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Źródło: ChPL Cosentyx (aktualizacja: 24.03.2017)

Produkt leczniczy Cosentyx posiada kategorię dostępności Rpz, tj. dostępny jest z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania. Kategoria Rpz oznacza, że jest to lek przeznaczony dla pacjentów leczonych ambulatoryjnie, ale jego stosowanie może powodować ciężkie niepożądane działanie. Z tego powodu leczenie wymaga specjalnego nadzoru lekarza. Produkt leczniczy z kategorią dostępności Rpz stosowany jest również w terapii chorób lub stanów klinicznych, które muszą być zdiagnozowane w warunkach szpitalnych lub w ośrodkach o odpowiednim zapleczu diagnostycznym, choć samo podawanie leku oraz dalsza opieka mogą być prowadzone poza wymienionymi jednostkami.

### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Cosentyx 150 mg nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT we wnioskowanym wskazaniu. Był natomiast przedmiotem oceny AOTMiT we wskazaniu leczenia umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej i uzyskał rekomendację negatywną ponieważ nie wykazano istotnej wyższości klinicznej sekukinumabu nad komparatorami.

We wnioskowanym wskazaniu, czyli terapii zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, przedmiotem oceny Agencji był w 2016 roku certolizumab pegol (produkt leczniczy Cimzia) w postaci 200 mg roztworu do wstrzykiwań oraz w 2013 roku golimumab (produkt leczniczy Simponi) w postaci 50 mg roztworu do wstrzykiwań. Dodatkowo w 2015 roku certolizumab pegol (Cimzia) był oceniany łącznie we wskazaniu ZZSK oraz spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK.

W 2016 roku certolizumab pegol (Cimzia) uzyskał negatywną rekomendację Prezesa AOTMiT, natomiast Rada Przejrzystości uznała za zasadne objęcie refundacją certolizumabu (Cimzia) w ramach istniejącego programu lekowego argumentując, że refundacja certolizumabu może zwiększyć możliwości indywidualnego doboru leku z grupy TNF alfa dla chorych z ZZSK. We wcześniejszych rekomendacjach (Simponi w 2013 r. i Cimzia w 2015 r.) zarówno Rada Przejrzystości jak i Prezes AOTMiT uznali za zasadne refundowanie wnioskowanych leków w ramach istniejącego programu leczenia ZZSK. W tabeli poniżej przedstawiono rekomendacje Agencji dla inhibitorów TNF alfa we wskazaniu ZZSK.

Spśród pozostałych inhibitorów TNF-alfa w Agencji oceniano adalimumab (produkt leczniczy Humira), certolizumab pegol (produktu leczniczy Cimzia) i etanercept (produkt leczniczy Enbrel), jednak wyłącznie w leczeniu pacjentów z ciężką, aktywną postacią spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiologicznych.

**Tabela 4 Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji**

<b>Dokumenty Nr i data wydania</b>	<b>Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP</b>
<b>Rekomendacja Prezesa AOTMiT 36/2016 z dnia 23 czerwca 2016 r</b>	Prezes Agencji <b>nie rekomenduje</b> objęcia refundacją produktu leczniczego <b>Cimzia (certolizumab pegol)</b> , roztwór do wstrzykiwań, 2 ampułkostrzykawkę à 200 mg, EAN 5909990734894, w ramach programu lekowego „ <b>Leczenie inhibitorami TNF-alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK)</b> ”. <u>Uzasadnienie:</u> W porównaniach pośrednich w żadnym z analizowanych punktów końcowych nie wykazano istotnej statystycznie przewagi CZP nad innymi inhibitorami TNF- $\alpha$ , a dla niektórych punktów końcowych wykazano istotne statystycznie różnice wskazujące na jego mniejszą skuteczność względem infliksymabu oraz adalimumabu. Biorąc pod uwagę ograniczoną wiarygodność porównań pośrednich nie można jednoznacznie wskazać, czy nowa terapia wpływa na uzyskanie większego czy mniejszego efektu zdrowotnego w stosunku do terapii alternatywnych, które w chwili obecnej są stosowane i refundowane w tym wskazaniu w Polsce.
<b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 53/2016 z dnia 20 czerwca 2016 r.</b>	Rada Przejrzystości uznaje za <b>zasadne</b> objęcie refundacją produktu leczniczego <b>Cimzia (certolizumab pegol)</b> , 200 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawkę, 2 ampułkostrzykawkę, kod EAN: 5909990734894, we wskazaniu: ciężka, aktywna postać zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, w ramach istniejącej grupy limitowej, jako leku dostępnego bezpłatnie. <u>Uzasadnienie:</u> Jedno randomizowane badanie kliniczne dobrej jakości RAPID-axSpA potwierdza skuteczność CZP w porównaniu z placebo w omawianym wskazaniu, w populacji zbliżonej do objętej programem lekowym.

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP
	<p>Wykazano wyższą statystycznie skuteczność w odniesieniu do następujących punktów końcowych: odpowiedź ASAS20 oraz ASAS40, aktywność choroby w skali ASDAS oraz BASDAI, ruchomość kręgosłupa i stawów krzyżowo-biodrowych w skali BASMI, sprawność fizyczna w skali BASFI.</p> <p>Brak jest badań klinicznych bezpośrednio porównujących CZP z innymi inhibitorami TNF alfa, natomiast porównania pośrednie wskazują, że skuteczność certolizumabu jest porównywalna z komparatorami. Istotną statystycznie przewagę na korzyść komparatora wykazano:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- na korzyść infliksimabu w odniesieniu do odpowiedzi ASAS20,</li> <li>- na korzyść adalimumabu w odniesieniu do ruchomości stawów krzyżowo-biodrowych i kręgosłupa w skali BASMI.</li> </ul> <p>Refundacja CZP może zwiększyć możliwości indywidualnego doboru leku z grupy TNF alfa dla chorych z ZZSK.</p>
<p><b>Rekomendacja Prezesa AOTMIT nr 11/2015 z dnia 9 lutego 2015 r.</b></p>	<p>Prezes Agencji <b>nie rekomenduje</b> objęcia refundacją produktu leczniczego <b>Cimzia (certolizumab pegol)</b>, roztwór do wstrzykiwań, 2 ampułkostrzykawkki à 200 mg, EAN 5909990734894, w ramach programu lekowego „<b>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)</b>”.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>CZP 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 nier refundowanego 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 <b>rekomenduje</b> ewentualne objęcie refundacją produktu Cimzia (certolizumab pegol), roztwór do wstrzykiwań, 2 ampułkostrzykawkki à 200 mg, EAN 5909990734894 wyłącznie w populacji chorych z nr-axSpA, w ramach nowego bądź obecnie finansowanego programu „<b>Leczenie inhibitorami TNF alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M 45)</b>”.</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 inhibitora TNF alfa.</p>
<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 14/2015 z dnia 9 lutego 2015 r</b></p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Cimzia (certolizumab pegol), roztwór do wstrzykiwań w amp.-strzyk., 200 mg/ml, 2 amp.-strzyk., EAN: 5909990734894, we wskazaniu: w leczeniu chorych z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa oraz spondyloartropatią osiową bez zmian radiograficznych w ramach programu lekowego: „<b>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)</b>”.</p> <p>Rada Przejrzystości uważa <b>za zasadne</b> objęcie refundacją produktu leczniczego <b>Cimzia (certolizumab pegol)</b>, roztwór do wstrzykiwań w amp.-strzyk., 200 mg/ml, 2 amp.-strzyk., EAN: 5909990734894, w ramach obecnie finansowanego programu „<b>Leczenie inhibitorami TNF alfa świadczeniobiorców z ciężką aktywną postacią ZZSK</b>” 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></p> <p>Opinia negatywna wynika przede wszystkim z zastrzeżeń dotyczących zakresu i warunków realizacji programu oraz braku efektywności kosztowej. Jedno badanie randomizowane dobrej jakości potwierdza skuteczność certolizumabu w porównaniu z placebo w omawianych wskazaniach w populacji zbliżonej do opisanej w programie lekowym. Brak jest jednak badań klinicznych bezpośrednio porównujących certolizumab z innymi inhibitorami TNF-alfa, a porównania pośrednie wskazują, że skuteczność certolizumabu jest porównywalna z komparatorami. Brak jest podstaw, aby lek był stosowany we wskazaniu ZZSK w ramach odrębnego programu lekowego. Refundacja certolizumabu może zwiększyć możliwości indywidualnego doboru preparatu TNF-alfa dla chorych z ZZSK, dlatego powinien być on stosowany w ramach aktualnie obowiązującego programu, przy założeniu, że koszt leczenia z uwzględnieniem mechanizmu RSS byłby niższy w stosunku do innych inhibitorów TNF-alfa.</p>
<p><b>Rekomendacja Prezesa AOTM 89/2013 z dnia 29 lipca 2013 r.</b></p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Simponi (golimumab) 50 mg, roztwór do wstrzykiwań, 1 ampułkostrzykawkka, EAN 5909990717200; Simponi (golimumab) 50 mg, roztwór do wstrzykiwań, 1 wstrzykiwacz, EAN 5909990717187 w ramach programu lekowego we wskazaniu: leczenie golimumabem świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa.</p> <p>Równocześnie Prezes Agencji, przychylając się do sugestii Rady Przejrzystości, uważa <b>za zasadne</b> finansowanie produktu leczniczego <b>Simponi (golimumab)</b> w ramach rozszerzenia obecnie finansowanego programu lekowego „<b>Leczenie inhibitorami TNF-alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa</b>”, w ramach oddzielnej grupy limitowej, wydawanego</p>

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP
	<p>pacjentom bezpłatnie, pod warunkiem osiągnięcia kosztu terapii na poziomie najniższego rzeczywistego kosztu terapii rocznej, spośród obecnie finansowanych w tym programie leków z grupy inhibitorów TNFalfa.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> 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. 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><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 139 i 140/2013 z dnia 29 lipca 2013 r.</b></p>	<p>Rada uważa za <b>niezasadne</b> finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego <b>Simponi (golimumab)</b>, kod EAN 5909990717200 w ramach programu lekowego „<b>Leczenie golimumabem świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa</b>”. Jednocześnie Rada uważa za <b>zasadne</b> finansowanie produktu leczniczego <b>Simponi (golimumab)</b>, kod EAN 5909990717200 w ramach rozszerzenia obecnie finansowanego programu lekowego „<b>Leczenie inhibitorami TNF-alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa</b>”, 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 inhibitorów 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 SK, powiększając możliwość indywidualnego doboru preparatu w ramach istniejącego programu lekowego.</p>

Skróty: CZP – certolizumab pegol, ZZSK – zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, SpA – spondyloartropatia, nr-axSpA – spondyloartropatii osiowa bez zmian radiograficznych, ASAS 20 – 20% poprawa wg kryteriów ASAS (*The Assessment of SpondyloArthritis international Society*), ASAS 40 – 40% poprawa wg kryteriów ASAS (*The Assessment of SpondyloArthritis international Society*), ASDAS - Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score, BASDAI - Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, BASFI - Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index.

### 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

#### 3.1.1.4. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 5. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	[redacted] zł
Kategoria dostępności refundacyjnej	Leki dostępne w ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	Nowa grupa limitowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[redacted]

3.1.1.5. **Wnioskowane wskazanie****Tabela 6. Wnioskowane wskazanie**

<b>Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym</b>	Produkt leczniczy Cosentyx jest wskazany w leczeniu aktywnej postaci zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa u osób dorosłych, u których odpowiedź na leczenie konwencjonalne była niewystarczająca.
<b>Kryteria kwalifikacji do programu lekowego</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Podczas pierwszej kwalifikacji do programu oraz gdy jest to wskazane w opisie programu, udział pacjenta w programie wymaga uzyskania akceptacji za pośrednictwem aplikacji SMPT przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. Do czasu aktualizacji aplikacji SMPT, dopuszcza się udział pacjenta w programie na podstawie akceptacji Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, uzyskanej w inny sposób niż za pośrednictwem aplikacji SMPT. Ponadto, gdy jest to zaznaczone w opisie programu, udział pacjenta może wymagać uzyskania indywidualnej zgody Zespołu, o którym mowa powyżej.</li> <li>2) Do programu kwalifikuje się pacjentów spełniających wszystkie poniższe kryteria: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) z rozpoznaniem ZZSK ustalonym na podstawie zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich z uwzględnieniem sacroilitis w badaniu RTG,</li> <li>b) z aktywną i ciężką postacią choroby, udokumentowaną podczas dwóch wizyt lekarskich w odstępie przynajmniej 4 tygodni, przy braku zmian leczenia w tym okresie,</li> <li>c) z niezadowalającą odpowiedzią na co najmniej dwa niesteroidowe leki przeciwzapalne, z których każdy zastosowany był w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez chorego dawce przez co najmniej 4 tygodnie w monoterapii. Niezadowalająca odpowiedź na leczenie oznacza utrzymywanie się aktywnej i ciężkiej postaci choroby pomimo zastosowanego leczenia.</li> </ol> </li> <li>3) Aktywną i ciężką postać choroby definiuje się jako spełnienie wszystkich wymienionych niżej kryteriów: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) wartość BASDAI <math>\geq 4</math> lub wartość ASDAS <math>\geq 2,1</math>, określona w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 4 tygodni,</li> <li>b) ból kręgosłupa <math>\geq 4</math> na wizualnej skali od 0 do 10 cm, określony w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 4 tygodni,</li> <li>c) ogólna ocena stanu choroby (aktywności, ciężkości i dalszej prognozy choroby oraz aktywności zawodowej), dokonana przez lekarza prowadzącego oraz drugiego lekarza – eksperta, specjalistę reumatologa, doświadczonego w leczeniu chorób z kręgu spondyloartropatii zapalnych lekami biologicznymi - więcej niż 5 cm na skali od 0 do 10 cm.</li> </ol> </li> <li>4) W przypadkach, w których pacjentowi grozi kalectwo lub zagrożone jest jego życie, decyzją Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, pacjent może być zakwalifikowany do leczenia biologicznego w przypadku niespełnienia części kryteriów opisanych w programie, jeśli leczenie jest zgodne z aktualnie obowiązującymi rekomendacjami oraz wiedzą medyczną.</li> <li>5) W przypadku kobiet wymagana jest zgoda na świadomą kontrolę urodzeń, zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, którym odbywa się leczenie biologiczne.</li> </ol>
<b>Kryteria stanowiące przeciwwskazania do udziału w programie</b>	Przeciwwskazania do udziału w programie wynikają z przeciwwskazań do stosowania określonych w Charakterystykach Produktów Leczniczych poszczególnych substancji czynnych ujętych w programie lekowym, z uwzględnieniem rekomendacji EULAR/ASAS*.
<b>Adekwatna odpowiedź na leczenie</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) po 3 miesiącach (<math>\pm 14</math> dni) terapii inh bitorem TNF-alfa lub po 4 miesiącach (<math>\pm 14</math> dni) terapii sekukinumabem zmniejszenie wartości BASDAI <math>\geq 50\%</math> lub <math>\geq 2</math> jednostki albo zmniejszenie wartości ASDAS o <math>50\%</math> lub <math>\geq 1,1</math> jednostki w stosunku do wartości sprzed leczenia;</li> <li>2) po 6 miesiącach (<math>\pm 28</math> dni) terapii inh bitorem TNF-alfa lub po 7 miesiącach (<math>\pm 28</math> dni) terapii sekukinumabem uzyskanie niskiej aktywności choroby mierzonej wartością BASDAI <math>&lt; 3</math> a bo ASDAS <math>&lt; 1,3</math>.</li> </ol>

<b>Kryteria i warunki zamiany terapii na inną</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Zmiana terapii na leczenie inną, wymienioną w programie substancją czynną, możliwa jest tylko w następujących sytuacjach: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) wystąpienie ciężkiej reakcji uczuleniowej na substancję czynną lub pomocniczą lub</li> <li>b) wystąpienie ciężkich działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuowanie terapii, które nie ustępują mimo dostosowywania dawki leku zgodnie z ChPL lub</li> <li>c) brak uzyskania adekwatnej odpowiedzi na zastosowany inhibitor TNF alfa zgodnie z pkt 3 lub utrata adekwatnej odpowiedzi stwierdzona w trakcie dwóch kolejnych wizyt monitorujących.</li> </ol> </li> <li>2) W ramach programów lekowych dotyczących leczenia ZZSK nie jest możliwe zastosowanie więcej niż czterech leków biologicznych, w tym nie więcej niż dwóch inhibitorów TNF alfa w przypadku ich nieskuteczności oraz więcej niż trzech inhibitorów TNF alfa, jeśli przyczyną odstawienia przynajmniej jednego z nich była nietolerancja lub działania niepożądane.</li> <li>3) W ramach programu nie dopuszcza się możliwości ponownej kwalifikacji do terapii substancją czynną, którą pacjent był leczony w przeszłości nieskutecznie.</li> <li>4) Kwalifikacja pacjenta do drugiego leku i kolejnych w ramach programu lekowego nie wymaga zgody Zespołu Koordynacyjnego, jeśli jest zgodna z opisem.</li> </ol>
<b>Kryteria wyłączenia z programu</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) brak uzyskania adekwatnej odpowiedzi na leczenie.</li> <li>2) utrata adekwatnej odpowiedzi na leczenie stwierdzona w trakcie dwóch kolejnych wizyt monitorujących;</li> <li>3) utrzymywanie się przez okres 11-15 miesięcy niskiej aktywności choroby wyrażonej wartością BASDAI &lt; 3 lub ASDAS &lt; 1,3;</li> <li>4) wystąpienie działań niepożądanych, które w opinii lekarza prowadzącego oraz zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, którym prowadzona jest terapia, są przeciwwskazaniami do leczenia daną substancją czynną**.</li> </ol>
<b>Czas leczenia w programie</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Kryteria kwalifikacji i wyłączenia z programu określają czas leczenia w programie.</li> <li>2) Czas leczenia daną substancją czynną w ramach programu przy pierwszym podawaniu leku biologicznego nie może być dłuższy niż 18 miesięcy, z zastrzeżeniem kryteriów ponownego włączenia do programu.</li> <li>3) W przypadku czasowej przerwy w leczeniu daną substancją czynną dłuższej niż miesiąc z przyczyn uzasadnionych klinicznie, czas leczenia i schemat monitorowania ulega wydłużeniu o okres przerwy w podawaniu leku.</li> <li>4) Jeśli u chorego zaprzestano podawania leku z powodu uzyskania niskiej aktywności choroby i doszło u niego do nawrotu aktywnej choroby w okresie poniżej 12 tygodni, wtedy decyzja o długości leczenia, dawkowaniu i częstotliwości podawania leku biologicznego po nawrocie i ponownym uzyskaniu niskiej aktywności choroby, należy do lekarza prowadzącego.</li> <li>5) Lekarz prowadzący może zwrócić się do Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych o wyrażenie zgody na kontynuację leczenia daną substancją czynną w uzasadnionych sytuacjach klinicznych w przypadku nieuzyskania przez chorego niskiej aktywności choroby zgodnie z pkt 3 ppkt 2, szczególnie u pacjentów z wyjściową bardzo dużą aktywnością choroby i/lub występowaniem czynników złej prognozy. Bez zgody Zespołu Koordynacyjnego dalsze leczenie daną substancją czynną w przypadku braku uzyskania niskiej aktywności choroby po 6 miesiącach terapii inhibitorem TNF-alfa lub 7 miesiącach terapii sekukinumabem nie jest możliwe.</li> <li>6) Pacjenci z sacroiliitis stwierdzonym na podstawie badania rezonansu magnetycznego (MR) bez zmian radiograficznych, u których nadal aktywne zmiany zapalne obecne są tyko w badaniu MR, którzy zostali zakwalifikowani do programu lekowego B.36. w przeszłości, mogą kontynuować terapię daną substancją czynną tak długo, jak leczenie jest skuteczne i dobrze tolerowane.</li> </ol>
<b>Kryteria ponownego włączenia do programu</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Pacjent, u którego zaprzestano podawania substancji czynnej leku biologicznego zastosowanej zgodnie z zapisami programu z powodu uzyskania niskiej aktywności choroby i u którego w trakcie badania kontrolnego stwierdzono nawrót aktywnej choroby zgodny z kryteriami udziału w programie, jest włączany do leczenia w ramach programu bez kwalifikacji.</li> <li>2) Pacjent jest włączany do ponownego leczenia substancją czynną, której zastosowanie wywołało niską aktywność choroby.</li> <li>3) Do programu może być ponownie włączony pacjent, u którego zaprzestano podawania substancji czynnej wymienionej w programie i zastosowanej zgodnie z jego treścią z powodu wystąpienia działań niepożądanych, które ustąpiły po odstawieniu leku bądź zastosowanym leczeniu i w opinii lekarza prowadzącego powrót do terapii tą samą substancją czynną nie stanowi ryzyka dla pacjenta.</li> </ol>
<b>Schemat dawkowania leków w programie</b>	<p>Adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliksymab i sekukinumab należy podawać zgodnie z dawkowaniem określonym w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego z uwzględnieniem rekomendacji EULAR/ASAS***.</p>



<b>Badania przy kwalifikacji:</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) oznaczenie antygenu HLA B27 kiedykolwiek w przeszłości;</li> <li>2) morfologia krwi;</li> <li>3) płytki krwi (PLT);</li> <li>4) odczyn Biernackiego (OB);</li> <li>5) aminotransferaza asparaginianowa (AspAT);</li> <li>6) aminotransferaza alaninowa (AIAT);</li> <li>7) stężenie kreatyniny w surowicy;</li> <li>8) stężenie białka C-reaktywnego (CRP);</li> <li>9) badanie ogólne moczu (do decyzji lekarza);</li> <li>10) próba tuberkulinowa lub test Quantiferon;</li> <li>11) obecność antygenu HBs;</li> <li>12) przeciwciała anty-HCV;</li> <li>13) obecność antygenu wirusa HIV (HIV Ag/Ab Combo);</li> <li>14) RTG klatki piersiowej z opisem (maksymalnie do 6 miesięcy przed kwalifikacją);</li> <li>15) EKG z opisem;</li> <li>16) badanie obrazowe RTG stawów krzyżowo-biodrowych, które potwierdza obecność sacroiliitis umożliwiające rozpoznanie ZZSK na podstawie zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich.</li> </ol>
<b>Monitorowanie leczenia:</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Monitorowanie terapii inh bitorem TNF-alfa - po 90 dniach (<math>\pm</math> 14 dni) i 180 dniach (<math>\pm</math> 28 dni) od pierwszego podania substancji czynnej należy wykonać: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) morfologię krwi;</li> <li>b) odczyn Biernackiego (OB);</li> <li>c) stężenie białka C-reaktywnego (CRP);</li> <li>d) stężenie kreatyniny w surowicy;</li> <li>e) AspAT i AIAT</li> </ol> <p>oraz dokonać oceny skuteczności zastosowanej terapii. Jeżeli terapia jest kontynuowana powyższe powtarzać po każdym kolejnych 180 dniach (<math>\pm</math> 28 dni).</p> </li> <li>2. Monitorowanie terapii sekukinumabem – po 120 dniach (<math>\pm</math> 14 dni) i 210 dniach (<math>\pm</math> 28 dni) od pierwszego podania substancji czynnej należy wykonać: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) morfologię krwi;</li> <li>b) odczyn Biernackiego (OB);</li> <li>c) stężenie białka C-reaktywnego (CRP);</li> <li>d) stężenie kreatyniny w surowicy;</li> <li>e) AspAT i AIAT</li> </ol> <p>oraz dokonać oceny skuteczności zastosowanej terapii. Jeżeli terapia jest kontynuowana powyższe powtarzać po każdym kolejnych 180 dniach (<math>\pm</math> 28 dni).</p> </li> </ol>
<b>Monitorowanie programu:</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;</li> <li>2. uzupełnianie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;</li> <li>3. przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.</li> </ol>

\*Przeciwwskazania do stosowania sekukinumabu wynikające z ChPL obejmują ciężkie reakcje nadwrażliwości na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (trehaloza dwuwodna, L-histydyna, L-histydyny chlorowodorek jednowodny, L-metionina, polisorbata 80, woda do wstrzykiwań) oraz klinicznie istotne, czynne zakażenia (np. czynna gruźlica).

\*\*Najczęściej występujące działania niepożądane po zastosowaniu sekukinumabu omówiono w rozdziale 4.2.2 AWA

\*\*\*Zalecana dawka, wg ChPL Cosentyx, wynosi 150 mg we wstrzyknięciu podskórnym i podawana jest ona początkowo w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4., a następnie stosuje się comiesięczne dawki podtrzymujące.

### 3.1.1.6. Ocena analityków Agencji

#### Wnioskowane wskazanie

Wnioskowane wskazanie w pełni pokrywa się ze wskazaniem rejestracyjnym produktu leczniczego Cosentyx. Jednocześnie w treści wnioskowanego programu lekowego nie doprecyzowano, że dotyczy on wyłącznie dorosłych pacjentów. Program zawiera jednak odwołania do ChPL w zakresie dawkowania i przeciwwskazań, z których wynika, że nie określono dotychczas bezpieczeństwa ani skuteczności stosowania produktu leczniczego Cosentyx u dzieci w wieku poniżej 18 lat.

Wnioskodawca wnioskuję o objęcie refundacją produktu leczniczego Cosentyx w ramach istniejącego programu lekowego „Leczenie inhibitorami TNF alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M45)”. W związku z powyższym treść zaproponowanego programu lekowego jest podobna do obowiązującego programu lekowego, w ramach którego finansowane są obecnie substancje: adalimumab, etanercept, golimumab, infliksymab i certolizumab. Główne różnice w treści programu dotyczą zróżnicowania definicji odpowiedzi na leczenie w zależności od zastosowanej substancji czynnej oraz w konsekwencji zróżnicowania czasu dokonania wizyt monitorujących. Szczegółowe omówienie zaproponowanych zmian w programie lekowym znajduje się w rozdziale 8 AWA.

### Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o objęciu refundacją leku Cosentyx, będzie on dostępny bezpłatnie. Przyjęte założenie jest zgodne z zapisem art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji, a także z aktualnym poziomem odpłatności komparatorów podanych przez wnioskodawcę.

### Grupa limitowa

Wnioskodawca wnioskuję o utworzenie odrębnej grupy limitowej powołując się na inną substancję czynną zawartą we wnioskowanym produkcie lekowym w porównaniu do komparatorów (inhibitorów TNF-alfa). Jest to zgodne z zapisem art. 15 ust. 2 ustawy o refundacji, natomiast warto zwrócić uwagę na art. 15 ust. 3 pkt. 2, zgodnie z którym dopuszcza się tworzenie wspólnej grupy limitowej, w przypadku gdy podobny efekt zdrowotny lub podobny dodatkowy efekt zdrowotny uzyskiwany jest pomimo odmiennych mechanizmów działania leków. Dodatkowym argumentem wnioskodawcy przemawiającym za utworzeniem nowej grupy limitowej dla sekukinumabu w przypadku objęcia go refundacją jest fakt, że wszystkie komparatory finansowane są w ramach oddzielnych grup limitowych.

### Instrument dzielenia ryzyka

Zaproponowany przez wnioskodawcę RSS polega na

Warto zauważyć, że sekukinumab był już oceniany w Agencji w 2016 r. w innym wskazaniu: łuszczycy plackowatej i uzyskał rekomendację negatywną. Cosentyx nie jest obecnie objęty refundacją.

Poniżej przedstawiono porównanie kosztów 18 miesięcznych terapii sekukinumabem w porównaniu z komparatorami. Dawkowanie założono na podstawie analizy ekonomicznej, a koszty leków na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia i komunikatu DGL za styczeń 2017.

**Tabela 7 Porównanie kosztów 18 miesięcznej terapii sekukinumabem i komparatorami**

Substancja	Z RSS (zł)	Bez RSS (zł)
sekukinumab		
certolizumab	41 267	82 393
infliksymab	43 931	58 987
etanercept	54 739	56 643
golimumab	56 984	65 989
adalimumab	59 914	78 545

## 3.2. Problem zdrowotny

### Definicja

Zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa jest przewlekłą, postępującą chorobą zapalną stawów. Charakteryzuje się zapaleniem stawów krzyżowo-biodrowych, stawów kręgosłupa oraz więzadeł i tkanek okołokręgosłupowych. Możliwe jest zajęcie stawów obwodowych, przyczepów ścięgniastych oraz wystąpienie objawów pozastawowych. Choroba powoduje ból i prowadzi do stopniowego usztywnienia kręgosłupa.

ZZSK należy do grupy chorób reumatologicznych klasyfikowanych jako spondyloartropatie. Do tej grupy należą również takie choroby jak łuszczycowe zapalenie stawów, reaktywne zapalenie stawów, zapalenie stawów towarzyszące zapalnym nieswoistym chorobom jelit – chorobie Leśniowskiego-Crohna oraz wrzodziejącemu zapaleniu jelita grubego.

### **Etiologia i patogenez**

Etiologia choroby nie została poznana, jednak wskazuje się na dużą rolę czynników genetycznych. Za genetycznym podłożem przemawia zbieżność występowania chorób z omawianej grupy z obecnością antygeny HLA-B27 (antygen leukocytny), uznanego za marker genetyczny choroby, który jest obecny u 80-98% chorych rasy białej i 8% osób w populacji ogólnej.

### **Rozpoznanie choroby**

Rozpoznanie ZZSK najczęściej następuje po wystąpieniu nieodwracalnych zmian w układzie ruchu. W większości przypadków okres pomiędzy pierwszymi objawami choroby a ustaleniem rozpoznania waha się od 5 do 10 lat.

Rozpoznanie ZZSK jest ustalane na podstawie zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich dla ZZSK, składających się z dwóch części: klinicznej i radiologicznej. Rozpoznanie ZZSK jest pewne, gdy spełnione jest kryterium radiologiczne i co najmniej jedno z kryteriów klinicznych.

Do kryteriów klinicznych należą:

- ból dolnej części pleców i uczucie sztywności trwające dłużej niż 3 miesiące z poprawą po ćwiczeniach, ale nieustępujące w czasie odpoczynku,
- ograniczenie ruchomości odcinka lędźwiowego kręgosłupa w płaszczyznach strzałkowej i czołowej,
- ograniczenie rozszerzalności oddechowej w odniesieniu do wartości prawidłowych skorelowanych z wiekiem i płcią.

Do kryteriów radiologicznych należą:

- obustronne zmiany zapalne w stawach krzyżowo-biodrowych  $\geq 2$  stopnia lub
- jednostronne 3-4 stopnia.

Aktywność choroby oceniana jest m. in. na podstawie kwestionariusza BASDAI (*ang. Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*), który składa się z 6 pytań (każde z pytań oceniane wg skali VAS i dotyczy ostatniego tygodnia). W kwestionariuszu BASDAI ocenia się:

1. ogólne nasilenie zmęczenia lub męczliwości;
2. ogólne nasilenie bólu szyi, pleców, biodra;
3. ogólne nasilenie bólu lub obrzęku w stawach innych niż szyja, plecy, biodra;
4. ogólny dyskomfort związany z tkliwością na dotyk lub ucisk jakiegokolwiek regionu ciała;
5. ogólne nasilenie sztywności porannej obecnej w chwili przebudzenia;
6. czas trwania i nasilenie sztywności porannej od momentu przebudzenia (do 120 min).

Inną skalą oceny aktywności choroby jest skala ASDAS (*ang. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*), w której ocenia się następujące aspekty choroby:

- ogólny ból krzyża (pytanie 2 z kwestionariusza BASDAI),
- ogólna ocena stanu zdrowia chorego,
- obwodowy ból/obrzęk (3 pytanie z kwestionariusza BASDAI),
- czas trwania sztywności porannej (6 pytanie z kwestionariusza BASDAI),
- CRP (mg/l) lub OB.

Z pięciu ww. składowych wg wzoru wylicza się wartość ASDAS. Jeżeli wynosi ona:

- $< 1,3$ , to mamy do czynienia z małą aktywnością choroby,
- $\geq 1,3$  a  $< 2,1$  – ze średnią aktywnością choroby,
- $\geq 2,1$  a  $\leq 3,5$  – z dużą aktywnością choroby,
- $3,5$  – z bardzo dużą aktywnością choroby.

### **Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowania**

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

obrzęk stawów obwodowych, gorączka czy zmniejszenie masy ciała. Pierwsze objawy często mogą być więc traktowane zarówno przez chorego, jak i lekarza jako typowe bóle korzonkowe. W niektórych sytuacjach są wykonywane zdjęcia radiologiczne, ale dotyczyć one mogą odcinka lędźwiowego kręgosłupa i nie obejmują stawów krzyżowo-biodrowych, co sprawia, że negatywny wynik badania uspokaja zarówno chorego, jak i lekarza. Ponadto nawet gdy zdjęcia są ukierunkowane na stawy krzyżowo-biodrowe, to w początkowym okresie ZZSK zmiany zapalne nie dają się jeszcze uwidocznic w badaniu radiologicznym.

U 25-30% chorych występują objawy zapalenia przedniego odcinka błony naczyniowej gałki ocznej (ból, zaczerwienienie, upośledzenie widzenia, światłowstręt). Objawy ustępują po upływie 4-8 tygodni, ale mogą nawracać.

Dostępne piśmiennictwo wskazuje, że oczekiwana długość życia u chorych z ZZSK jest krótsza niż w ogólnej populacji z uwagi na występujące powikłania takie jak skrobiawica, złamania kręgosłupa i inne zmiany narządowe. Dodatkowo, 10-30% chorych rezygnuje z pracy zawodowej po 10 latach trwania choroby, w związku z postępującym ograniczeniem sprawności.

### Epidemiologia i obciążenie chorobą

Dane epidemiologiczne w dostępnym piśmiennictwie wskazują, że ZZSK występuje w populacji z częstością 0,3-1,5% (w Europie Środkowej 0,3-0,5%). Roczna zapadalność na tę chorobę wynosi 0,5- 14/100 000, przy czym mężczyźni zapadają na tę chorobę 2-3 razy częściej niż kobiety. Choroba dotyczy osób w wieku produkcyjnym, jej początek zazwyczaj obserwuje się pod koniec okresu dojrzewania lub u młodych dorosłych (w 80% przypadków pierwsze objawy choroby pojawiają się przed 30 r.ż.).

### Aktualne postępowanie medyczne

Leczenie ZZSK powinno być kompleksowe, obejmować zarówno postępowanie farmakologiczne, jak i nefarmakologiczne. Edukacja pacjentów i regularne ćwiczenia są podstawą leczenia nefarmakologicznego. Leczenie farmakologiczne obejmuje: niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), leki przeciwbólowe, ewentualnie sulfasalazynę (SSZ) lub metotreksat (MTX) u chorych z zajęciem stawów obwodowych oraz miejscowe stosowanie glikokortykosteroidów (GKS). W razie braku skuteczności powyższego leczenia i przy utrzymującej się dużej aktywności choroby stosuje się inhibitory TNF- $\alpha$ . Głównym celem leczenia chorych na ZZSK jest długoterminowe utrzymanie możliwie najwyższej jakości życia zależnej od stanu zdrowia poprzez: kontrolę objawów i zapalenia, zapobieganie postępowi zmian strukturalnych, zachowanie lub normalizację stanu funkcjonalnego i udziału w życiu społecznym. Oprócz farmakoterapii, w niektórych przypadkach niezbędne jest leczenie operacyjne (synowektomia, endoprotezoplastyka).

Źródło: Szczekliak 2016, Stanisławska-Biernat 2015, Wiland 2012

## 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

W poniższej tabeli danych NFZ dotyczących liczby pacjentów leczonych w programie leczenia ZZSK, pacjentów wyszczególniono na podstawie zanonimizowanych ID i podzielono wg lat, w których byli leczeni.

Różnice pomiędzy danymi z NFZ a danymi ekspertów wynikają z tego, że dane podawane przez ██████████ pochodzą prawdopodobnie z Protokołów z Posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych i obejmują pacjentów zarejestrowanych we wnioskowanym wskazaniu. Liczba pacjentów aktywnie leczonych nie obejmuje pacjentów w remisji, zawieszonych, a także tych, którzy zakończyli leczenie. Liczba pacjentów aktywnie leczonych w programie lekowym ZZSK wg. ██████████ jest zbliżona do liczby pacjentów na podstawie danych NFZ.

**Tabela 8. Liczba pacjentów leczonych w programie ZZSK wg danych NFZ**

	2012	2013	2014	2015	2016	2017*
<b>adalimumab</b>	437	580	750	915	1044	896
<b>etanercept</b>	702	781	815	837	847	688
<b>golimumab</b>	26	40	109	215	300	259
<b>infliksymab</b>	59	84	94	104	126	94
<b>certolizumab</b>	0	0	0	0	0	1
<b>suma</b>	1224	1485	1768	2071	2317	1938

\*dane za rok 2017 obejmują miesiące od stycznia do kwietnia  
źródło: dane z NFZ na dzień 10.05.2017

**Tabela 6. Liczebność populacji wnioskowanej według ekspertów klinicznych**

Ekspert	Prof. nadzw. dr hab. n. med. Marzena Olesińska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie reumatologii Narodowy Instytut Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji	[REDACTED]
<b>Obecna liczba chorych w Polsce</b>	Ok. 45 000*	Okolo 180 000 Liczba chorych zarejestrowanych w tym wskazaniu w programie lekowym 3262 (1,8%). Aktywnie leczonych jest 1716 chorych (0,95%)**
<b>Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce</b>	-	0,60/100 000**
<b>Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją</b>	1500*	ASAS 40 po zastosowaniu inh bitorów TNF alfa osiąga okolo 50% chorych, zatem nowa technologia powinna dotyczyć okolo 30-50% dotychczas aktywnie leczonych oraz okolo 0,30/100 000 nowych zachorowań**

\*Źródło: szacunki własne

\*\*Źródło: 1. Stolwijk C i wsp. Epidemiology of Spondyloarthritis. Rheum Dis Clin North Am. 2012; 38(3): 441–476, 2. Dean LE i wsp. Global prevalence of ankylosing spondylitis. Rheumatology (Oxford). 2014; 53(4):650-657. 3. Dane z raportów zespołu Koordynującego ds. Leczenia Biologicznego w chorobach reumatycznych.

### 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

#### 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Reumatologiczne, (<http://www.reumatologia.ptn.net.pl/>)
- American College of Rheumatology, (<https://www.rheumatology.org/>)
- European League Against Rheumatism, (<https://www.eular.org/>)
- Spondylitis Association of America, (<http://www.spondylitis.org/>)
- British Society for Rheumatology, (<https://www.rheumatology.org.uk/>)
- International Guideline Library, (<http://www.g-i-n.net/>)
- National Institute for Health and Care Excellence, (<http://guidance.nice.org.uk/CG>)
- Medscape, (<http://emedicine.medscape.com/>)
- Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), ([www.ahrq.gov](http://www.ahrq.gov))
- National Guideline Clearinghouse, ([www.guideline.gov](http://www.guideline.gov));
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network, (<http://www.sign.ac.uk/guidelines/index.html>)
- Medscape, (<http://emedicine.medscape.com/>)
- National Health and Medical Research Council, (<https://www.nhmrc.gov.au/>);
- Prescrire International, (<http://english.prescrire.org/en>);
- Belgian Health Care Knowledge Centre, (<https://kce.fgov.be/>);
- New Zealand Guidelines Group, (<http://www.health.govt.nz>);
- Trip, (<https://www.tripdatabase.com/>);

Wyszukiwanie przeprowadzono dn. 24.05.2017r. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 10 rekomendacji postępowania klinicznego. W porównaniu z wytycznymi przedstawionymi przez wnioskodawcę uzupełniono je o najnowsze rekomendacje NICE 2017, ASAS/EULAR 2016, BSR 2016, DGR 2013, Prescrire 2017, i ESPOGUIA 2015.

Na typowe leczenie ZZSK składają się głównie regularna fizykoterapia, gimnastyka kręgosłupa oraz niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ). Jeżeli konwencjonalne terapie nie przyniosą skutku rekomendowane jest leczenie inhibitorami TNF-alfa.

Spośród odnalezionych rekomendacji jedynie najnowsze rekomendacje NICE 2017, zespołu polskich naukowców 2016 (brak informacji o sile dowodów) oraz ASAS/EULAR 2016 (siła rekomendacji B2) rekomendują stosowanie sekukinumabu o ile wcześniej zawiodły inne terapie, przede wszystkim lekami NLPZ. Wg rekomendacji Prescrire 2017 nie ma dowodów by terapia sekukinumabem była klinicznie skuteczniejsza od leczenia inhibitorami TNF-alfa. Warto jednak zwrócić uwagę na fakt, że wiele ze znalezionych wytycznych zostało napisanych przed datą kiedy sekukinumab został zarejestrowany we wnioskowanym wskazaniu.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 9. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej**

Organizacja, rok, (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<b>Rekomendacje polskie</b>	
<p><b>Zespół polskich naukowców 2016 (Polska)</b></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p>Leczenie nefarmakologiczne opiera się na edukacji pacjentów i regularnych ćwiczeniach.</p> <p>Leczenie farmakologiczne obejmuje: NLPZ, leki przeciwbólowe, u chorych z zajęciem stawów obwodowych – sulfasalazynę lub metotreksat oraz miejscowe stosowanie glikokortykosteroidów. Leczenie NLPZ powinno uwzględniać ocenę czynników ryzyka działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego, układu sercowo-naczyniowego i nerek. W przypadku braku skuteczności powyższego leczenia i przy utrzymującej się wysokiej aktywności choroby stosuje się inhibitory TNF. W styczniu 2016 r. Europejska Agencja Leków zaaprobowała do leczenia chorych na aktywne ZZSK nieodpowiadających na leczenie konwencjonalne lek biologiczny o innym mechanizmie działania (inhibitor interleukiny 17A) <b>Cosentyx – sekukinumab</b>.</p> <p><i>Siła rekomendacji: brak informacji</i></p>
<p><b>Zespół Konsultanta Krajowego ds. Reumatologii 2008 (Polska)</b></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p>1. Zgodnie z rekomendacjami Zespołu Konsultanta Krajowego z dziedziny Reumatologii z 2008 r. lekami pierwszego rzutu w terapii ZZSK są niesteroidowe leki przeciwzapalne. U chorych ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia powikłań ze strony przewodu pokarmowego należy podawać nieselektywne NLPZ wraz z lekami blokującymi pompę protonową lub zastosować selektywny inhibitor COX-2. Glikokortykosteroidy powinny być stosowane miejscowo w ostrym zapaleniu tęczówki dostawowo w przypadku znacznego zapalenia w jednym lub dwóch stawach obwodowych, a także w okolicy bolesnych przyczepów więzadeł (entezopatii).</p> <p>Leki modyfikujące przebieg choroby działają w bardzo ograniczonym zakresie. Dotychczas wykazano jedynie skuteczność sulfasalazyny u chorych na ZZSK z zajęciem stawów obwodowych. Nie ma natomiast udowodnionej skuteczności podawania metotreksatu.</p> <p>2. Leczenie biologiczne blokerami TNF-alfa.</p> <p>Do leczenia inhibitorami TNF-<math>\alpha</math> kwalifikują się chorzy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• z ustalonym rozpoznaniem ZZSK wg zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich,</li> <li>• u których leczenie objawów chorobowych wynikających z zajęcia kręgosłupa lub stawów obwodowych, lub przyczepów ścięgniastych nie przyniosło rezultatów,</li> <li>• z utrzymującą się dużą aktywnością choroby i ryzykiem rozwoju jej ciężkiej postaci.</li> </ul> <p>Przed zakwalifikowaniem pacjenta do leczenia biologicznego należy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wykazać nieskuteczność leczenia objawów zajęcia kręgosłupa lub stawów obwodowych, lub przyczepów ścięgniastych. <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Leczenie objawowe polega na podawaniu przez przynajmniej 3 mies. co najmniej dwóch (nie podawanych w tym samym czasie) NLPZ w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez chorego dawce.</li> <li>○ W przypadku objawów ze strony kręgosłupa nie jest wymagane stosowanie leków modyfikujących przed decyzją o rozpoczęciu podawania blokerów TNF-<math>\alpha</math>.</li> <li>○ Gdy pojawia się zapalenie stawów obwodowych, należy wykazać nieskuteczność leczniczą co najmniej dwóch dostawowych iniekcji glikokortykosteroidów (przy zajęciu kilku stawów obwodowych).</li> <li>○ 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.</li> <li>○ 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.</li> </ul> </li> <li>• Wykazać, iż utrzymuje się aktywne zapalenie w zakresie kręgosłupa. Powinny być wtedy spełnione przynajmniej dwa z trzech kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ wartość BASDAI (<i>Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index</i>) <math>\geq 4</math>,</li> <li>○ ból kręgosłupa na wizualnej skali 10 cm większy niż 4,</li> </ul> </li> </ul>

Organizacja, rok, (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>o stężenie CRP we krwi &gt;10 mg/l.</li> </ul> <p>Powyższe warunki powinny wystąpić w dwóch 12-tygodniowych okresach przy stabilnym leczeniu.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wykazać w badaniu lekarskim utrzymujące się ograniczenie ruchomości kręgosłupa w co najmniej dwóch kolejnych badaniach w odstępie miesięcznym, w przynajmniej jednym z poniższych testów: <ul style="list-style-type: none"> <li>o nieprawidłowym teście Schobera,</li> <li>o rozszerzalności klatki piersiowej,</li> <li>o odległości potylica-ściana.</li> </ul> </li> <li>• 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: <ul style="list-style-type: none"> <li>o rotacji odcinka szyjnego,</li> <li>o pomiaru odstępu <i>tragus</i>-ściana,</li> <li>o zgięcia bocznego lędźwiowego,</li> <li>o zmodyfikowanego testu Schobera,</li> <li>o odległości międzykostkowej.</li> </ul> </li> </ul> <p>Leczenie inhibitorami TNF-<math>\alpha</math> jest szczególnie wskazane, gdy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• choroba zaczęła się przed 16. rokiem życia,</li> <li>• występują powikłania narządowe, w tym wtórna amyloidoza potwierdzona badaniem biopsyjnym tkanki tłuszczowej,</li> <li>• występuje zajęcie narządu wzroku z częstymi zaostreniami,</li> <li>• stwierdza się zapalenie stawu biodrowego.</li> </ul> <p><i>Siła rekomendacji: brak informacji</i></p>
<b>Rekomendacje zagraniczne</b>	
<p><b>NICE 2017</b> <b>(Wielka Brytania)</b></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> zadeklarowano konflikt interesów (szczegółowe informacje na stronie: <a href="https://tinyurl.com/y82xtu5l">https://tinyurl.com/y82xtu5l</a>)</p>	<p>Jako pierwszą linię terapii ZZSK rekomenduje się leczenie niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ). Terapia biologiczna (inhibitory TNF-alfa) jest rekomendowana u pacjentów nieodpowiadających na leczenie NLPZ (min. 2 różne leki z tej grupy). Jeżeli te terapie nie przyniosą skutku, w dalszej kolejności rekomendowany jest <b>sekukinumab</b>. Leczenie sekukinumabem powinno być ocenione po 16 tygodniach i kontynuowane jedynie w przypadku wyraźnej poprawy stanu zdrowia.</p> <p><i>Siła rekomendacji: brak informacji</i></p>
<p><b>Prescrire 2017</b> <b>(Francja)</b></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak konfliktu interesów</p>	<p>Sekukinumab jest dopuszczony w leczeniu ZZSK, natomiast nie ma dowodów aby dawał on lepsze efekty kliniczne niż inhibitory TNF-alfa.</p> <p><i>Siła rekomendacji: brak informacji</i></p>
<p><b>ASAS/EULAR 2016</b> <b>(Europa)</b></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> zadeklarowano konflikt interesów (szczegółowe informacje na stronie: <a href="https://tinyurl.com/y8evfzer">https://tinyurl.com/y8evfzer</a>)</p>	<p>Rekomendacje dotyczą leczenia spondyloartropatii osiowej w tym również ZZSK. Terapia powinna być dostosowana do: aktualnych objawów choroby (dotyczących kręgosłupa, stawów obwodowych, przyczepów ścięgien i objawów pozastawowych), nasilenia dolegliwości, badania klinicznego i wskaźników prognostycznych, ogólnego stanu klinicznego (wiek, płeć, współistniejące choroby, przyjmowane leki, uwarunkowania psychosocjalne). Poniżej przedstawiono poszczególne rekomendacje zachowując oryginalną punktację ASAS/EULAR ze względu na to iż odnoszą się do nich eksperci kliniczni w dalszej części analizy weryfikacyjnej:</p> <p>4. Leczenie niefarmakologiczne obejmuje edukację pacjenta i regularne ćwiczenia (siła rekomendacji B, siła dowodów 2).</p> <p>5. Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) zalecane jako leki pierwszego rzutu u chorych na ZZSK, u których występuje ból i sztywność (A, 1). Należy zwrócić uwagę na ryzyko ze strony nerek oraz układu sercowo-naczyniowego i żołądkowo-jelitowego.</p> <p>6. Leki przeciwbólowe, takie jak paracetamol i opioidy, mogą być stosowane do kontroli bólu u pacjentów, u których NLPZ są niewystarczające, przeciwwskazane i/lub źle tolerowane (D,5).</p> <p>7. Glikokortykosteroidy można rozważyć jako lokalne wstrzyknięcia do miejsc objętych procesem zapalnym (B,2).</p> <p>8. Nie ma dowodów na skuteczność LMPCh (leków przeciwreumatycznych modyfikujących przebieg choroby), włączając w to sulfasalazynę i metotreksat w postaci osiowej ZZSK (B,2). Leczenie sulfasalazyną można rozważyć u chorych z zapaleniem stawów obwodowych (A,1).</p> <p>9. Leczenie inhibitorami TNF powinno być stosowane u pacjentów z długo utrzymującą się wysoką aktywnością choroby, pomimo leczenia konwencjonalnego zgodnego z zaleceniami ASAS (A,2).</p> <p>10. W przypadku utraty odpowiedzi na leczenie jednym TNF-<math>\alpha</math>, można rozważyć wdrożenie terapii innym TNF-<math>\alpha</math>, lub <b>terapii inhibitorem IL-17</b> (B,2)</p> <p><i>Skala siły dowodów:</i></p>

Organizacja, rok, (kraj/region)	Rekomendowane interwencje																		
	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="446 264 496 293">1</td> <td data-bbox="496 264 1453 293"><i>przeglądy systematyczne badań RCT, randomizowane badania kliniczne</i></td> </tr> <tr> <td data-bbox="446 293 496 322">2</td> <td data-bbox="496 293 1453 322"><i>przeglądy systematyczne badań kohortowych, badania kohortowe</i></td> </tr> <tr> <td data-bbox="446 322 496 351">3</td> <td data-bbox="496 322 1453 351"><i>przeglądy systematyczne badań kliniczno-kontrolnych, badania kliniczno-kontrolne</i></td> </tr> <tr> <td data-bbox="446 351 496 380">4</td> <td data-bbox="496 351 1453 380"><i>opisy przypadków</i></td> </tr> <tr> <td data-bbox="446 380 496 409">5</td> <td data-bbox="496 380 1453 409"><i>opinie ekspertów</i></td> </tr> </table> <p data-bbox="446 472 683 501"><i>Skala siły rekomendacji:</i></p> <table border="1"> <tr> <td data-bbox="446 510 496 539">A</td> <td data-bbox="496 510 1453 573"><i>Rekomendacja poparta dowodami z badań poziomu 1 (przeglądy systematyczne badań RCT, randomizowane badania kliniczne)</i></td> </tr> <tr> <td data-bbox="446 573 496 602">B</td> <td data-bbox="496 573 1453 658"><i>Rekomendacja poparta dowodami z badań poziomu 2 (przeglądy systematyczne badań kohortowych, badania kohortowe) lub 3 (przeglądy systematyczne badań kliniczno-kontrolnych, badania kliniczno-kontrolne) albo ekstrapolacji wyników badań poziomu 1</i></td> </tr> <tr> <td data-bbox="446 658 496 687">C</td> <td data-bbox="496 658 1453 721"><i>Rekomendacja poparta dowodami z badań poziomu 4 (opisy przypadków) albo ekstrapolacji wyników badań poziomu 2 lub 3</i></td> </tr> <tr> <td data-bbox="446 721 496 750">D</td> <td data-bbox="496 721 1453 784"><i>Rekomendacja poparta dowodami z badań poziomu 5 (opinie ekspertów) lub niespójnymi dowodami z badań innych poziomów</i></td> </tr> </table>	1	<i>przeglądy systematyczne badań RCT, randomizowane badania kliniczne</i>	2	<i>przeglądy systematyczne badań kohortowych, badania kohortowe</i>	3	<i>przeglądy systematyczne badań kliniczno-kontrolnych, badania kliniczno-kontrolne</i>	4	<i>opisy przypadków</i>	5	<i>opinie ekspertów</i>	A	<i>Rekomendacja poparta dowodami z badań poziomu 1 (przeglądy systematyczne badań RCT, randomizowane badania kliniczne)</i>	B	<i>Rekomendacja poparta dowodami z badań poziomu 2 (przeglądy systematyczne badań kohortowych, badania kohortowe) lub 3 (przeglądy systematyczne badań kliniczno-kontrolnych, badania kliniczno-kontrolne) albo ekstrapolacji wyników badań poziomu 1</i>	C	<i>Rekomendacja poparta dowodami z badań poziomu 4 (opisy przypadków) albo ekstrapolacji wyników badań poziomu 2 lub 3</i>	D	<i>Rekomendacja poparta dowodami z badań poziomu 5 (opinie ekspertów) lub niespójnymi dowodami z badań innych poziomów</i>
1	<i>przeglądy systematyczne badań RCT, randomizowane badania kliniczne</i>																		
2	<i>przeglądy systematyczne badań kohortowych, badania kohortowe</i>																		
3	<i>przeglądy systematyczne badań kliniczno-kontrolnych, badania kliniczno-kontrolne</i>																		
4	<i>opisy przypadków</i>																		
5	<i>opinie ekspertów</i>																		
A	<i>Rekomendacja poparta dowodami z badań poziomu 1 (przeglądy systematyczne badań RCT, randomizowane badania kliniczne)</i>																		
B	<i>Rekomendacja poparta dowodami z badań poziomu 2 (przeglądy systematyczne badań kohortowych, badania kohortowe) lub 3 (przeglądy systematyczne badań kliniczno-kontrolnych, badania kliniczno-kontrolne) albo ekstrapolacji wyników badań poziomu 1</i>																		
C	<i>Rekomendacja poparta dowodami z badań poziomu 4 (opisy przypadków) albo ekstrapolacji wyników badań poziomu 2 lub 3</i>																		
D	<i>Rekomendacja poparta dowodami z badań poziomu 5 (opinie ekspertów) lub niespójnymi dowodami z badań innych poziomów</i>																		
<p data-bbox="197 925 371 974"><b>BSR 2016 (Wielka Brytania)</b></p> <p data-bbox="145 1014 424 1137"><u>Konflikt interesów:</u> zadeklarowano konflikt interesów (szczegółowe informacje na stronie: <a href="https://tinyurl.com/y82ea4qv">https://tinyurl.com/y82ea4qv</a>)</p>	<p data-bbox="446 804 1453 929">Konwencjonalna terapia spondyloartropatii osiowej, w tym ZZSK, obejmuje stosowanie NLPZ (siła rekomendacji A, siła dowodów 1). Wytyczne zalecają biologiczne leczenie inhbitorami TNF-alfa jeżeli pomimo konwencjonalnej terapii (2 różne NLPZ, co najmniej 2 tygodnie każdy) utrzymuje się wysoka aktywność choroby (B,1). Po 3 do 6 miesiącach można zmienić lek biologiczny jeżeli terapia nie przynosi skutku lub pojawiły się niepożądane efekty uboczne (D,2).</p> <p data-bbox="446 936 644 965"><i>Skala siły dowodów:</i></p> <p data-bbox="446 969 831 1093">1 – badania RCT 2 – badania kohortowe 3 – badania kliniczno kontrolne 4 – opisy przypadków, opinie ekspertów</p> <p data-bbox="446 1099 676 1128"><i>Skala siły rekomendacji</i></p> <p data-bbox="446 1133 1027 1256">A - poziom 1 badań (badania RCT) B - poziom 2 lub 3 badań lub ekstrapolacja badań poziomu 1 C - poziom 4 badań lub ekstrapolacja badań poziomu 2 lub 3 D - opinie ekspertów</p>																		
<p data-bbox="177 1270 392 1319"><b>ACR 2015 (Stany Zjednoczone)</b></p> <p data-bbox="156 1359 416 1576"><u>Konflikt interesów:</u> podano informację, iż zgodnie z polityką ACR min. 51% autorów, w tym przewodniczący, nie mogło pozostać w konflikcie interesów (szczegółowe informacje na stronie: <a href="https://tinyurl.com/y7vje2j3">https://tinyurl.com/y7vje2j3</a>)</p>	<p data-bbox="446 1270 1453 1491">Rekomenduje się stosowanie leków NLPZ (niska siła dowodów, 100% zgodności). U chorych z aktywną postacią ZZSK pomimo stosowania leków NLPZ, rekomendowana jest także terapia inhibitorami TNF (średnia siła dowodów, 80% zgodności). 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. Za niepowodzenie leczenia z zastosowaniem NLPZ uważa się brak odpowiedzi na co najmniej 2 różne leki z tej grupy w przebiegu 2 miesięcy. Brakuje dowodów odnośnie lepszej skuteczności lub mniejszej skuteczności 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 data-bbox="446 1498 1453 1547"><i>Skalę siły rekomendacji ustalała grupa reumatologów oceniająca siłę dowodów i procentową zgodność co do rekomendowania poszczególnych terapii.</i></p>																		
<p data-bbox="197 1711 371 1760"><b>ESPOGUIA 2015 (Hiszpania)</b></p> <p data-bbox="150 1800 419 1924"><u>Konflikt interesów:</u> zadeklarowano konflikt interesów (szczegółowe informacje na stronie: <a href="https://tinyurl.com/y9txvn3">https://tinyurl.com/y9txvn3</a>)</p>	<p data-bbox="446 1597 1453 1646">W leczeniu ZZSK, zalecane są ćwiczenia, najlepiej w zorganizowanych grupach, aby utrzymywać wysoką sprawność i jakość życia związaną ze zdrowiem (siła rekomendacji – B).</p> <p data-bbox="446 1653 1453 1778">Terapia inhbitorami TNF jest rekomendowana chorym z aktywną (podwyższone CRP i wynik rezonansu magnetycznego) spondyloartropatią osiową. U pacjentów z ZZSK, stosowanie inhibitorów-TNF, a zwłaszcza monoklonalnych przeciwciał, jest skuteczne w zmniejszaniu liczby nawrotów zapalenia błony naczyniowej. Jednakże jego wyższa skuteczność w porównaniu do sulfasalazyny nie może być ustalona na podstawie obecnych dowodów naukowych (D).</p> <p data-bbox="446 1785 644 1814"><i>Skala siły dowodów:</i></p> <p data-bbox="446 1818 1198 1942">1 – badania RCT, 2 – badania kohortowe z wysoką homogenicznością, RCT niskiej jakości, 3 – badania kliniczno-kontrolowane, 4 – opisy przypadków, badania kohortowe i kliniczno-kontrolone niskiej jakości, 5 – opinie ekspertów,</p> <p data-bbox="446 1980 676 2009"><i>Skala siły rekomendacji</i></p> <p data-bbox="446 2013 759 2042">A - poziom 1 badań (najwyższy),</p>																		



Organizacja, rok, (kraj/region)	Rekomendowane interwencje																
	<p><i>B - poziom 2 lub 3 badań lub ekstrapolacja badań poziomu 1,</i>  <i>C - poziom 4 badań lub ekstrapolacja badań poziomu 2 lub 3,</i>  <i>D - poziom 5 badań, opinie ekspertów.</i></p>																
<p><b>CRA 2014 (Kanada)</b></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p>Wytyczne obejmują edukację pacjentów (np. prowadzenie zdrowego trybu życia, rzucenie palenia, itp.), zalecenia ćwiczeń i fizykoterapię (siła rekomendacji A, siła dowodów 1).</p> <p>Farmakologiczne leczenie obejmuje przede wszystkim leki NLPZ (A, 1), lub jeśli są niewystarczające - alternatywne leki przeciwbólowe (paracetamol, opioidy) (D,4). Rozważyć można lokalne wstrzyknięcia kortykosteroidów do miejsc objętych procesem zapalnym (A,1).</p> <p>Terapia inhibitorami TNF-alfa zalecana jest pod nadzorem reumatologa, u pacjentów z utrzymującą się wysoką aktywnością choroby pomimo stosowania konwencjonalnych terapii (D,4). Jako opcjonalną terapię biologiczną wymienia się również rytuksymab dla pacjentów, u których stosowanie blokerów TNF jest niewskazane.</p> <p><i>Skala siły dowodów:</i></p> <table border="1" data-bbox="448 640 1447 808"> <tr> <td>1</td> <td>Metaanalizy, przeglądy systematyczne badań RCT, randomizowane badania kliniczne</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>Przeglądy systematyczne badań kohortowych, badań kliniczno-kontrolnych, badania kohortowe</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>Opisy przypadków, opisy serii przypadków</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>Opinie ekspertów</td> </tr> </table> <p><i>Skala siły rekomendacji:</i></p> <table border="1" data-bbox="448 846 1447 1115"> <tr> <td>A</td> <td>Co najmniej jedna metaanaliza, przegląd systematyczny lub badanie RCT poziomu 1 odnoszące się bezpośrednio do danej populacji; lub kilka badań z poziomu 1 odnoszących się bezpośrednio do danej populacji i wykazujących spójność wyników</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>Kilka badań z poziomu 2 odnoszących się bezpośrednio do danej populacji i wykazujących spójność wyników; lub ekstrapolowane dane z badań o poziomie 1</td> </tr> <tr> <td>C</td> <td>Kilka badań z poziomu 2 odnoszących się bezpośrednio do danej populacji i wykazujących spójność wyników; lub ekstrapolowane dane z badań o poziomie 2</td> </tr> <tr> <td>D</td> <td>Dane z poziomu 3 lub 4 lub ekstrapolowane dane z badań o poziomie 2</td> </tr> </table>	1	Metaanalizy, przeglądy systematyczne badań RCT, randomizowane badania kliniczne	2	Przeglądy systematyczne badań kohortowych, badań kliniczno-kontrolnych, badania kohortowe	3	Opisy przypadków, opisy serii przypadków	4	Opinie ekspertów	A	Co najmniej jedna metaanaliza, przegląd systematyczny lub badanie RCT poziomu 1 odnoszące się bezpośrednio do danej populacji; lub kilka badań z poziomu 1 odnoszących się bezpośrednio do danej populacji i wykazujących spójność wyników	B	Kilka badań z poziomu 2 odnoszących się bezpośrednio do danej populacji i wykazujących spójność wyników; lub ekstrapolowane dane z badań o poziomie 1	C	Kilka badań z poziomu 2 odnoszących się bezpośrednio do danej populacji i wykazujących spójność wyników; lub ekstrapolowane dane z badań o poziomie 2	D	Dane z poziomu 3 lub 4 lub ekstrapolowane dane z badań o poziomie 2
1	Metaanalizy, przeglądy systematyczne badań RCT, randomizowane badania kliniczne																
2	Przeglądy systematyczne badań kohortowych, badań kliniczno-kontrolnych, badania kohortowe																
3	Opisy przypadków, opisy serii przypadków																
4	Opinie ekspertów																
A	Co najmniej jedna metaanaliza, przegląd systematyczny lub badanie RCT poziomu 1 odnoszące się bezpośrednio do danej populacji; lub kilka badań z poziomu 1 odnoszących się bezpośrednio do danej populacji i wykazujących spójność wyników																
B	Kilka badań z poziomu 2 odnoszących się bezpośrednio do danej populacji i wykazujących spójność wyników; lub ekstrapolowane dane z badań o poziomie 1																
C	Kilka badań z poziomu 2 odnoszących się bezpośrednio do danej populacji i wykazujących spójność wyników; lub ekstrapolowane dane z badań o poziomie 2																
D	Dane z poziomu 3 lub 4 lub ekstrapolowane dane z badań o poziomie 2																
<p><b>DGR 2013 (Niemcy)</b></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p>Wytyczne obejmują edukację pacjentów poprzez zalecenia ćwiczeń i fizykoterapię. Jako farmakologiczne leczenie rekomendowane są przede wszystkim leki NLPZ (siła rekomendacji A, siła dowodów 1). U pacjentów, u których standardowe terapie nie przynoszą spodziewanych efektów rekomendowane jest leczenie inhibitorami TNF-alfa (A, 1). Sulfasalazyna może odgrywać rolę w leczeniu obwodowego zapalenia stawów. Glikokortykosteroidy nie są zalecane, ponieważ nie ma wystarczających dowodów na ich skuteczność.</p> <p><i>Skala siły dowodów:</i></p> <table border="1" data-bbox="448 1312 1447 1480"> <tr> <td>1</td> <td>Randomizowane badania kliniczne</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>Badania kohortowe, badania kliniczno-kontrolne</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>Opisy przypadków,</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>Opinie ekspertów</td> </tr> </table> <p><i>Skala siły rekomendacji:</i></p> <table border="1" data-bbox="448 1518 1447 1684"> <tr> <td>A</td> <td>poziom 1 badań</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>poziom 2 badań lub ekstrapolacja badań poziomu 1</td> </tr> <tr> <td>C</td> <td>poziom 3 badań lub ekstrapolacja badań poziomu 2</td> </tr> <tr> <td>D</td> <td>poziom 4 badań lub ekstrapolacja badań poziomu 3</td> </tr> </table>	1	Randomizowane badania kliniczne	2	Badania kohortowe, badania kliniczno-kontrolne	3	Opisy przypadków,	4	Opinie ekspertów	A	poziom 1 badań	B	poziom 2 badań lub ekstrapolacja badań poziomu 1	C	poziom 3 badań lub ekstrapolacja badań poziomu 2	D	poziom 4 badań lub ekstrapolacja badań poziomu 3
1	Randomizowane badania kliniczne																
2	Badania kohortowe, badania kliniczno-kontrolne																
3	Opisy przypadków,																
4	Opinie ekspertów																
A	poziom 1 badań																
B	poziom 2 badań lub ekstrapolacja badań poziomu 1																
C	poziom 3 badań lub ekstrapolacja badań poziomu 2																
D	poziom 4 badań lub ekstrapolacja badań poziomu 3																

### 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych


W toku prac Agencja otrzymała opinie od 2 ekspertów dotyczące stosowania produktu leczniczego Cosentyx we wskazaniu „leczenie aktywnej postaci zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa u osób dorosłych, u których odpowiedź na leczenie konwencjonalne była niewystarczająca”. Opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Według ekspertów najtańszą i najczęściej stosowaną technologią w Polsce we wnioskowanym wskazaniu są niesteroidowe leki przeciwzapalne. Są one również, wraz z inhibitorami TNF-alfa, uważane za najbardziej

skuteczną terapię. Obie te technologie są obecnie rekomendowane w wytycznych postępowania klinicznego w Polsce. Eksperti wskazują również sulfasalazynę jako lek stosowany w 30% przypadkach. Terapia inhibitorami TNF-alfa jest wymieniana przez [REDAKTOWANE] jako ta, która może być zastąpiona przez wnioskowaną technologię. Z kolei prof. Olesińska uważa, że nie dojdzie do całkowitego zastąpienia żadnej z dotychczasowo stosowanych technologii. Może jedynie mieć miejsce częściowe zastąpienie terapii inhibitorami TNF-alfa przez wnioskowaną technologię.

**Tabela 10. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych**

Ekspert	Prof. nadzw. dr hab. n. med. Marzena Olesińska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie reumatologii Narodowy Instytut Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji	[REDAKTOWANE]
<b>Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce</b>	<p>I. NLPZ w dawkach leczniczych – 30-40 %</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• np. Celekoksyb: 2 x 200 mg (maksymalnie 400 mg/ dobę)</li> <li>• Diklofenak: 2 x 75 mg (maksymalnie 150 mg/ dobę)</li> <li>• Ibuprofen: 3 x 800 mg (maksymalnie 2400 mg/ dobę)</li> <li>• Indometacyna: 2 x 75 mg (maksymalnie 150 mg/ dobę)</li> <li>• Ketoprofen: 2 x 100 mg (maksymalnie: 200 mg/ dobę)</li> <li>• Meloksykam: 1 x 15 mg (maksymalnie: 15 mg/ dobę)</li> <li>• Naproksen: 2 x 500 mg (maksymalnie 1000 mg/ dobę)</li> </ul> <p>II. Sulfasalazyna – w przypadku zajęcia stawów obwodowych w dawkach do 3,0g/dobę – ok10%</p> <p>III. Leki biologiczne - grupy anty-TNF<math>\alpha</math> (adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab czy infliksymab) - ok. 30%</p> <p>IV. Tyko leczenie p/bólowe + rehabilitacja - 10%</p> <p>V. Brak aktywnego leczenia – około 20 %</p>	<p>NLPZ – 90% chorych Sulfasalazyna – 30% Inhibitory TNF alfa – 1,8%</p>
<b>Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce najprawdopodobniej zostanie zastąpiona przez wnioskowaną</b>	<p>Nie będzie miało miejsca całkowite zastąpienie przez wnioskowaną technologię innej technologii medycznej.</p> <p>Może mieć miejsce zastąpienie częściowe - częściowo zamiast lekiem z grupy anty-TNF alfa (wymienione w obecnej propozycji Programu Lekowego - w kolejności alfabetycznej: adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliksymab), możemy wdrażać technologię proponowaną (nieskuteczność w/w).</p>	<p>Inhibitory TNF-alfa</p>
<b>Najtańsza technologia stosowana w Polsce we wnioskowanym wskazaniu</b>	<p>NLPZ Sulfasalazyna (SSA) Najtańszy lek biologiczny – infksymab biosymilar</p>	<p>U części chorych na ZZSK stosuje się jako leki pierwszego rzutu NLPZ uzyskując poprawę kliniczną i laboratoryjną i jest to najtańsza opcja terapeutyczna.</p>

<p><b>Ekspert</b></p>	<p><b>Prof. nadzw. dr hab. n. med. Marzena Olesińska</b> <b>Konsultant Wojewódzki w dziedzinie reumatologii</b> <b>Narodowy Instytut Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji</b></p>	
<p><b>Technologia uważana za najskuteczniejszą wśród stosowanych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu</b></p>	<p>W postaci o przebiegu agresywnym, w której nie wystarcza leczenie co najmniej dwoma NLPZ (w dawce maksymalnej, rekomendowanej lub najwyższej tolerowanej przez co najmniej 4 tygodnie każdym), a w postaci z zajęciem stawów obwodowych - miejscowe leczenie GKS i/lub SSA. Gdy aktywność choroby mimo leczenia nadal jest wysoka (BASDAI&gt;4, ASDAS &gt;2,1) – należy rozważyć leczenie lekami biologicznymi - bLMPCH.</p> <p>Obecnie przyjmuje się rozpoczęcie leczenia lekiem z grupy anti-TNF alfa (zalecenie 9 wg ASAS/EULAR z grudnia 2016 roku). Brak badań oceniających skuteczność head-to-head w/w leków, jest porównywalna.</p> <p>Po niepowodzeniu leczenia lekiem z grupy anti-TNF alfa, należy rozważyć zmianę leku biologicznego na drugi lek z grupy anti-TNF alfa lub lek - inhibitor IL17 (zalecenie 10 wg ASAS/EULAR z grudnia 2016 roku).</p>	<p>U chorych, u których nie udaje się uzyskać poprawy po zastosowaniu dwóch NLPZ stosuje się inhibitory TNF-alfa pod warunkiem spełnienia wymogów kwalifikacyjnych do programu lekowego. Inhibitory TNF alfa pozwalają na osiągnięcie ASAS40 u ponad 50% chorych.</p>
<p><b>Technologia rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego uznawanych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu</b></p>	<p>W postaci o przebiegu agresywnym, w której nie wystarcza leczenie co najmniej dwoma NLPZ (w dawce maksymalnej, rekomendowanej lub najwyższej tolerowanej przez co najmniej 4 tygodnie każdym), a w postaci z zajęciem stawów obwodowych - miejscowe leczenie GKS i/lub SSA. Gdy aktywność choroby mimo leczenia nadal jest wysoka (BASDAI&gt;4, ASDAS &gt;2,1) – należy rozważyć leczenie lekami biologicznymi - bLMPCH.</p> <p>Obecnie przyjmuje się rozpoczęcie leczenia lekiem z grupy anti-TNF alfa (zalecenie 9 wg ASAS/EULAR z grudnia 2016 roku).</p> <p>Po niepowodzeniu leczenia lekiem z grupy anti-TNF alfa, należy rozważyć zmianę leku biologicznego na drugi lek z grupy anti-TNF alfa lub lek - inhibitor IL17 (zalecenie 10 wg ASAS/EULAR z grudnia 2016 roku).</p> <p>Inhibitor IL-17 ma udowodnione działanie w grupie chorych, którzy nie odpowiedzieli na lek z grupy anti-TNF alfa, lecz w tej grupie efektywność leczenia jest nieco niższa niż u chorych u których terapia inhibitorem IL17 była terapią pierwszego rzutu.</p>	<p>W leczeniu spondyloartropatii osiowych (w tym ZZSK) obowiązuje nas strategia „treat to target” czyli leczenie prowadzące do celu jakim jest remisja lub niska aktywność choroby.</p> <p>Pacjent zaraz po ustaleniu rozpoznania ZZSK powinien mieć włączony NLPZ w pełnych dawkach terapeutycznych przy braku jego skuteczności powinna nastąpić zmiana NLPZ. W przypadku braku skuteczności dwóch NLPZ u chorych z aktywną postacią ZZSK zalecane jest stosowanie inhibitorów TNF-alfa.</p> <p>Wytyczne postępowania w Polsce powstały przed rejestracją wnioskowanej technologii, w związku z tym nie ma jej w rekomendacjach.</p>

Skróty: SSA – sulfasalazyna, bLMPCH – biologiczne leki modyfikujące przebieg choroby

### 3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2017 w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 51), obecnie we wskazaniu leczenie zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa finansowane ze środków publicznych w Polsce są inhibitory TNF-alfa: adalimumabum, certolizumabum pegol, etanerceptum, golimumabum, infliximabum.

Ponadto w ZZSK ze środków publicznych finansowane są niesteroidowe leki przeciwzapalne, takie jak: celekoksyb, diklofenak, ketoprofen, meloksykam, naproksen.

Szczegółowe dane na temat inhibitorów TNF-alfa przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 11. Inhibitory TNF-alfa refundowane we wnioskowanym wskazaniu**

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ (zł)	CHB (zł)	WLF (zł)	PO	WDŚ (zł)
<b>Adalimumab</b>							
Humira, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg	2 fiol.+ 2 strz.	5909990005031	4155,84	4363,63	4363,63	bezpłatny	0,00
Humira, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg	2 amp.-strz. + 2 gaz ki nasączone alkoholem	5909990005055	4155,84	4363,63	4363,63	bezpłatny	0,00
<b>Certolizumab pegol</b>							
Cimzia, roztwór do wstrzykiwań w amp.-strz., 200 mg/ml	2 amp.-strz.	5909990734894	4024,08	4225,28	4225,28	bezpłatny	0,00
<b>Etanercept</b>							
Benepali, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg	4 amp.-wstrz.po 1 ml	5713219479288	2997,00	3146,85	3146,85	bezpłatny	0,00
Benepali, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 50 mg	4 wstrz.po 1 ml	5713219479295	2997,00	3146,85	3146,85	bezpłatny	0,00
Enbrel, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg	4 amp.-strz.po 1 ml + 4 gaz ki z alkoholem	5909990618255	3996,00	4195,80	3146,85	bezpłatny	0,00
Enbrel, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 50 mg	4 wstrz.po 1 ml + 4 gaziki z alkoholem	5909990712755	3996,00	4195,80	3146,85	bezpłatny	0,00
Enbrel, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 25 mg/ml	4 fiol. + 4 amp.-strz.+ 4 igły + 4 nasadki na fiol. + 8 gaz ków	5909990777938	1998,00	2097,90	1573,43	bezpłatny	0,00
Enbrel, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań do stosowania u dzieci, 10 mg/ml	4 fiol. + 4 amp.-strz.+ 4 igły + 4 nasadki na fiol. + 8 gaz ków	5909990880881	799,20	839,16	629,37	bezpłatny	0,00
<b>Golimumab</b>							
Simponi, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg	1 wstrzykiwacz	5909990717187	3696,84	3881,68	3881,68	bezpłatny	0,00
<b>Infliximab</b>							
Infliximab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	5909991078881	1436,40	1508,22	1508,22	bezpłatny	0,00
Remicade, proszek do sporządzania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 0,1 g	1 fiol.po 20 ml	5909990900114	1941,13	2038,19	1508,22	bezpłatny	0,00
Remsima, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	5909991086305	1436,40	1508,22	1508,22	bezpłatny	0,00

### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

**Tabela 12. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru**

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Adalimumab	Wszystkie komparatory mają takie samo wskazanie jak Cosentyx za wyjątkiem adalimumabu, którego	Brak uwag.

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Etanercept	wskazanie jest bardzo zbliżone. Stanowią one również alternatywę w leczeniu ZZSK, ponieważ są to obecnie jedyne refundowane leki biologiczne w programie lekowym „Leczenie inhibitorami TNF alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK)”.	
Golimumab		
Inflixymab		
Certolizumab pegol		
Placebo	Podmiot odpowiedzialny wnioskuję by sekukinumab był lekiem 1, 2 lub 3 rzutu, więc dla niewielkiej części pacjentów (po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF alfa) sekukinumab może stać się jedyną dostępną opcją terapeutyczną.	Placebo jest zasadnym wyborem z zastrzeżeniem, że jest to komparator dodatkowy, ponieważ jedynie niewielki odsetek pacjentów jest wyłączany z programu lekowego po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF alfa. Głównym komparatorem dla sekukinumabu są w opinii Agencji inhibitory TNF-alfa.

## **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**

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania sekukinumabu w leczeniu aktywnej postaci ZZSK u osób dorosłych, u których odpowiedź na leczenie konwencjonalne była niewystarczająca.

Poniżej przedstawiono tabele przedstawiające zestawienie kryteriów włączenia i wyłączenia z przeglądu systematycznego wnioskodawcy. Kryteria zostały przedstawione oddzielnie dla interwencji i komparatorów, ponieważ ze względu na brak badań porównujących bezpośrednio skuteczność wnioskowanej technologii z inhibitorami TNF alfa przeprowadzono analizę skuteczności metodą porównania pośredniego.

Tabela 13. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy - interwencja i komparatory

Parametr	Sekukinumab		Komparatory		Uwagi oceniającego
	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	
<b>Populacja</b>	Dorośli pacjenci z rozpoznaniem ZZSK według kryteriów nowojorskich.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci niespełniający kryteriów nowojorskich dla rozpoznania ZZSK.</li> <li>Pacjenci poniżej 18 roku życia.</li> </ul>	Dorośli pacjenci z rozpoznaniem ZZSK według kryteriów nowojorskich	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci niespełniający kryteriów nowojorskich dla rozpoznania ZZSK.</li> <li>Pacjenci poniżej 18. roku życia.</li> </ul>	<p>Kryteria włączenia zostały rozszerzone w porównaniu z kryteriami włączenia do programu lekowego (brak kryterium aktywnej i ciężkiej postaci choroby oraz wcześniejszego leczenia co najmniej dwoma niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi bez zadowalającej odpowiedzi).</p> <p>Jako kryterium wykluczenia ujęto wiek poniżej 18 roku życia, co wynika z wnioskowanego programu i ChPL dla leku Cosentyx.</p> <p>Analitycy nie zgłaszają zastrzeżeń do zdefiniowanych przez wnioskodawcę kryteriów włączenia i wykluczenia.</p>
<b>Interwencja</b>	Sekukinumab (SEK) w dawce 150 mg we wstrzyknięciu podskórnym, podawany początkowo w tyg. 0., 1., 2., 3. i 4., a następnie co miesiąc.	Niespełnienie kryteriów włączenia.	<ul style="list-style-type: none"> <li>ADA</li> <li>ETA</li> <li>GOL</li> <li>INF</li> <li>CER</li> </ul>	Niespełnienie kryteriów włączenia.	<p>Dawkowanie SEK jest zgodne z ChPL dla leku Cosentyx we wskazaniu ZZSK.</p> <p>Dla komparatorów nie doprecyzowano dawkowania.</p>
<b>Komparatory</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Adalimumab (ADA),</li> <li>Etanercept (ETA),</li> <li>Golimumab (GOL),</li> <li>Infl ksymbab (INF),</li> <li>Certolizumab (CER)</li> </ul> <p>w dawce zgodnej z programem lekowym (w pierwszej kolejności) lub ChPL;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Placebo (PLC).</li> </ul>	Niespełnienie kryteriów włączenia.	PLC	Niespełnienie kryteriów włączenia.	<p>PLC zostało użyte w AKL jako komparator pośredni dla iTNF. Należy także zauważyć, że jest ono także zasadnym komparatorem w przypadku populacji po niepowodzeniu terapii iTNF.</p>
<b>Punkty końcowe</b>	Co najmniej jedno kryterium obligatoryjne:	Niespełnienie kryteriów włączenia	Co najmniej jedno kryterium obligatoryjne:	Niespełnienie kryteriów włączenia	Brak uwag.

Parametr	Sekukinumab		Komparatory		Uwagi oceniającego
	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>skuteczność w zakresie punktów końcowych oceniających wpływ interwencji na:               <ul style="list-style-type: none"> <li>ból i inne objawy choroby,</li> <li>aktywność choroby,</li> <li>progresję choroby,</li> <li>funkcjonowanie pacjentów,</li> </ul> </li> <li>bezpieczeństwo leczenia (częstość zdarzeń niepożądanych)</li> <li>jakość życia.</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>skuteczność w zakresie punktów końcowych oceniających wpływ leku na:               <ul style="list-style-type: none"> <li>ból i inne objawy choroby,</li> <li>aktywność choroby,</li> <li>progresję choroby,</li> <li>funkcjonowanie pacjentów,</li> </ul> </li> <li>bezpieczeństwo leczenia (częstość zdarzeń niepożądanych),</li> <li>jakość życia.</li> </ul>		
<b>Typ badań</b>	Prospektywne, kontrolowane (otwarte lub z pojedynczą, bądź podwójnie ślełą próbą), badania kliniczne z randomizacją,	<ul style="list-style-type: none"> <li>Badania retrospektywne, nierandomizowane, niekontrolowane</li> <li>Badania na zdrowych ochotnikach lub w populacji pacjentów z innym wskazaniem</li> </ul>	Prospektywne, kontrolowane (otwarte lub z pojedynczą, bądź podwójnie ślełą próbą) badania kliniczne z randomizacją,	<ul style="list-style-type: none"> <li>Badania retrospektywne, nierandomizowane, niekontrolowane;</li> <li>Badania na zdrowych ochotnikach lub w populacji pacjentów z innym wskazaniem;</li> </ul>	Wnioskodawca nie uwzględnił w kryteriach włączenia badań retrospektywnych, które mogłyby być źródłem danych o skuteczności praktycznej.
<b>Inne kryteria</b>	Horyzont czasowy obserwacji nie mógł być krótszy niż 16 tyg. ze względu na zdefiniowany w ChPL czas potrzebny do uzyskania odpowiedzi na leczenie SEK.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Horyzont czasowy obserwacji &lt;16 tyg.</li> <li>Typy publikacji:               <ul style="list-style-type: none"> <li>opracowania wtórne,</li> <li>protokoły z badań klinicznych (w przypadku braku dostępności wyników z badania),</li> <li>badania nieopublikowane w formie pełnego tekstu, dostępne jedynie jako abstrakt konferencyjny (analiza abstraktów konferencyjnych dotyczyła jedynie uzupełnienia danych uzyskanych z pełnych publikacji).</li> </ul> </li> <li>Częstość dawkowania lub dawka niezgodna z</li> </ul>	Horyzont czasowy obserwacji nie mógł być krótszy niż 12 tygodni w przypadku ADA, ETA i GOL oraz 6 tygodni w przypadku INF ze względu na zdefiniowany w ChPL czas potrzebny do uzyskania odpowiedzi na leczenie.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Horyzont czasowy obserwacji &lt;12 tygodni w przypadku ADA, ETA, GOL i CER oraz &lt;6 tygodni w przypadku INF.</li> <li>Typy publikacji:               <ul style="list-style-type: none"> <li>opracowania wtórne,</li> <li>protokoły z badań klinicznych,</li> <li>badania nieopublikowane w formie pełnego tekstu, dostępne jedynie jako abstrakt konferencyjny.</li> </ul> </li> <li>Częstość dawkowania lub dawka niezgodna z obowiązującym programem lekowym</li> </ul>	Brak uwag.



Parametr	Sekukinumab		Komparatory		Uwagi oceniającego
	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	
		obowiązującym programem lekowym			

Skróty: ZZSK - zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, SEK – sekukinumab, ADA - adalimumab, ETA – etanercept, GOL – golimumab, INF – infliksymab, PLC – placebo

#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania baz MEDLINE (via PubMed), EMBASE oraz Cochrane Library. Jako datę wyszukiwania podano 28 września 2016.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł oraz sposobu ich łączenia. Dodatkowo przeprowadzono wyszukiwanie raportów HTA i badań wtórnych.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach MEDLINE (via PubMed), EMBASE oraz The Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących wnioskowanej technologii (secukinumab, Cosentyx) i jednostki chorobowej (*ankylosing spondylitis*). Wyszukiwania zostały przeprowadzone dnia 20 kwietnia 2017. Przeprowadzono także wyszukiwanie weryfikacyjne powyższych baz w dniu 25 kwietnia 2017 z zastosowaniem haseł dotyczących komparatorów, przy czym wyszukiwanie dla komparatorów zostało zawężone do przeglądów systematycznych.

W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy. Analitycy nie odnaleźli również dodatkowych badań wtórnych dotyczących zastosowania sekukinumabu w ZZSK.

#### 4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 19 badań pierwotnych, w tym 1 badanie RCT oceniające skuteczność i bezpieczeństwo SEK w porównaniu do PLC (Measure 2) oraz 18 badań RCT oceniających skuteczność i bezpieczeństwo komparatorów w porównaniu do PLC, w tym:

- 5 badań dotyczących ADA (ATLAS, Hu 2012, Huang 2014, M03-606, Pedersen 2016);
- 6 badań dotyczących ETA (Barkham 2010, Calin 2004, Davis 2003, Gorman 2002, SPINE, Vander Heijde 2006);
- 3 badania dotyczące GOL (Bao 2014, GO-RAISE, Tam 2014);
- 3 badania dotyczące INF (ASSERT, Braun 2002, Marzo-Ortega 2005);
- 1 badanie dotyczące CER (RAPID-axSpA).

##### 4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę badania oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo technologii wnioskowanej w porównaniu do placebo. Opis badań dla komparatorów względem placebo ograniczono do opisu heterogeniczności badań włączanych do metaanalizy dla poszczególnych komparatorów. Opis heterogeniczności badań przedstawiono w rozdziale 4.1.4 niniejszej analizy. Dokładny opis badań został przedstawiony w rozdziale 5 AKL wnioskodawcy.

Tabela 14. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<b>MEASURE 2</b> Źródło finansowania: Novartis	Wielośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie III fazy; hipoteza: <i>superiority</i> ; Okres obserwacji: 5 lat* Pierwszorzędowy punkt końcowy analizowany w 16 tygodniu leczenia. Po 16 tygodniach pacjenci z grupy PLC byli losowo przydzielani do grupy SEK 75 mg lub SEK 150 mg Interwencja: SEK 150 mg, SEK 75 mg** PLC	Kryteria włączenia: <ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek <math>\geq 18</math> lat,</li> <li>• rozpoznanie ZZSK wg kryteriów nowojorskich;</li> <li>• BASDAI <math>\geq 4</math>, ocena bólu kręgosłupa wg skali VAS <math>\geq 4</math>, pomimo leczenia maksymalną możliwą (ze względu na skutki uboczne) dawką NLPZ przez co najmniej 3 miesiące (lub mniej w przypadku braku tolerancji, toksyczności lub przeciwwskazań);</li> </ul>	Pierwszorzędowy: <ul style="list-style-type: none"> <li>• ASAS20;</li> </ul> Drugorzędowe (wybrane): <ul style="list-style-type: none"> <li>• ASAS40;</li> <li>• zmiana w stosunku do wartości wyjściowej BASDAI;</li> <li>• ocena jakości życia za pomocą kwestionariusza SF-36 w zakresie poziomu aktywności fizycznej;</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	Zarówno interwencję, jak i PLC podawano podskórnie, w tyg. 0., 1., 2., 3., 4., potem co 4 tyg.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• dozwolone wcześniejsze leczenie lekami LMPCh i iTNF (dla LMPCh innych niż sulfasalazyna i metotreksat wymagany był okres eliminacji leku);</li> <li>• dozwolona kontynuacja leczenia (przy niezmienionych dawkach): sulfasalazyną (<math>\leq 3</math> g/dzień), metotreksatem (<math>\leq 25</math> mg/tydzień), prednizonem lub jego odpowiednikiem (<math>\leq 10</math> mg/dzień) oraz NLPZ</li> <li>• dozwolone wcześniejsze leczenie nie więcej niż jednym inh bitorem TNF, pod warunkiem, że leczenie odpowiednią dawką leku przez min. 3 miesiące nie dało adekwatnej odpowiedzi lub wystąpiły niepożądane skutki uboczne po co najmniej jednej dawce;</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• całkowite zeszywnienie kręgosłupa;</li> <li>• nowotwór lub zakażenie wykazane na RTG klatki piersiowej;</li> <li>• zakażenie ogólnoustrojowe w ciągu 2 tyg. przed rozpoczęciem badania;</li> <li>• wcześniejsze leczenie terapiami zmniejszającymi liczbę komórek (ang. <i>cell-depleting therapy</i>) lub innymi biologicznymi lekami;</li> <li>• inne aktywne choroby zapalne, które mogłyby zakłócić ocenę terapii;</li> <li>• aktywna gruźlica, przebyte zapalenie wątroby typu B/C, HIV;</li> <li>• choroba nowotworowa w wywiadzie (z wyjątkiem raka podstawnkomórkowego, odpowiednio leczonego rógowacenia słonecznego, raka <i>in situ</i> szyjki macicy lub wyciętego nieinwazyjnego złośliwego polipa jelita grubego) lub ciężka choroba serca, nerek, wątroby, choroby neurologicznej, psychiatrycznej, endokrynologicznej, hematologicznej albo metabolicznej;</li> <li>• choroby, które w opinii prowadzącego badanie mogą stanowić ryzyko dla pacjenta w przypadku terapii immunomodulującej;</li> <li>• ciężkie współistniejące choroby;</li> <li>• ciąża lub karmienie piersią;</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów</u>            SEK 150 mg: 72            SEK 75 mg: 73            PLC: 74</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ocena jakości życia za pomocą kwestionariusza ASQoL,</li> <li>• Bezpieczeństwo.</li> </ul>

\*zgodnie z informacją na stronie clinicaltrials.gov, zakończenie badania szacowane na wrzesień 2018

\*\*w AKL wnioskodawcy i AWA przedstawiono jedynie wyniki dla SEK w dawce 150 mg, tj. zgodnej z ChPL Cosentyx dawce zalecanej w ZZSK. Jeżeli w dalszej części AWA mowa jest o „SEK” należy przez to rozumieć SEK w dawce 150 mg.

Skróty: iTNF – inhibitory TNF-alfa, SEK – sekukinumab, PLC – placebo, NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne, LMPCh – leki modyfikujące przebieg choroby, BASDAI - *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*, VAS - *Visual Analogue Scale*, ASQoL - *Ankylosing Spondylitis Quality of Life*, ASAS - *Assessment of SpondyloArthritis International Society*, SF 36 - *Medical Outcomes Study Form Health Survey*, ZZSK - zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa.

#### 4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca dokonał oceny jakości badań za pomocą narzędzia do oceny ryzyka błędu systematycznego według Cochrane Collaboration. Poniżej przedstawiono ocenę jakości badania porównującego sekukinumab z placebo (MEASURE 2) oraz podsumowanie jakości badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy dla poszczególnych inhibitorów TNF.

Wnioskodawca ocenił ryzyko popełnienia błędu w badaniu Measure 2 jako niskie we wszystkich domenach. Analitycy Agencji nie zgłaszają zastrzeżeń do oceny wnioskodawcy. Metoda oraz sposób ukrycia kodu randomizacji zostały uznane za niskie, ponieważ w badaniu podano informację, że pacjenci byli komputerowo przypisywani do jednej z trzech grup w stosunku 1:1:1. Zaślepienie badaczy i pacjentów uznano za niskie, ponieważ w jego opisie podano informację o podwójnym zaślepieniu i identycznym wyglądzie strzykawek z SEK i PLC. Badacze analizujący wyniki byli zaślepieni aż do 52 tygodnia, czyli przez cały okres zbierania podstawowych danych, wobec czego ryzyko w domenie „zaślepienie oceny efektów” można uznać za niskie. Ryzyko błędu przedstawienia niekompletnych danych oraz selektywnego raportowania również uznano za niskie, ponieważ przedstawiono wyniki dla wszystkich pierwszo- i drugorzędowych punktów końcowych.

**Tabela 13. Ocena ryzyka błędu wg Cochrane Collaboration przeprowadzona przez wnioskodawcę- sekukinumab**

Oceniany element	Measure 2
Metoda randomizacji	niskie
Ukrycie kodu randomizacji	niskie
Zaślepienie badaczy i pacjentów	niskie
Zaślepienie oceny efektów	niskie
Niekompletne dane nt. efektów	niskie
Selektywne raportowanie	niskie

Ogólne ryzyko błędu systematycznego:

- w czterech badaniach dotyczących adalimumabu oceniono jako niejasne (M03-606, Pedersen 2016) bądź niskie (ATLAS, Huang 2013). Spośród badań porównujących skuteczność adalimumabu w porównaniu do placebo najgorzej wypadło badanie Hu 2012, w którym ogólne ryzyko błędu oceniono jako wysokie;
- w sześciu badaniach dotyczących etanerceptu oceniono jako niejasne (Barkham 2010, Calin 2004, SPINE, van der Heijde 2006) bądź niskie (Davis 2003, Gorman 2002);
- w trzech badaniach dotyczących golimumabu oceniono jako niskie (GO-RAISE, Tam 2014) bądź – w jednym przypadku –niejasne (Bao 2014);
- w dwóch badaniach dotyczących infliksimabu oceniono jako niejasne (ASSERT) bądź niskie (Braun 2002). Jedynie w badaniu Marzo-Ortega 2005 ogólne ryzyko błędu oceniono jako wysokie;
- w badaniu dotyczącym certolizumabu oceniono jako niejasne, ponieważ w badaniu tym brakowało opisu zaślepienia badaczy i pacjentów.

Do AKL wnioskodawcy włączono również 1 opracowanie wtórne. Wnioskodawca ocenił powyższy przegląd według skali AMSTAR na 2 na 11 możliwych do uzyskania punktów, tj. włączony przegląd ma niską jakość. Analitycy nie zgłaszają zastrzeżeń do sposobu oceny przeglądu. Szczegółowa ocena jakości przeglądu w skali AMSTAR znajduje się w rozdziale 2 AKL wnioskodawcy.

#### Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- W badaniu Hu 2012 (ADA vs PLC) nie podano miar rozrzutu wokół średniej, przez co nie można było określić istotności statystycznej i badanie to nie zostało włączane do wykonanych przez wnioskodawcę metaanaliz;
- Brak informacji w badaniu Hu 2012 (ADA vs PLC) i Barkham 2010 (ETA vs PLC) na temat odsetka pacjentów, którzy przerwali badanie przed jego zakończeniem;

- Brak uwzględnienia kryterium włączenia jedynie osób dorosłych w badaniach Pedersen 2016 (ADA vs PLC), Barkham 2008 (ETA vs PLC), Tam 2014 (GOL vs PLC) i Braun 2002 (INF vs PLC);
- W badaniu Marzo-Ortega 2005 (INF vs PLC) w grupie PLC 36% pacjentów zakończyło udział w badaniu przed jego zakończeniem, co w kontekście niewielkiej populacji (n=42) obniża wiarygodność wyników.

#### **Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:**

- Wnioskodawca nie przedstawił pełnego omówienia oceny ryzyka błędu systematycznego według Cochrane Collaboration dla wszystkich włączonych badań dla komparatorów, a jedynie ogólne podsumowanie ryzyka błędu badań dla każdego z leków. Zdaniem analityków sposób przedstawienia oceny jakości badań był niepełny;
- Brak informacji o średniej wyjściowej wartości ASDAS w większości badań (MEASURE 2, ATLAS, M03-606, Bao 2014, Tam 2014, GO-RAISE, ASSERT, Braun 2002, Marzo-Ortega 2005, Davis 2003, van der Heijde 2006, Calin 2004, Barkham 2010 i GORMAN 2002) oraz brak informacji o średniej wyjściowej wartości BASDAI w badaniach Gorman 2002, Tam 2014 i Barun 2002, co stanowi ograniczenie w analizie heterogeniczności badań.

### **4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy**

#### **Ocena heterogeniczności badań**

Do przeglądu systematycznego włączono 19 RCT (1 dla interwencji i 18 dla komparatorów). Przed przystąpieniem do porównania pośredniego z sekukinumabem dokonano analizy badań pod względem heterogeniczności wg zasad Cochrane Collaboration. Poniżej przedstawiono jej wyniki z podziałem na ocenę heterogeniczności badań dla poszczególnych komparatorów oraz pomiędzy badaniem MEASURE 2 (SEC) a badaniami dla komparatorów.

Różnicę pomiędzy badaniami stanowi metoda pomiaru wskaźnika BASDAI przy pomocy skali VAS. Wskaźnik ten można oceniać się w skali VAS w milimetrach (0-100) lub w centymetrach (0-10). W analizowanych badaniach aktywna postać ZZSK była definiowana jako BASDAI $\geq$ 40 lub  $\geq$ 4 – wartości te można uznać za porównywalne.

#### Adalimumab

W 4 z 5 badań główne kryterium włączenia stanowiło rozpoznanie ZZSK według kryteriów nowojorskich i aktywna postać choroby, określona jako spełnienie przynajmniej 2 z 3 kryteriów spośród: uzyskanie co najmniej 4 punktów w skali BASDAI, ból kręgosłupa  $>$ 4 w skali VAS oraz poranna sztywność  $\geq$ 1 godz. Wyjątek stanowiło badanie Pedersen 2016, w którym rozpoznanie ZZSK było oparte o kryteria *European Spondyloarthritis Study Group*, a aktywną postać choroby definiowano jedynie za pomocą wskaźnika BASDAI $>$ 4. Wnioskodawca włączył jednak badanie Pedersen 2016 do przeglądu, ponieważ 92% pacjentów w grupie ADA i 81,5% w grupie PLC stanowili pacjenci spełniający zmodyfikowane kryteria nowojorskie. Analitycy Agencji nie kwestionują włączenia badania Pedersen 2016 do przeglądu.

Główne kryterium wykluczenia w badaniach stanowiło wcześniejsze stosowanie iTNF $\alpha$  oraz występowanie chorób i stanów współistniejących.

Ograniczenie analizy heterogeniczności stanowi brak informacji o kryteriach wyłączenia dla badania Hu 2012 i M03-606 oraz średnich wartości początkowych ASDAS w badaniach ATLAS i M03-606. Dla pozostałych badań średnie wartości wyjściowe w skali ASDAS, BASDAI, BASFI były zbliżone.

Ograniczenie metaanalizy może stanowić fakt, że badania Huang 2014 i Hu 2012 przeprowadzono jedynie w populacji chińskiej, w której ze względu na zmienność uzyskiwane wyniki mogą różnić się od uzyskiwanych w co może rzutować na uzyskiwane wyniki. We wszystkich badaniach większość populacji stanowili mężczyźni. Istotną różnicą jest średni wiek badanych – w 3 z 5 badań średni wiek oscylował wokół 40 lat, z kolei w dwóch (Hu 2012 i Huang 2014) był niższy i wynosił ok. 30 lat.

W większości badań przedstawiono odsetki utraty pacjentów z badania przed jego zakończeniem. Odsetka tego nie podano jedynie w badaniu Hu 2012 – co może przekładać się na obniżenie wiarygodności jego wyników.

We wszystkich badaniach punkt końcowy ASADS 20 był oceniany po 12 tygodniach leczenia. Następnie wszyscy pacjenci mogli rozpocząć aktywne leczenie adalimumabem.

Na podstawie analizy heterogeniczności zdecydowano się wykluczyć z metaanalizy jedynie badanie Hu 2012.

Tabela 15. Zestawienie najważniejszych różnic metodologicznych i klinicznych badań dotyczących adalimumabu

Parametr	Badanie				
	ATLAS	Hu 2012	Huang 2014	M03-606	Pedersen 2016
Rozpoznanie ZZSK	Rozpoznanie według kryteriów nowojorskich				Rozpoznanie według kryteriów <i>The European Spondyloarthritis Study Group</i>
Definicja aktywnej postaci choroby	Spełnienie przynajmniej 2 z 3 następujących kryteriów: BASDAI $\geq 4$ , ból kręgosłupa $\geq 4$ w skali VAS (0-10), poranna sztywność $\geq 1$ godz.				BASDAI $>4$
Średni wiek	ok. 40	ok. 30	ok. 30	ok. 40	ok. 40
Wyjściowy ASDAS	-	ok. 4	3,7	-	ok. 4,5
Liczba i lokalizacja ośrodków	43 USA, Belgia, Francja, Niemcy, Włochy, Holandia, Hiszpania, Szwecja, Wielka Brytania	11 Kanada	9 Chiny	1 Chiny	7 Dania
Liczebność populacji	315	82	344	46	52

#### Etanercept

Ze względu na homogenność, do metaanalizy zakwalifikowano wszystkie badania dla ETA. We wszystkich badaniach kryterium włączenia stanowiło rozpoznanie ZZSK według kryteriów nowojorskich oraz wystąpienie aktywnej postaci choroby. Zbliżony był również wiek pacjentów i średnie wartości wyjściowe BASDAI, BASFI oraz ból pleców (za wyjątkiem badania Gorman 2002, w którym były one nieco niższe niż w pozostałych badaniach).

Ograniczenie oceny heterogeniczności stanowi fakt, że w żadnym z badań, za wyjątkiem SPINE, nie podano informacji na temat wyjściowej wartości ASDAS oraz brak informacji o utracie pacjentów w badaniu Barkham 2010. Zidentyfikowano także różnice w czasie trwania badań (jednak punkty końcowe były we wszystkich badaniach oceniano po 12 tygodniach, za wyjątkiem badania Gorman 2002, w którym punkty końcowe oceniano po 16 tygodniach).

Tabela 16. Zestawienie najważniejszych różnic metodologicznych i klinicznych badań dotyczących etanerceptu

Parametr	Badanie					
	Barkham 2008	van der Heijde 2006	Calin 2004	Davis 2003	Gorman 2002	SPINE
Definicja aktywnej postaci choroby	Spełnienie przynajmniej 2 z 3 następujących kryteriów: BASDAI $\geq 40^*$ , ból kręgosłupa $\geq 40$ w skali VAS, poranna sztywność $\geq 45$ min	Poranna sztywność oceniona na $\geq 30$ w skali VAS oraz wynik $\geq 30$ w co najmniej 2 z 3 domen: ocena aktywności choroby przez pacjenta (PTGA), ból nocny i całkowity oraz BASFI	Średnia ocena zapalenia kręgosłupa w skali VAS $\geq 30$ oraz wynik $\geq 30$ w co najmniej 2 z 3 pozostałych domen (ból pleców, ocena aktywności choroby przez pacjenta, funkcjonowanie fizyczne)	Poranna sztywność oceniona na $\geq 30$ w skali VAS oraz wynik $\geq 30$ w co najmniej 2 z 3 domen: ocena PTGA ból kręgosłupa i BASFI	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 i lekarza	BASDAI $\geq 40$ pomimo optymalnej terapii NLPZ (tj. przynajmniej dwa NLPZ w maksymalnej tolerowanej dawce przez $>3$ miesiące)
Wyjściowy ASDAS	Brak danych					ok. 3,9
Liczba i lokalizacja ośrodków	1 Wielka Brytania	38 Belgia, Francja, Niemcy, Grecja, Węgry, Włochy,	14 Belgia, Finlandia, Francja, Niemcy, Włochy, Holandia, Hiszpania, Wielka Brytania	28 USA, Kanada, Holandia, Niemcy, Francja	Ośrodki w Kalifornii	21 Francja, Niemcy, Holandia, Węgry

Parametr	Badanie					
	Barkham 2008	van der Heijde 2006	Calin 2004	Davis 2003	Gorman 2002	SPINE
		Holandia, Polska, Portugalia, Hiszpania, Wielka Brytania				
Liczebność populacji	40	356	84	277	40	82
Czas obserwacji [tyg.]	24	12	12	24	16 (po 16. tyg. pacjenci mogli wziąć udział w 26 tygodniowej fazie otwartej, w której wszyscy stosowali lek)	12

Skróty: PTGA - (ang. *patient's global assessment of disease activity*) ocena aktywności choroby przez pacjenta

### Golimumab

Badania były homogenne pod względem kwalifikowania do badania jedynie pacjentów z rozpoznaniem ZZSK według kryteriów nowojorskich, trwającego co najmniej 3 miesiące. We wszystkich badaniach kryterium włączenia stanowiło BASDAI $\geq$ 4 oraz ból pleców  $\geq$ 4 w skali VAS.

We wszystkich badaniach większość pacjentów stanowili mężczyźni, w średnim wieku 30-40 lat. Zbliżone były średnie wyjściowe wartości BASDAI (ok. 6) i BASFI (ok 5-6). W żadnym z badań nie podano średniej wyjściowej wartości ASDAS.

We wszystkich badaniach przedstawiono odsetek pacjentów utraconych z badania przed jego zakończeniem. W odróżnieniu od badań dla SEK, ADA i ETA, odsetek utraconych pacjentów był większy w grupie interwencji niż w grupie placebo.

Badania nie były homogenne pod względem czasu trwania fazy kontrolowanej placebo. Trwała ona 14 tygodni w badaniu GO-RAISE, 16 tygodni w Bao 2014 i 26 tygodni w Tam 2014. Ograniczenie metodyczne stanowi fakt, że w przypadku braku odpowiedzi na leczenie w opisanym powyżej horyzoncie czasowym, pacjenci z grupy PLC mogli rozpocząć terapię GOL w ramach fazy otwartej. Przeprowadzenie metaanalizy było jednak możliwe dla badań GO-RAISE oraz Bao 2014, ponieważ w obu badaniach przedstawiono wyniki dla 14 tygodnia leczenia. Wyniki badania Tam 2014 były przedstawiane w dłuższym horyzoncie czasowym i nie włączano ich do metaanalizy.

Tabela 17. Zestawienie najważniejszych różnic metodologicznych i klinicznych badań dotyczących golimumabu

Parametr	Badanie		
	GO-RAISE	Bao 2014	Tam 2014
Liczba i lokalizacja ośrodków	57 USA, Kanada, Europa, Azja	12 Chiny	1 Chiny
Liczebność populacji	356	213	41
Czas obserwacji [tyg.]	24 (po 12. tyg. pacjenci z grupy PLC, którzy nie uzyskali odpowiedzi na leczenie, mogli zacząć stosować badany lek w dawce 50 mg, a pacjenci stosujący dawkę 50 mg mogli zacząć stosować 100 mg)	48 (po 16 tyg. pacjenci, którzy nie osiągnęli odpowiedzi, mogli zacząć stosować badany lek, a po 24 tyg. wszyscy pacjenci z grupy przyjmującej PLC zaczęli stosować badany lek)	52 (po 26 tyg. pacjenci, którzy nie osiągnęli odpowiedzi, mogli zacząć stosować badany lek)

### Infliksymab

We wszystkich badaniach większy był odsetek mężczyzn, a średnia wieku wynosiła ok. 40 lat. W badaniu Braun 2002 w kryteriach włączenia nie zdefiniowano ograniczenia do osób dorosłych, jednak wnioskodawca uwzględnił powyższe badanie ze względu na średni wiek pacjentów (ok. 40 lat), co analitycy uznali za postępowanie uzasadnione.

W badaniach ASSERT i Marzo-Ortega 2005 zbliżone były średnie wyjściowe wartości BASDAI. W badaniu Braun 2002 nie podano średnich wartości wyjściowych dla tego wskaźnika. Dodatkowo w żadnym z badań nie podano średniej wyjściowej wartości ASDAS.

We wszystkich badaniach kryterium kwalifikacji stanowiło rozpoznanie ZZSK według kryteriów nowojorskich. W badaniach ASSERT i Braun 2002 definicja aktywnej postaci choroby była homogenna i opisana jako BASDAI $\geq$ 4 i ból kręgosłupa w skali VAS $\geq$ 4. Z kolei w badaniu Marzo-Ortega 2005 aktywną postać choroby zdefiniowano jako ból pleców  $\geq$ 3 w skali VAS i poziom białka C-reaktywnego (CRP)  $\geq$ 10mg/l pomimo leczenia konwencjonalnymi lekami takimi jak NLPZ lub lekami modyfikującymi przebieg choroby w optymalnych dawkach.

We wszystkich badaniach przedstawiono odsetek pacjentów utraconych z badania przed jego zakończeniem, jednak nie zaobserwowano zależności pomiędzy stosowaną interwencją a nieukończeniem badania.

Heterogeniczność metodologiczna ze względu na niespójność interwencji stosowanych w badaniach może wynikać z włączenia przez wnioskodawcę do przeglądu badania Marzo-Ortega 2005, którego celem było porównanie skuteczności monoterapii INF z leczeniem skojarzonym INF z metotreksatem. Stosowanie powyższego skojarzenia nie jest zgodne z monoterapią INF uwzględnioną w analizowanym programie lekowym, a skojarzenie INF + metotreksat w ZZSK nie jest wskazane w ChPL preparatów zawierających INF.

**Tabela 18. Zestawienie najważniejszych różnic metodologicznych i klinicznych badań dotyczących infliksymabu**

Parametr	Badanie		
	ASSERT	Braun 2002	Marzo-Ortega 2005
Definicja aktywnej postaci choroby	BASDAI $\geq$ 4 oraz ból kręgosłupa $\geq$ 4 w skali VAS		ból pleców $\geq$ 3 według VAS oraz stężenie CRP $>$ 10 mg/l pomimo leczenia konwencjonalnymi lekami, takimi jak NLPZ lub LMPCh w optymalnych dawkach
Wyjściowy BASDAI	ok. 6,6	-	ok. 6,9
Liczba i lokalizacja ośrodków	33 USA, Kanada, Europa	Brak danych	1 Wielka Brytania
Liczebność populacji	279	70	42
Czas obserwacji [tyg.]	24	12	30
Porównywane interwencje	INF vs PLC		INF + metotreksat vs PLC + metotreksat

#### Sekukinumab vs komparatory

We wszystkich badaniach za wyjątkiem badania Pederson 2016 (ADA vs PLC) populację stanowili chorzy z ZZSK zdiagnozowanym według zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich (kryterium kwalifikacji ujęte także we wnioskowanym programie lekowym).

Zidentyfikowano jednak różnice pomiędzy włączonymi do AKL badaniami, które mogą skutkować heterogenicznością kliniczną lub metodologiczną.

Różnicą pomiędzy badaniem dotyczącym SEK a badaniami dotyczącymi komparatorów, która mogła skutkować wystąpieniem heterogeniczności klinicznej, jest wcześniejsze leczenie pacjentów inhibitorami TNF-alfa. W badaniu MEASURE 2 u ok. 40% pacjentów bez powodzenia stosowano inhibitory TNF-alfa przed rozpoczęciem leczenia SEK. Z kolei w badaniach dotyczących komparatorów, w większości badań stosowanie leków z tej grupy stanowiło kryterium wykluczenia. Wnioskodawca zaznaczył, że analiza całkowitej populacji badania MEASURE 2 była podejściem konserwatywnym, ze względu na możliwość wystąpienia mniejszego efektu terapeutycznego u pacjentów, u których wystąpił brak powodzenia stosowania wcześniejszej terapii iTNF. Analitycy nie zgłaszają zastrzeżeń do przeprowadzonego dodatkowego porównania pośredniego, w którym uwzględniano jedynie populację *naïve* badania MEASURE 2, tj. populację, u której wcześniej nie stosowano inhibitorów TNF-alfa.

Pomiędzy badaniami włączonymi do AKL występują także różnice w definicji aktywnej postaci choroby. Zdaniem analityków różnice te mogą prowadzić do wystąpienia heterogeniczności klinicznej. Dodatkowo na uwagę zasługuje fakt, że w żadnym z włączonych do AKL badań, definicja aktywnej postaci choroby nie jest w pełni identyczna jak określona w programie lekowym „Leczenie ciężkiej, aktywnej postaci ZZSK (B.36)”.

Pod względem heterogeniczności metodycznej główną różnicę pomiędzy badaniami stanowił czas trwania fazy, w której możliwe jest wykonanie porównania lek vs placebo. W części badań po określonym czasie, pacjenci z grupy PLC rozpoczęli stosowanie interwencji. W związku z powyższym wnioskodawca dokonał porównania



ilościowego uzyskanych wyników w krótszym i dłuższym horyzoncie, tj. odpowiednio z uwzględnieniem horyzontu fazy kontrolowanej placebo oraz całego horyzontu badania. W niniejszej AWA przedstawiono wyniki jedynie w krótszym horyzoncie czasowym, aby uniknąć przedstawiania wyników pacjentów, którzy po zakończeniu fazy kontrolowanej placebo rozpoczęli stosowanie substancji czynnej.

W prawie wszystkich analizowanych badaniach skuteczność substancji czynnej porównywano z placebo. Jak wspomniano w omówieniu heterogeniczności badań INF, wyjątek stanowiło badanie Marzo-Ortega 2005, w którym porównywano terapię skojarzoną INF z metotreksatem vs PLC z metotreksatem. W opinii analityków nie powinno ono zostać włączone do przeglądu.

Heterogenność metodologiczna może także wynikać z faktu, że do analizy włączono 2 badania ADA i 2 badania GOL przeprowadzono jedynie na populacji chińskiej. Zdaniem analityków wyniki badań przeprowadzonych wyniki uzyskiwane wyłącznie w zawężonej populacji są mniej wiarygodne niż wyniki uzyskiwane w badaniach wielośrodkowych.

#### **Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy (AKL, str. 251-252):**

- Wnioskodawca jako główne ograniczenie analizy wskazał brak badań porównujących bezpośrednio SEK z aktywnymi komparatorami. Wyniki przeprowadzonego przeglądu rejestrów badań klinicznych nie wskazują także, aby w najbliższej przyszłości miały pojawić się takie dane (nie odnaleziono żadnego trwającego aktualnie badania dla SEK w porównaniu z aktywnym komparatorem). Opracowanie wyników AKL przeprowadzono zatem w oparciu o wyniki porównań pośrednich, co związane jest z niepewnością;
- Ograniczenie stanowiła mała liczba włączonych badań dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa SEK, a co za tym idzie niewielka liczebność populacji objętej obserwacją;
- „Brak badań dotyczących efektywności (skuteczności praktycznej) sekukinumabu”;
- Populacja docelowa, określona szczegółowo kryteriami włączenia do programu lekowego w Polsce nie jest identyczna z populacją pacjentów włączaną do analizowanych badań klinicznych. Populacje włączone do badań klinicznych dodatkowo różniły się między poszczególnymi badaniami.

W programie lekowym wymaga się aktywnej i ciężkiej postaci choroby, która musi być udokumentowana dwukrotnie w odstępie przynajmniej 4 tygodni, przy niewystarczającej odpowiedzi na co najmniej dwa tradycyjnie stosowane NLPZ, z których każdy zastosowany był w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez chorego dawce przez co najmniej 4 tygodnie w monoterapii.

Wnioskodawca w kryteriach włączenia nie uwzględnił m.in. kryterium o niepowodzeniu leczenia co najmniej dwoma NLPZ, z których każdy zastosowany był w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej dawce przez co najmniej trzy miesiące w monoterapii. Zdaniem wnioskodawcy szczegółowe zawężenie kryteriów włączenia do opisanych we wnioskowanym programie lekowym skutkowałoby brakiem identyfikacji badań klinicznych.

- Wnioskodawca zwrócił uwagę, że w kilku badaniach dotyczących komparatorów pacjenci stosujący PLC, u których nie wystąpiła wystarczająca odpowiedź na leczenie, mogli zacząć stosować substancję czynną, nie sprecyzowano dokładnie, w jaki sposób uwzględniono tych pacjentów w analizie bezpieczeństwa;
- Ograniczenie stanowiła heterogeniczność skal stosowanych do oceny efektu terapeutycznego, np. stosowanie zarówno skali 0-100 mm i 0-10 cm.

#### **Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:**

- Włączenie przez wnioskodawcę do przeglądu badania Marzo-Ortega 2005

## **4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa**

### **4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy**

#### **4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności**

Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących SEK z komparatorami, wnioskodawca wykonał analizę porównawczą przez wspólny komparator PLC, przy użyciu metody Buchera.

Wnioskodawca przedstawił wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa stosowania SEK w populacji ogólnej oraz dodatkowo w populacji osób wcześniej nieleczonej inhibitorami TNF-alfa (populacji *naïve*). Ponadto wnioskodawca przedstawił wyniki analizowane w krótszym i dłuższym horyzoncie czasowym. Horyzont krótszy odpowiada określonemu w ChPL analizowanych produktów leczniczych czasowi, po którym w przypadku braku

efektów należy rozważyć przerwanie terapii. Dodatkowo w części badań po tym czasie pacjenci przechodzili z fazy kontrolowanej placebo do fazy otwartej, w której wszyscy uczestnicy badania otrzymywali substancję czynną. Zdaniem analityków bardziej zasadnym jest przedstawienie wyników dla krótszego horyzontu czasowego i wyniki w tym horyzoncie przedstawiono poniżej. Jeżeli nie zaznaczono inaczej długość okresu obserwacji nie wpływała na zmianę wnioskania.

W AWA przedstawiono wyniki w krótszym horyzoncie i dla najważniejszych punktów końcowych, które znajdują odzwierciedlanie we wnioskowanym PL, ponieważ AKL nie miała na celu wykazania wyższości SEK nad komparatorami, a raczej ich porównywalną skuteczność.

Pogrubieniem zaznaczono wyniki istotne statystycznie. Parametry EBM dla których nie podano wartości p stanowią wynik metaanalizy (w kolumnie komparator vs PLC) lub porównania pośredniego (w kolumnie SEK vs komparator). Parametry EBM, dla których podano wartość p pochodzą bezpośrednio z badań i nie są wynikiem metaanalizy.

Jeśli nie zaznaczono inaczej, wyniki dotyczą populacji ogólnej.

## Przeżycie

W badaniach nie oceniano punktów końcowych związanych z przeżyciem.

## Jakość życia

### Ocena jakości życia według skali SF-36 PCS

Składający się z 36 pytań kwestionariusz SF-36 jest narzędziem ogólnym do pomiaru jakości życia zależnej od stanu zdrowia u osób powyżej 18 roku życia. Wskaźniki można sumować w dwie skale – dotyczące funkcjonowania fizycznego i psychicznego. Im wyższy wskaźnik, tym bardziej pozytywna jest samoocena badanego. Kwestionariusz SF-36 PCS (ang. *physical component score* – PCS) służy do oceny poziomu aktywności fizycznej. W tej komponentce kwestionariusza SF-36 ocenia się: ograniczenia z powodu zdrowia fizycznego, wpływ funkcjonowania fizycznego na życie codzienne, ból oraz ogólne postrzeganie zdrowia. Maksymalny możliwy do uzyskania wynik to 103 punkty.

Porównanie pośrednie SEK vs ADA, SEK vs ETA i SEK vs GOL wykazało brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie zmiany wymiaru fizycznego jakości życia ocenianej kwestionariuszem SF-36, pomimo że zarówno dla SEK jak i komparatorów wykazano istotne statystycznie polepszenie jakości życia w porównaniu do PLC.

W kolumnie „SEK vs komparator” wyniki dodatnie świadczą o wyższej jakości życia SEK, a ujemne o niższej jakości życia w porównaniu do komparatorów.

Dla populacji *naïve* porównanie pośrednie SEK vs komparatory również wykazało brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie zmiany wymiaru fizycznego jakości życia ocenianej kwestionariuszem SF-36 w porównaniu do stanu wyjściowego. Punktowo wyniki w populacji *naïve* były lepsze niż w populacji ogólnej.

**Tabela 19. Wyniki analizy skuteczności - ocena jakości życia według skali SF-36 PCS**

Punkt końcowy	Okres obserwacji [tyg.]	Komparator	MD (95% CI), p		
			SEK vs PLC	komparator vs PLC	SEK vs komparator
Ocena jakości życia według skali SF-36 PCS - populacja ogólna	SEK – 16 ADA – 12	ADA	4,14 (1,96; 6,32) p=0,0003	3,86 (1,22; 6,50)	0,28 (-3,14; 3,70)
	SEK – 16 ETA – 16	ETA		7,71 (2,04; 13,38) p=0,0112	-3,57 (-9,64; 2,50)
	SEK – 16 GOL – 14	GOL		5,13 (3,68; 6,59)	-0,99 (-3,61; 1,63)
Ocena jakości życia według skali SF-36 PCS - populacja <i>naïve</i>	SEK – 16 ADA – 12	ADA	4,50 (1,73; 7,27) p=0,0021	3,86 (1,22; 6,50)	0,64 (-3,19; 4,47)
	SEK – 16 ETA – 16	ETA		7,71 (2,04; 13,38) p=0,0112	-3,21 (-9,52; 3,10)
	SEK – 16 GOL – 14	GOL		5,13 (3,68; 6,59)	-0,63 (-3,76; 2,50)

### Ocena jakości życia według skali ASQoL

ASQoL (ang. *Ankylosing Spondylitis Quality of Life*) jest to kwestionariusz do oceny jakości życia pacjentów z ZZSK. Zawiera 18 pytań zamkniętych (odpowiedź „tak” – 1 punkt oraz „nie” – 0 punktów). Wynik zawiera się na skali od 0 do 18 (im wyższy tym wskazuje na gorszą jakość życia).

Stosowanie zarówno SEK, jak i komparatorów skutkowało zmniejszeniem wyników kwestionariusza ASQoL, tj. poprawą jakości życia. Zarówno dla SEK jak i komparatorów wykazano istotną statystycznie przewagę nad PLC. Porównanie pośrednie SEK vs ADA i SEK vs ETA wykazało jednak brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie zmiany jakości życia ocenianej przy pomocy skali ASQoL.

W kolumnie „SEK vs komparator” wyniki ujemne świadczą o wyższej jakości życia pacjentów z grupy SEK w porównaniu do komparatorów.

Również dla populacji *naïve* porównanie pośrednie SEK vs komparatory wykazało brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie zmiany jakości życia w porównaniu do stanu wyjściowego, ocenianej według skali ASQoL. Punktowo wyniki w populacji *naïve* były lepsze niż w populacji ogólnej.

**Tabela 20. Wyniki analizy skuteczności dla populacji *naïve* - ocena jakości życia według skali ASQoL**

Punkt końcowy	Okres obserwacji [tyg.]	Komparator	MD (95% CI), p		
			SEK vs PLC	komparator vs PLC	SEK vs komparator
Ocena jakości życia według skali ASQoL	SEK – 16 ADA – 12	ADA	-2,63 (-4,10; -1,16) p=0,0006	-2,20 (-3,18; -1,22) p<0,0001	-0,43 (-2,20; 1,34)
	SEK – 16 ETA – 12	ETA		-3,15 (-5,83; -0,47) p=0,0268	0,52 (-2,54; 3,58)
Ocena jakości życia według skali ASQoL - populacja <i>naïve</i>	SEK – 16 ADA – 12	ADA	-3,08 (-5,02; -1,14) p=0,0025	-2,20 (-3,18; -1,22) p<0,0001	-0,88 (-3,05; 1,29)
	SEK – 16 ETA – 12	ETA		-3,15 (-5,83; -0,47) p=0,0268	0,07 (-3,24; 3,38)

### Punkty końcowe związane z przebiegiem choroby

#### Odpowiedź ASAS 20

Zarówno w populacji ogólnej jak i w populacji *naïve* porównanie pośrednie SEK vs komparatory wykazało brak istotnych statystycznie różnic w zakresie ilorazu szans uzyskania przynajmniej 20% poprawy według skali ASAS.

Zarówno dla SEK jak i komparatorów wykazano istotną statystycznie przewagę nad PLC. Ponadto szansa uzyskania odpowiedzi ASAS 20 była większa w populacji *naïve* niż w populacji ogólnej.

**Tabela 21. Wyniki analizy skuteczności – odpowiedź ASAS 20**

Punkt końcowy	Okres obserwacji [tyg.]	Komparator	OR (95% CI), p		
			SEK vs PLC	komparator vs PLC	SEK vs komparator
Odpowiedź ASAS 20 – populacja ogólna	SEK – 16 ADA – 12	ADA	3,97 (1,98; 7,93) p= 0,0001	4,54 (3,25; 6,34)	0,87 (0,40; 1,89)
	SEK – 16 ETA – 12	ETA		4,15 (2,94; 5,85)	0,96 (0,44; 2,08)
	SEK – 16 GOL – 14	GOL		3,85 (2,51; 5,90)	1,03 (0,46; 2,33)
	SEK – 16 INF – 10/12*	INF		6,12 (3,72; 10,10)	0,65 (0,28; 1,53)
	SEK – 16 CER – 12	CER		2,61 (1,36; 4,99) p=0,0039	1,52 (0,59; 3,94)
Odpowiedź ASAS 20 – populacja <i>naïve</i>	SEK – 16 ADA – 12	ADA	4,74 (1,94; 11,61) p=0,0006	4,54 (3,25; 6,34)	1,04 (0,40; 2,71)
	SEK – 16 ETA – 12	ETA		4,15 (2,94; 5,85)	1,14 (0,44; 2,98)

Punkt końcowy	Okres obserwacji [tyg.]	Komparator	OR (95% CI), p		
			SEK vs PLC	komparator vs PLC	SEK vs komparator
	SEK – 16 GOL – 14	GOL		<b>3,85</b> (2,51; 5,90)	1,23 (0,46; 3,32)
	SEK – 16 INF – 10/12*	INF		<b>6,12</b> (3,72; 10,10)	0,77 (0,28; 2,16)

\*wynik metaanalizy dla punktu końcowego analizowanego w zależności od badania w 10 lub 12 tygodniu leczenia

#### Odpowiedź ASAS 40

Zarówno w populacji ogólnej jak i w populacji *naïve* porównanie pośrednie SEK vs komparatory wykazało brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie ilorazu szans uzyskania przynajmniej 40% poprawy według skali ASAS

Zarówno dla SEK jak i komparatorów wykazano istotną statystycznie przewagę nad PLC. Szansa uzyskania odpowiedzi ASAS 40 była większa w populacji ogólnej niż w populacji *naïve*.

**Tabela 22. Wyniki analizy skuteczności – odpowiedź ASAS 40**

Punkt końcowy	Okres obserwacji [tyg.]	Komparator	OR (95% CI), p		
			SEK vs PLC	komparator vs PLC	SEK vs komparator
Odpowiedź ASAS 40 – populacja ogólna	SEK – 16 ADA – 12	ADA	<b>4,66</b> (1,94; 11,21) p=0,0006	<b>5,75</b> (3,64; 9,09)	0,81 (0,30; 2,18)
	SEK – 16 ETA – 12	ETA		<b>4,14</b> (2,77; 6,21)	1,13 (0,43; 2,96)
	SEK – 16 GOL – 14	GOL		<b>4,78</b> (2,85; 8,01)	0,97 (0,35; 2,70)
	SEK – 16 INF – 12	INF		<b>6,60</b> (3,22; 13,55) p<0,0001	0,71 (0,23; 2,19)
	SEK – 16 CER – 12	CER		<b>3,37</b> (1,59; 7,13) p=0,0015	1,38** (0,44; 4,39)
Odpowiedź ASAS 40 - populacja <i>naïve</i>	SEK – 16 ADA – 12	ADA	<b>3,52</b> (1,33; 9,27) p=0,0110	<b>5,75</b> (3,64; 9,09)	0,61 (0,21; 1,79)
	SEK – 16 ETA – 12	ETA		<b>4,14</b> (2,77; 6,21)	0,85 (0,30; 2,43)
	SEK – 16 GOL – 14	GOL		<b>4,78</b> (2,85; 8,01)	0,74 (0,25; 2,21)
	SEK – 16 INF – 12	INF		<b>6,60</b> (3,22; 13,55) p<0,0001	0,53 (0,16; 1,78)

\*wynik metaanalizy dla punktu końcowego analizowanego w zależności od badania w 10 lub 12 tygodniu leczenia

\*\*obliczenia własne Agencji

#### Ocena aktywności choroby – BASDAI 50

Wskaźnik BASDAI (ang. *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*), przyjmuje wartość od 0 (choroba nieaktywna) do 10 (najbardziej aktywna postać). Obliczany jest 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 wizualną skalę VAS od 0 do 10 cm, a wskaźnik jest średnią wartością wyników ze wszystkich 6 pytań. BASDAI 50 oznacza poprawę wyniku na skali BASDAI o przynajmniej 50%.

Porównanie pośrednie SEK vs ADA, ETA, GOL i CER wykazało, że szansa uzyskania przynajmniej 50% poprawy choroby mierzonej w skali BASDAI jest mniejsza w grupie SEK niż w grupie komparatorów, chociaż różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie.

Zarówno dla SEK jak i komparatorów wykazano istotną statystycznie przewagę nad PLC.

Tabela 23. Wyniki analizy skuteczności - ocena aktywności choroby – BASDAI 50

Punkt końcowy	Okres obserwacji [tyg.]	Komparator	OR (95% CI), p		
			SEK vs PLC	komparator vs PLC	SEK vs komparator
Ocena aktywności choroby – BASDAI 50	SEK – 16 ADA – 12	ADA	3,63 (1,49; 8,83) p=0,0045	4,69 (3,13; 7,02)	0,77 (0,29; 2,06)
	SEK – 16 ETA – 12	ETA		5,22 (2,98; 9,16)	0,70 (0,24; 1,99)
	SEK – 16  GOL – 14/16*	GOL		4,40 (2,65; 7,32)	0,83 (0,30; 2,30)
	SEK – 16 INF – 12	INF		12,00 (3,07; 46,83) p=0,0003	0,30 (0,06; 1,54)
	SEK – 16 CER – 12	CER		5,99 (2,39; 15,02) p=0,0001	0,61 (0,17; 2,18)

\*wynik metaanalizy dla punktu końcowego analizowanego w zależności od badania w 14 lub 16 tygodniu leczenia

### Ocena aktywności choroby – BASDAI

Zarówno w populacji ogólnej, jak i w populacji *naïve* porównanie pośrednie SEK vs komparatory wykazało brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie zmiany aktywności choroby ocenianej w skali BASDAI. W kolumnie „SEK vs komparator” wyniki ujemne świadczą o większej poprawie w zakresie zmiany aktywności choroby ocenianej w BASDAI w grupie SEK niż w grupie komparatorów.

Zarówno dla SEK jak i komparatorów wykazano istotną statystycznie przewagę nad PLC.

Tabela 24. Wyniki analizy skuteczności - ocena aktywności choroby w skali BASDAI

Punkt końcowy	Okres obserwacji [tyg.]	Komparator	MD (95% CI), p		
			SEK vs PLC	komparator vs PLC	SEK vs komparator
Ocena aktywności choroby – BASDAI	SEK – 16 ADA – 12	ADA	-1,34 (-2,03; -0,65) p=0,0002	-1,53 (-1,85; -1,21)	0,19 (-0,57; 0,95)***
	SEK – 16 ETA – 12	ETA		-1,57 (-2,16; -0,97)	0,23 (-0,68; 1,14)
	SEK – 16 GOL – 26*	GOL		-1,16 (-2,05; -0,27) p=0,0150	-0,18 (-1,31; 0,95)
	SEK – 16 INF – 10/12*	INF		-2,34 (-3,18; -1,50)	1,00 (-0,09; 2,09)
	SEK – 16 CER 200 – 12	CER		-1,50 (-2,37; -0,63) p<0,001	0,16 (-0,95; 1,27)
	SEK – 16 CER 400 – 12			-1,40 (-2,21; -0,59) p<0,001	0,06 (-1,00; 1,12)
Ocena aktywności choroby – BASDAI – populacja <i>naïve</i>	SEK – 16 ADA – 12	ADA	-1,41 (-2,24; -0,58) p=0,0013	-1,53 (-1,85; -1,21)	0,12 (-0,77; 1,01)***
	SEK – 16 ETA – 12	ETA		-1,57 (-2,16; -0,97)	0,16 (-0,86; 1,18)
	SEK – 16 GOL – 26	GOL		-1,16 (-2,05; -0,27) p=0,0150	-0,25 (-1,47; 0,97)
	SEK – 16 INF – 10/12	INF		-2,34 (-3,18; -1,50)	0,93 (-0,25; 2,11)

\*dla analizowanego punktu końcowego przedstawiono jedynie wyniki w dłuższym horyzoncie czasowym

\*\*wynik metaanalizy dla punktu końcowego analizowanego w zależności od badania w 10 lub 12 tygodniu leczenia

\*\*\*obliczenia własne Agencji

### Zmniejszenie aktywności choroby według skali ASDAS

Przy obliczaniu wskaźnika ASDAS (ang. *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*) uwzględnia się: nasilenie bólu pleców, czas trwania sztywności porannej, ocenę aktywności choroby przez pacjenta oraz nasilenie bólu i obrzęków stawów obwodowych (wszystkie zmienne wyrażone w 10-punktowej skali numerycznej lub VAS 0– 100 mm) oraz jeden z markerów zapalnych (CRP lub OB). Punkty odjęcia dla aktywności choroby to:

- <1,3 – brak aktywności,
- 1,3-2,0 umiarkowana aktywność,
- 2,1–3,5 wysoka aktywność,
- >3,5 bardzo wysoka aktywność.

Zmniejszenie wyniku ASDAS o co najmniej o 1,1 pkt oznacza klinicznie istotną poprawę, a o co najmniej 2 punkty – znaczną poprawę.

Szansa uzyskania znacznej poprawy i klinicznie istotnej poprawy była istotnie statystycznie większa w grupie SEK, ADA, ETA i GOL niż w grupie placebo

Porównanie pośrednie SEK vs ETA i SEK vs GOL wykazało brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie ilorazu szans uzyskania znacznej poprawy według skali ASDAS. Porównanie pośrednie SEK vs ADA i SEK vs ETA wykazało brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie ilorazu szans uzyskania istotnej klinicznie poprawy według skali ASDAS.

**Tabela 25. Wyniki analizy skuteczności - znaczna poprawa i klinicznie istotna poprawa według skali ASDAS**

Punkt końcowy	Okres obserwacji [tyg.]	Komparator	OR (95% CI), p		
			SEK vs PLC	komparator vs PLC	SEK vs komparator
Znaczna poprawa według skali ASDAS	SEK – 16 ETA – 12	ETA	7,89 (2,21; 28,16) p= 0,0015	26,25 (3,26; 211,27) p=0,0021	0,30 (0,03; 3,46)
	SEK – 16 GOL – 14	GOL		10,84 (3,74; 31,42) p<0,0001	0,73 (0,14; 3,82)
Klinicznie istotna poprawa według skali ASDAS	SEK – 16 ADA – 12	ADA	3,83 (1,82; 8,06) p=0,0004	9,82 (1,90; 50,76) p=0,0064	0,39 (0,06; 2,37)
	SEK – 16 ETA – 12	ETA		9,18 (3,24; 26,01) p<0,0001	0,42 (0,12; 1,50)

#### Ocena aktywności choroby – ASDAS

Im niższy wynik na skali ASDAS, tym niższa aktywność choroby. Zarówno dla SEK jak i komparatorów (ADA i ETA) wykazano istotną statystycznie przewagę nad PLC w zakresie analizowanego punktu końcowego.

Porównanie pośrednie wykazało istotnie statystycznie mniejszą skuteczność SEK w porównaniu do ADA w zakresie zmiany aktywności choroby w porównaniu ze stanem wyjściowym ocenianą skalą ASDAS, jednakże wynik ten był na granicy istotności statystycznej. Porównanie pośrednie SEK vs ETA, SEK vs GOL i SEK vs CER wykazało brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie ocenianego punktu końcowego. W kolumnie „SEK vs komparator” wyniki dodatnie wskazują, że zmniejszenie aktywności choroby w grupie komparatorów było większe niż w grupie SEK.

**Tabela 26. Wyniki analizy skuteczności - ocena aktywności choroby ASDAS**

Punkt końcowy	Okres obserwacji [tyg.]	Komparator	MD (95% CI), p		
			SEK vs PLC	komparator vs PLC	SEK vs komparator
Ocena aktywności choroby ASDAS	SEK – 16 ADA – 12	ADA	-0,89 (-1,33; -0,45) p=0,0001	-1,40 (-1,59; -1,20)	0,51 (0,03; 0,99)
	SEK – 16 ETA – 12	ETA		-1,02 (-1,40; -0,64) p<0,0001	0,13 (-0,45; 0,71)
	SEK – 16 GOL – 14	GOL		-1,10 (-1,38; -0,82) p<0,0001	0,21 (-0,31; 0,73)

Punkt końcowy	Okres obserwacji [tyg.]	Komparator	MD (95% CI), p		
			SEK vs PLC	komparator vs PLC	SEK vs komparator
	SEK – 16 CER 200 – 12	CER		<b>-1,20</b> <b>(-1,90; -0,50)</b> <b>&lt;0,001</b>	0,31 (-0,52; 1,14)
	SEK – 12 CER 400 – 24			<b>-1,00</b> <b>(-1,58; -0,42)</b> <b>&lt;0,001</b>	0,11 (-0,62; 0,84)

#### Ocena całkowitego bólu kręgosłupa

Porównanie pośrednie SEK vs komparatory wykazało brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie zmiany oceny całkowitego bólu kręgosłupa w porównaniu ze stanem wyjściowym (oceniane na skali VAS 0-100, gdzie 0 to wynik najlepszy, a 100 najgorszy). W kolumnie „SEK vs komparator” wyniki ujemne wskazują, że zmniejszenie bólu kręgosłupa było większe w grupie SEK niż w grupie komparatorów.

Zarówno dla SEK jak i komparatorów (ADA i ETA) wykazano istotną statystycznie przewagę w zakresie zmniejszenia bólu kręgosłupa nad PLC.

**Tabela 27. Wyniki analizy skuteczności - ocena całkowitego bólu kręgosłupa**

Punkt końcowy	Okres obserwacji [tyg.]	Komparator	MD (95% CI), p		
			SEK vs PLC	komparator vs PLC	SEK vs komparator
Ocena całkowitego bólu kręgosłupa	SEK – 16 ADA – 12	ADA	<b>-21,72</b> <b>(-32,36; -11,08)</b> <b>p=0,0001</b>	<b>-23,82</b> <b>(-36,16; -11,48)</b>	2,10 (-14,19; 18,39)
	SEK – 16 ETA – 12	ETA		<b>-14,25</b> <b>(-24,88; -3,62)</b> <b>p=0,0103</b>	<b>-7,47</b> <b>(-22,51; 7,57)</b>

#### Ocena aktywności choroby przez pacjenta

Ocena dotyczy nasilenia objawów choroby w minionym tygodniu i wykonywana jest na skali VAS 0-100, gdzie 0 oznacza wynik najlepszy, a 100 najgorszy. .

Porównanie pośrednie SEK vs komparatory wykazało brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie oceny aktywności choroby przez pacjenta. W kolumnie „SEK vs komparator” wyniki ujemne wskazują, że w grupie SEK ocena aktywności choroby była lepsza niż w grupie komparatorów.

Zarówno dla SEK jak i ADA i ETA wykazano istotną statystycznie przewagę nad PLC w zakresie analizowanego punktu końcowego. W przypadku porównania GOL vs PLC nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami.

W dłuższym, 24-tygodniowym horyzoncie czasowym, dla porównania pośredniego SEK vs GOL i SEK vs ETA nie wykazano także istotnych statystycznie różnic między grupami. Z kolei dla porównania SEK vs ADA w 24 tygodniowym horyzoncie czasowym wykazano istotną statystycznie przewagę ADA w zakresie analizowanego punktu końcowego.

**Tabela 28. Wyniki analizy skuteczności - ocena aktywności choroby przez pacjenta**

Punkt końcowy	Okres obserwacji [tyg.]	Komparator	MD (95% CI), p		
			SEK vs PLC	komparator vs PLC	SEK vs komparator
Ocena aktywności choroby przez pacjenta	SEK – 16 ADA – 12	ADA	<b>-21,05</b> <b>(-33,33; -8,77)</b> <b>p=0,0010</b>	<b>-30,40</b> <b>(-58,27; -2,53)</b>	9,35 (-21,11; 39,81)
	SEK – 16 ETA – 12/16*	ETA		<b>-10,73</b> <b>(-15,26; -6,21)</b>	<b>-10,32</b> <b>(-23,41; 2,77)</b>
	SEK – 16 GOL – 26**	GOL		<b>-8,40</b> <b>(-21,63; 4,83)</b> <b>p=0,2208</b>	<b>-12,65</b> <b>(-30,70; 5,40)</b>
Ocena aktywności choroby przez	SEK – 16 ADA – 24	ADA	<b>-21,05</b> <b>(-33,33; -8,77)</b> <b>p=0,0010</b>	<b>-46,50</b> <b>(-63,20; -29,80)</b> <b>p&lt;0,0001</b>	<b>25,45</b> <b>(4,72; 46,18)</b>

Punkt końcowy	Okres obserwacji [tyg.]	Komparator	MD (95% CI), p		
			SEK vs PLC	komparator vs PLC	SEK vs komparator
pacjenta w dłuższym horyzoncie	SEK – 16 ETA – 24	ETA		<b>-20,30</b> <b>(-30,38; -10,22)</b> <b>p=0,0001</b>	-0,75 (-16,64; 15,14)
	SEK – 16 GOL – 24	GOL		-8,40 (-21,63; 4,83) p=0,2208	-12,65 (-30,70; 5,40)

\*wynik metaanalizy dla punktu końcowego analizowanego w zależności od badania w 10 lub 12 tygodniu leczenia

\*\*dla analizowanego punktu końcowego przedstawiono jedynie wyniki w dłuższym horyzoncie czasowym

#### 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

##### Zgony

W żadnym z badań nie odnotowano przypadków zgonu.

##### Zdarzenia niepożądane

W grupach SEK, ADA, INF i CER zaobserwowano istotnie statystycznie większą szansę wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem niż w grupie placebo.

Dla większości porównań pośrednich szansa wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem w grupie SEK była niższa niż w grupie komparatorów, chociaż różnica ta nie była istotna statystycznie. Istotność statystyczną osiągnięto jedynie dla porównania SEK vs ADA, gdzie szansa wystąpienia zdarzeń niepożądanych mniejsza w grupie SEK.

Tabela 29. Wyniki analizy bezpieczeństwa - zdarzenia niepożądane ogółem

Punkt końcowy	Okres obserwacji [tyg.]	Komparator	OR (95% CI), p		
			SEK vs PLC	komparator vs PLC	SEK vs komparator
Zdarzenia niepożądane ogółem	SEK – 16 ADA – 12	ADA		<b>1,87</b> <b>(1,12; 3,13)</b> <b>p=0,0167</b>	<b>0,58</b> <b>(0,25; 1,35)</b>
	SEK – 16 ETA – 12	ETA	<b>1,08</b> <b>(0,55; 2,13)</b> <b>p=0,8239</b>	1,14 (0,51; 2,56)	0,95 (0,33; 2,72)
	SEK – 16 GOL – 16	GOL		1,10 (0,71; 1,70)	0,98 (0,44; 2,20)
	SEK – 16 INF – 24	INF		<b>2,11</b> <b>(1,19; 3,72)</b>	0,51 (0,21; 1,24)
	SEK – 16 CER 200 – 24	CER		<b>1,86</b> <b>(1,13; 3,06)</b> <b>p=0,0149</b>	0,58 (0,25; 1,35)
SEK – 16 ADA - 12	ADA			0,50 (0,03; 8,07) p=0,6252	2,78 (0,11; 67,55)
Poważne zdarzenia niepożądane	SEK – 16 ETA – 12/16	ETA	1,39 (0,30; 6,45) p=0,6724	2,60 (0,49; 13,77)	0,53 (0,06; 5,15)
	SEK – 16 GOL – 16	GOL		0,69 (0,18; 2,63) p=0,5831	2,01 (0,26; 15,45)
	SEK – 16 INF - 12	INF		7,89 (0,39; 158,74) p=0,1775	0,18 (0,01; 5,14)
	SEK – 16 CER - 24	CER		0,47 (0,16; 1,39) p=0,1731	2,96 (0,45; 19,32)
	SEK – 16 ADA - 12	ADA			0,50 (0,03; 8,07) p=0,6252

Porównanie pośrednie SEK vs komparatory wykazało brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie następujących punktów końcowych:



- infekcje
- zakażenie górnych dróg oddechowych
- zapalenie nosogardła
- ból głowy
- nudności
- leukopenia
- biegunka
- infekcja wirusowa
- neutropenia 3. i 4. stopnia
- choroba Crohna
- ból w nadbrzuszu
- ból w jamie ustnej, gardle i krtani

Dla powyższych punktów nie zaobserwowano także istotnych statystycznie różnic zarówno pomiędzy SEK, jak i komparatorami w porównaniu z PLC.

#### 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

##### 4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Nie odnaleziono dodatkowych badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii ani jej komparatorów.

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

Informacje na podstawie ChPL Cosentyx:

Działaniem niepożądanym występującym bardzo często ( $\geq 1/10$ ) jest infekcja górnych dróg oddechowych. Do działań niepożądanych występujących często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) należą: opryszczka jamy ustnej, wodnisty wyciek z nosa i biegunka. Działania niepożądane występujące niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ) to: kandydoza jamy ustnej, grzybica stóp, zapalenie ucha zewnętrznego, neutropenia, zapalenie spojówek i pokrzywka.

Przed rozpoczęciem leczenia lekiem Cosentyx pacjenci powinni być najpierw poddani badaniom na zakażenie gruźlicą. Należy również zachować ostrożność podczas przepisywania leku pacjentom z przewlekłymi chorobami zapalnymi jelit.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania na podstawie ChPL Cosentyx:

##### *Zakażenia*

Produkt leczniczy Cosentyx może zwiększać ryzyko zakażeń. W badaniach klinicznych u pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Cosentyx obserwowano zakażenia. Większość stanowiły łagodne lub umiarkowane zakażenia górnych dróg oddechowych, takie jak zapalenie nosa i gardła, niewymagające przerwania leczenia.

Należy zachować ostrożność rozważając zastosowanie produktu leczniczego Cosentyx u pacjentów z przewlekłym zakażeniem lub nawracającymi zakażeniami w wywiadzie.

Należy poinformować pacjentów o konieczności zgłaszania się po poradę medyczną, jeśli wystąpią u nich przedmiotowe lub podmiotowe objawy zakażenia. Jeśli u pacjenta rozwinie się ciężkie zakażenie, jego stan należy ściśle monitorować, a podawanie produktu leczniczego Cosentyx należy przerwać aż do ustąpienia zakażenia.

W badaniach klinicznych nie zgłaszano wzmożonej podatności na zakażenie gruźlicą. Jednak produktu leczniczego Cosentyx nie należy podawać pacjentom z czynną gruźlicą. U pacjentów z utajonym zakażeniem należy rozważyć leczenie przeciwgruźlicze przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Cosentyx.

##### *Choroba Crohna*

Należy zachować ostrożność przepisując produkt leczniczy Cosentyx pacjentom z chorobą Crohna, ponieważ w badaniach klinicznych, zarówno w grupie otrzymującej produkt leczniczy Cosentyx, jak i w grupie placebo, obserwowano zaostrzenia choroby Crohna, które w niektórych przypadkach były poważne. Pacjenci z chorobą Crohna leczeni produktem leczniczym Cosentyx wymagają ścisłego monitorowania.

#### *Reakcje nadwrażliwości*

W badaniach klinicznych u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Cosentyx obserwowano rzadkie przypadki reakcji anafilaktycznych. W przypadku wystąpienia reakcji anafilaktycznych lub innych ciężkich reakcji nadwrażliwości podawanie produktu leczniczego Cosentyx należy natychmiast przerwać i rozpocząć odpowiednie leczenie.

#### *Szczepienia*

Zdejmowany kapturek igły ampułko-strzykawki z produktem leczniczym Cosentyx zawiera pochodną lateksu naturalnego. W kapturku igły nie wykryto dotychczas lateksu naturalnego. Jednak, stosowanie ampułko-strzykawek z produktem leczniczym Cosentyx przez pacjentów z wrażliwością na lateks nie było badane i dlatego istnieje ryzyko wystąpienia reakcji nadwrażliwości, których nie można całkowicie wykluczyć.

Nie należy podawać żywych szczepionek jednocześnie z produktem leczniczym Cosentyx.

Pacjenci leczeni produktem leczniczym Cosentyx mogą jednocześnie otrzymywać szczepionki inaktywowane lub nieżywe.

#### WHO

Przy pomocy wyszukiwarki VigiAccess odnaleziono zestawienie liczby działań niepożądanych występujących po zastosowaniu produktu leczniczego Cosentyx z podziałem na typy przedstawione poniżej.

**Tabela 30. Zestawienie liczby działań niepożądanych po zastosowaniu Cosentyx wg WHO**

Działanie niepożądane leku	Całkowita liczba działań niepożądanych
Zaburzenia ogólne i stany zapalne w miejscu podania	3198
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	2962
Zranienia, zatrucia i kompl kacje proceduralne	1755
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	1554
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	1119
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej	872
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	741
Zaburzenia układu nerwowego	681
Nieprawidłowe wyniki badań	412
Problemy związane z produktem	371
Zaburzenia psychiczne	285
Zaburzenia układu immunologicznego	195
Zaburzenia naczyniowe	150
Zaburzenia widzenia	141
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	140
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	114
Zaburzenia serca	96
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	89
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	60
Choroby ucha i błędnika	56
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	41
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	41
Procedury chirurgiczne i medyczne	22

Działanie niepożądane leku	Całkowita liczba działań niepożądanych
Zaburzenia endokrynologiczne	15
Zaburzenia w czasie ciąży, porożu i okresu okołoporodowego	14
Funkcjonowanie społeczne	8
Wady wrodzone, rodzinne i zaburzenia genetyczne	3

Źródło: baza Vigiacess (<http://www.vigiaccess.org/>)

### 4.3. Komentarz Agencji

W analizie klinicznej wnioskodawca przeprowadził porównanie pośrednie przez placebo dla skuteczności i bezpieczeństwa stosowania SEK z następującymi komparatorami: ADA, ETA, GOL, INF i CET. Wybór komparatorów jest zgodny z produktami leczniczymi ujętymi w obowiązującym programie lekowym, o włączenie do którego wnosi wnioskodawca. Analitycy nie zgłaszają zastrzeżeń do uwzględnionych w AKL komparatorów.

Główne ograniczenie analizy stanowi brak badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię z komparatorami. Analiza wykazała pewne różnice między włączonymi badaniami, które mogą skutkować wystąpieniem heterogeniczności klinicznej i metodologicznej. Najważniejszą różnicą pomiędzy badaniem dotyczącym SEK a badaniami dotyczącymi komparatorów, jest wcześniejsze leczenie pacjentów inhibitorami TNF-alfa. W badaniu MEASURE 2 (SEK vs PLC) u ok. 40% pacjentów bez powodzenia stosowano inhibitory TNF-alfa przed rozpoczęciem leczenia sekukinumabem. Z kolei w badaniach dotyczących komparatorów, w większości badań stosowanie leków z tej grupy stanowiło kryterium wykluczenia. Niemniej w opinii analityków przeprowadzenie porównania pośredniego było uzasadnione. Należy jednak zwrócić uwagę, że wnioskowanie na podstawie porównania pośredniego związane jest z niepewnością.

Wyniki w AKL zostały, w zależności od dostępności danych, przedstawione w krótszym i dłuższym horyzoncie czasowym. W opinii analityków bardziej zasadnym było przedstawienie wyników w krótszym horyzoncie czasowym. Krótszy horyzont był czasowo bardziej zbliżony do określonych w ChPL okresów czasu, po których należy w przypadku braku skuteczności leczenia odstawić przerwanie leczenia. Powyższe wnioskowanie zostało uwzględnione także w raporcie NICE 2016 oceniającym stosowanie SEK w leczeniu ZZSK u osób dorosłych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie konwencjonalne. W związku z powyższym w niniejszej AWA przedstawione zostały wyniki dla krótszego horyzontu czasowego.

Na podstawie AKL można stwierdzić, że SEK jest istotnie statystycznie bardziej skuteczny niż PLC oraz równie skuteczny co iTNF w zakresie analizowanych punktów końcowych związanych z przebiegiem choroby.

W analizie skuteczności jedynym porównaniem pośrednim, w którym wykazano istotną statystycznie mniejszą skuteczność względem komparatora było porównanie SEK vs ADA w zakresie szansy uzyskania zmiany aktywności choroby w skali ASDAS. Dodatkowo, w dłuższym, 24-tygodniowym horyzoncie czasowym, dla porównania SEK vs ADA wykazano statystycznie mniejszą skuteczność SEK w porównaniu do ADA w zakresie oceny aktywności choroby przez pacjenta. W zakresie pozostałych punktów końcowych, wyniki porównania pośredniego do komparatorów wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy technologią wnioskowaną a inhibitorami TNF alfa.

Analiza bezpieczeństwa wykazała, że zarówno w grupie SEK, jak i komparatorów zaobserwowano istotnie statystycznie większą szansę wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem niż w grupie PLC. Dla większości porównań pośrednich szansa wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem w grupie SEK była niższa niż w grupie komparatorów, chociaż różnica ta nie była istotna statystycznie. Jedynie dla porównania SEK vs ADA szansa wystąpienia zdarzeń niepożądanych była istotnie statystycznie mniejsza w grupie SEK.

Również w dodatkowym porównaniu pośrednim SEK z komparatorami w populacji osób wcześniej nieleczonych inhibitorami TNF-alfa (populacji *naïve*) nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy technologią wnioskowaną a komparatorami w zakresie analizowanych punktów końcowych, chociaż w większości analizowanych punktów końcowych (za wyjątkiem ASAS 40) wyniki uzyskane w populacji *naïve* były wyższe niż w populacji ogólnej. Może to wskazywać na większą skuteczność wnioskowanego leku u pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa niż łącznie u osób z populacji *naïve* i osób po niepowodzeniu leczenia iTNF. Jednocześnie rekomendacje NICE 2017 i ASAS/EULAR 2016 wskazujące, że terapia sekukinumabem jest wskazana jeżeli skutku nie przyniesie leczenie inhibitorami TNF-alfa.

Wnioskodawca włączył do przeglądu także 1 przegląd systematyczny Blair 2017 podsumowujący skuteczność, farmakokinetykę oraz farmakodynamikę sekukinumabu w populacji chorych na ZZSK. Do przeglądu włączono

trzy badania RCT 3 fazy: MEASURE 1, MEASURE 2 i MEASURE 3. W badaniach MEASURE 1 i 3 również porównywano SEK vs PLC – w badaniu MEASURE 1 stosowano SEK w dawce 75 mg a w badaniu MEASURE 3 w dawce 300 mg. Dawki te są niezgodne z dawką zalecaną w ZZSK w ChPL preparatu Cosentyx, w związku z czym wnioskodawca nie przedstawił ich wyników. Z kolei wyniki badania MEASURE 2 zostały przedstawione w niniejszej analizie oraz AKL wnioskodawcy. Zdaniem autorów przeglądu Blair 2017 SEK jest preparatem skutecznym i bezpiecznym do stosowania w ZZSK. Autorzy zwrócili jednak uwagę na brak badań bezpośrednio porównujących SEK z iTNF w ZZSK, których przeprowadzenie pozwoliłoby jednoznacznie porównać te preparaty.

Na podstawie danych z badania MEASURE 2 można wnioskować na temat skuteczności SEK jako leku I rzutu w populacji wcześniej nie stosującej TNF (*naïve*), a z niepowodzeniem terapii konwencjonalnej. Na podstawie tego badania można również wnioskować o skuteczności SEK jako leku II rzutu, tj. w populacji pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii inhibitorem TNF. Badanie MEASURE 2 nie dostarcza jednak dowodów na skuteczność stosowania SEK po niepowodzeniu więcej niż jednego inhibitora TNF, tj. jako 3 i kolejne linie leczenia, podczas gdy wnioskowanym program lekowy obejmuje również taką grupę chorych.

ZZSK jest chorobą przewlekłą, której leczenie jest wieloletnie. Pacjenci mogą być kilkakrotnie włączani do analizowanego programu lekowego w przypadku nawrotu objawów choroby. W kontekście długoterminowego leczenia istotna wydaje się niska immunogenność sekukinumabu. Zgodnie z informacją zawartą w ChPL w badaniach klinicznych dotyczących łuszczycy plackowatej, łuszczycowego zapalenia stawów i ZZSK mniej niż 1% pacjentów leczonych preparatem Cosentyx wytworzyło przeciwciała przeciwko SEK po okresie do 52 tygodni leczenia. Około połowę przeciwciał przeciwko lekowi wytworzonych podczas leczenia stanowiły przeciwciała neutralizujące, jednak zgodnie z ChPL nie wiązało się to z utratą skuteczności lub zmianami farmakokinetycznymi. Niska immunogenność może być istotna w przypadku konieczności ponownej kwalifikacji do leczenia SEK po nawrocie objawów choroby. Można zatem zakładać, że przy ponownym włączeniu pacjenta do programu jego odpowiedź na leczenie będzie porównywalna z wcześniejszą.

## 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 stosowania produktu leczniczego Cosentyx (sekukinumab) w leczeniu aktywnej postaci zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa u osób dorosłych, u których odpowiedź na leczenie konwencjonalne była niewystarczająca.

##### Technika analityczna

Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA) dla porównania z inhibitorami TNF-alfa (iTNF) oraz analizę użyteczności kosztów (CUA) dla porównania z placebo (stosowanym u niewielkiego odsetka pacjentów po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa). W związku z faktem, że inhibitory TNF-alfa są podstawowym komparatorem dla wnioskowanej technologii poniżej przedstawiono wyniki CMA jako wyniki analizy podstawowej dla wnioskowanego wskazania.

##### Porównywane interwencje

Wnioskowany produkt leczniczy, tj. Cosentyx porównano z inhibitorami TNF-alfa (adalimumabem, etanerceptem, golimumabem, infliksymabem, certolizumabem pegol) oraz z placebo.

##### Perspektywa

Uwzględniono wyłącznie perspektywę płatnika publicznego (NFZ), ponieważ w przypadku wnioskowanej technologii nie dochodzi do współpłacenia ze strony pacjentów.

##### Horyzont czasowy

Przyjęto 80-tygodniowy horyzont czasowy<sup>1</sup>.

##### Dyskontowanie

Koszty 5%, efekty zdrowotne 3,5%.

##### Model

Model obejmuje 20 czterotygodniowych cykli. Modelowanie zaczyna się, kiedy pacjenci z aktywną chorobą rozpoczynają leczenie w programie (1. cykl). Po 120 dniach (w 5. cyklu) lub po 90 dniach (w 4. cyklu) w przypadku komparatorów następuje pierwsza ocena odpowiedzi na leczenie. U pacjentów może nastąpić:

- Brak odpowiedzi na leczenie – są wtedy wyłączani z programu,
- Częściowa odpowiedź na leczenie (oceniana zgodnie z pierwszą częścią definicji „adekwatnej odpowiedzi na leczenie” z wnioskowanego programu lekowego jako zmniejszenie wartości BASDAI  $\geq 50\%$  lub  $\geq 2$  jednostki albo zmniejszenie wartości ASDAS o 50% lub  $\geq 1,1$  jednostki w stosunku do wartości sprzed leczenia),
- Niska aktywność choroby (oceniana zgodnie z drugą częścią definicji jako uzyskanie niskiej aktywności choroby mierzonej wartością BASDAI  $< 3$  albo ASDAS  $< 1,3$ ).

W trakcie II wizyty monitorującej, a więc po 210 dniach w przypadku SEK i po 180 dniach w przypadku komparatorów następuje kolejna ocena odpowiedzi na leczenie. U wszystkich pacjentów powinna w tym momencie wystąpić niska aktywność choroby zgodnie z drugą częścią definicji adekwatnej odpowiedzi na leczenie, aby kontynuowali leczenie. W przeciwnym wypadku pacjenci są wyłączani z programu.

<sup>1</sup> W modelu uwzględniono 20 czterotygodniowych cykli, co daje łącznie horyzont 80 tygodni, a nie 72, jak deklaruje wnioskodawca.

Zgodnie z kryteriami wnioskowanego programu lekowego pacjenci są wyłączeni z programu w dwóch przypadkach. Po pierwsze, jeśli niska aktywność choroby utrzyma się u nich 11-15 miesięcy. Drugim powodem wyłączenia pacjentów z programu lekowego jest maksymalny czas stosowania danej substancji czynnej w programie wynoszący 18 miesięcy. Zatem pacjenci, u których stwierdzono niską aktywność choroby podczas pierwszej wizyty monitorującej zostaną wyłączeni z programu po ok. 15 miesiącach leczenia (w 21. cyklu w przypadku SEK i w 20. cyklu w przypadku komparatorów) natomiast pacjenci, u których zaobserwowano niską aktywność dopiero podczas II wizyty monitorującej zostaną wykluczeni z programu w 20. cyklu ze względu na maksymalny czas pozostawania w programie (18 miesięcy).

Pacjenci wyłączeni z programu nie generują kosztów. Model nie obejmuje pacjentów, u których nastąpi nawrót choroby po remisji. Model uwzględnia jednak możliwość przerwania leczenia z innych powodów i śmierci w dowolnym momencie trwania programu.

## 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

### Skuteczność kliniczna

W analizie uwzględniono takie same wartości parametrów skuteczności klinicznej, jak w przypadku komparatorów – inhibitorów TNF-alfa. Uwzględniono następujące parametry kliniczne:

- prawdopodobieństwo przerwania leczenia z powodu braku adekwatnej odpowiedzi na leczenie w 16. (sekukinumab) lub 12. (komparatory) tygodniu od rozpoczęcia terapii – na podstawie odpowiedzi ekspertów (średnia) – 12,25%;
- prawdopodobieństwo przerwania leczenia z powodu nieuzyskania niskiej aktywności choroby po 7 (sekukinumab) lub 6 (komparatory) miesiącach od rozpoczęcia terapii – na podstawie odsetka pacjentów z niską aktywnością ZZSK wśród pacjentów z odpowiedzią po 24 tyg., z badań klinicznych – 96,90%;
- prawdopodobieństwo przerwania leczenia z powodu uzyskania niskiej aktywności choroby trwającej nieprzerwanie przez 15 miesięcy – na podstawie odsetka pacjentów z niską aktywnością ZZSK wśród pacjentów z odpowiedzią po 12 tyg., z badań klinicznych (przyjęto, że żaden pacjent nie utraci odpowiedzi) – 76,96%;
- prawdopodobieństwo przerwania leczenia z innych przyczyn – na podstawie publikacji - 15%;
- prawdopodobieństwo zgonu – na podstawie danych GUS za 2015 r. (skorygowanych o rozkład płci w populacji pacjentów z ZZSK oraz współczynnik 1,5, który wynika ze zwiększonego prawdopodobieństwa zgonu w populacji chorych z ZZSK w porównaniu do populacji ogólnej) – wartość zależna od wieku.

### Uwzględnione koszty

Uwzględniono wyłącznie koszty bezpośrednio medyczne.

#### Koszty substancji czynnej

Cena sekukinumabu została przyjęta na podstawie wniosku refundacyjnego.

Koszt inhibitorów TNF-alfa oszacowano na podstawie danych z komunikatów DGL dotyczących wartości wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii (za styczeń 2017). Wyjątek stanowi etanercept, którego koszt oszacowano na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 26 kwietnia 2017 roku w sprawie wykazu leków refundowanych (ze względu na fakt iż cena ta jest niższa niż obliczona na podstawie komunikatu DGL z powodu objęcia refundacją w czerwcu 2016 roku leków biorównoważnych w stosunku do leku Enbrel, tj. dwóch reprezentacji leku Benepali).

Udział poszczególnych inhibitorów TNF-alfa w rynku oszacowano na podstawie komunikatu DGL za okres styczeń-czerwiec 2016. Jedynie dla certolizumabu (dla którego nie było dostępnych danych sprzedażowych) oszacowano udziały w rynku na podstawie historycznych udziałów golimumabu (za okres marzec-grudzień 2014) zakładając tym samym, że dynamika wejścia na rynek certolizumabu będzie taka sama, jak w przypadku golimumabu.

Zużycie inhibitorów TNF-alfa szacowano w oparciu o schemat dawkowania zawarty w ChPL dla poszczególnych substancji oraz w programie lekowym, tj:

- adalimumab 40 mg co 2 tygodnie;

- certolizumab pegol 400 mg w tygodniach 0., 2., i 4. oraz 200 mg co 2 tyg w dalszym okresie;
- 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).

#### Koszty monitorowania

Przyjęto, że monitorowanie będzie odbywać się co 12 tygodni (z wyjątkiem pierwszej wizyty monitorującej dla sekukinumabu po 16 tygodniach). Koszty oparto na wycenie procedury NFZ dla programu lekowego leczenia pacjentów z ZZSK (kod 5.08.08.0000045) z katalogu ryczałtów dla diagnostyki programów lekowych. Koszt procedury wynosi 14,4 punktu rozliczeniowego i jest jednakowy dla wszystkich substancji uwzględnionych w CMA.

#### Koszty kwalifikacji do programu lekowego

Założono, że w modelu kwalifikacja do programu lekowego odbywa się jeden raz. Koszty oparto na wycenie procedury NFZ dla programu lekowego leczenia pacjentów z ZZSK (kod 5.08.08.0000006) z katalogu świadczeń i zakresów – leczenie szpitalne – programy zdrowotne (lekowe). Koszt procedury wynosi 6,25 punktu rozliczeniowego i jest jednakowy dla wszystkich substancji uwzględnionych w CMA.

#### Koszty podania

Założono, że pierwsze podanie sekukinumabu, adalimumabu, etanerceptu, golimumabu i certolizumabu następuje w warunkach ambulatoryjnych (kod procedury 5.08.07.0000004, wyceniona na 2 punkty rozliczeniowe), a kolejne są realizowane samodzielnie przez pacjenta (brak kosztów).

W przypadku podawanego dożylnie infliksymabu przyjęto, że każde podanie następuje w trybie hospitalizacji jednodniowej (kod świadczenia 5.08.07.0000003), wycenione na 9 punktów rozliczeniowych.

#### **Użyteczności stanów zdrowia**

Na podstawie programu lekowego dotyczącego ZZSK przyjęto następujące wartości użyteczności stanów zdrowia:

- aktywna postać choroby (BASDAI  $\geq 4$ ) – 0,55
- niska aktywność choroby (BASDAI  $< 3$ ) – 0,80
- adekwatna odpowiedź na leczenie (BASDAI 3-3,99) – 0,70

Użyteczności stanu zgonu przypisano wartość 0.

## 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

### 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 31. Wyniki analizy podstawowej – CMA – koszty terapii.

substancja	Koszt leczenia [zł]		SEK vs. Komparator	
	Z RSS	BEZ RSS	Z RSS	BEZ RSS
sekukinumab			-	-
adalimumab	63 660			
etanercept	49 017			
infiksymbab	43 346			
golimumab	50 993			
certozlizumab pegol	17 921			
Mix*	53 210			

\*koszt leczenia MIX został obliczony jako iloraz kosztu poszczególnych terapii inhibitorami TNF i ich udziału w rynku w okresie styczeń-czerwiec 2016.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy w wariacie uwzględniającym zaproponowany RSS stosowanie sekukinumabu jest tańsze od stosowania ADA, ETA, INF, GOL oraz MIX natomiast jest droższe od stosowania

CER. W wariantcie bez uwzględnienia zaproponowanego RSS stosowanie sekukinumabu jest tańsze od stosowania ADA, ETA, GOL i MIX natomiast jest droższe od stosowania INF i CER.

### 5.2.2. Wyniki analizy progowej

Tabela 32. Wyniki analizy progowej

SEK vs.	Progowa CZN [zł]
adalimumab	6 316,97
etanercept	4 813,16
infliksymb	4 230,72
golimumab	5 016,07
certolizumab	1 619,62
mix	5 243,76

W związku z wynikami AKL, które dowodzą, że skuteczność SEK jest podobna do skuteczności iTNF w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

Wartość ceny zbytu netto produktu leczniczego Cosentyx, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania (certolizumab) wynosi 1 619,62 zł. Koszt ten jest niższy niż wnioskowana cena zbytu netto zarówno w wariantcie z RSS jak i bez RSS.

### 5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości testowano wpływ następujących zmiennych na wyniki analizy:

- Przyjęto wszystkie parametry dotyczące skuteczności klinicznej na podstawie badań klinicznych, tj. przyjęto prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie w wysokości 54,25% (wariant 1);
- Przyjęto stopy dyskontowe wynoszące 0% dla kosztów i dla efektów zdrowotnych (wariant 2).

Przyjęcie alternatywnych parametrów w modelu nie zmienia wniosku z uwzględnieniem RSS. Jedynie w wariantcie 1. bez uwzględnienia RSS wyniki wskazują, że stosowanie sekukinumabu jest droższe od stosowania większości komparatorów za wyjątkiem adalimumabu.

Dodatkowo przeprowadzono 1 000 symulacji Monte Carlo w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości. W ramach symulacji testowano parametry dotyczące skuteczności, tj. odsetek pacjentów z niską aktywnością ZZSK po 12 i 24 tygodniach.

Koszt całkowity dla poszczególnych iTNF oraz dla SEK zawierał się w zakresie od -8% do +7% w stosunku do kosztu wyznaczonego w ramach analizy podstawowej.

## 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 33. 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	W ramach AE rozważana jest grupa pacjentów, którzy przy obecnych zapisach programu mogą stosować iTNF, a dodatkowo grupa pacjentów, którzy z powodu niepowodzenia terapii iTNF zostaliby wyłączeni z programu.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	-



Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK/NIE	Przeprowadzono CUA dla porównania z placebo. Podstawową technikę analityczną stanowi natomiast analiza minimalizacji kosztów dla porównania z iTNF.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	W analizie zaimplementowano większość danych dotyczących skuteczności na podstawie AKL. Jedynie prawdopodobieństwo adekwatnej odpowiedzi na leczenie w 12/16 tygodniu przyjęto na podstawie ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów. Przyjęto takie same parametry dotyczące skuteczności dla SEK oraz dla iTNF.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Należy mieć jednak na uwadze fakt, że zgodnie z zapisami wnioskowanego PL istnieje prawdopodobieństwo, że w rzeczywistej praktyce klinicznej pacjenci będą dłużej leczeni niż to wynika parametrów uwzględnionych w modelu. Uwagi do PL przedstawiono w rozdz. 8 AWA.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	?	Nie opisano metodologii użytej do wyznaczenia użyteczności poszczególnych stanów zdrowia. Stanowi to przede wszystkim ograniczenie CUA, ponieważ w ramach CMA przyjęto takie same użyteczności dla wszystkich analizowanych substancji.
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono analizy wrażliwości – jednokierunkową, dwukierunkową i probabilistyczną.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie

### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów dla porównania terapii sekukinumabem z terapią inhibitorami TNF-alfa, oraz analizę kosztów-użyteczności dla porównania terapii sekukinumabem z placebo. W związku z faktem, że placebo jest komparatorem wyłącznie w przypadku pacjentów, którzy przy aktualnych zapisach programu lekowego byłiby z niego wyłączeni po niepowodzeniu leczenia dwoma inhibitorami TNF (lub trzema w przypadku gdy przyczyną odstawienia jednego z nich była nadwrażliwość) i dotyczy niewielkiego odsetka pacjentów, podstawową techniką analityczną jest CMA. Wybór komparatorów jest zgodny z wytycznymi HTA i opisem programu lekowego dotyczącego leczenia ZZSK. Również wybór technik analitycznych dokonany przez wnioskodawcę jest odpowiedni.

Zgodnie z opisem wnioskodawcy w modelu przyjęto 72-tygodniowy horyzont czasowy. Jednocześnie model wykorzystany w CMA składa się z 20 cykli czterotygodniowych, co w sumie wynosi około 80 tygodni. Wybrany przez wnioskodawcę horyzont czasowy odzwierciedla kryteria wyłączenia z wnioskowanego programu lekowego z powodu maksymalnego czasu leczenia jedną substancją (18 miesięcy) oraz maksymalnego utrzymywania się niskiej aktywności choroby (11-15 miesięcy). Należy mieć jednak na uwadze, że we wnioskowanym programie lekowym zawarto liczne zapisy (omówione w rozdziale 8 AWA), które mogą spowodować, że w rzeczywistej praktyce klinicznej pacjenci będą leczeni dłużej niż to wynika z przytoczonych powyżej ograniczeń. Jednocześnie nie jest możliwe oszacowanie, jak długo pacjenci będą leczeni w rzeczywistej praktyce klinicznej, zatem założenia wnioskodawcy dotyczące długości leczenia w modelu i horyzontu analizy oceniono jako zasadne.

W ramach analizy wrażliwości testowano alternatywne parametry dotyczące prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie w 12/16 tygodniu leczenia oraz stóp dyskontowych. Zastosowanie alternatywnych parametrów nie zmieniło wnioskowania z analizy za wyjątkiem wariantu z uwzględnieniem prawdopodobieństwa odpowiedzi na leczenie w 12/16 tygodniu na podstawie badań klinicznych bez uwzględnienia wnioskowanego RSS. W ramach analizy wrażliwości nie testowano innych parametrów dotyczących skuteczności wnioskowanego leku. W szczególności nie testowano górnych i dolnych granic przedziałów ufności dla parametrów skuteczności. Jednocześnie w związku z faktem, że podstawową techniką analityczną dla rozpatrywanego problemu

decyzyjnego jest CMA przyjęto takie same parametry dotyczące skuteczności dla sekukinumabu jak dla inhibitorów TNF alfa. Powyższe nie stanowi zatem poważnego ograniczenia analizy.

W ramach uzupełnienia analiz HTA względem wymagań minimalnych przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości randomizując wartości parametrów wejściowych z rozkładu wokół średniej. Jednocześnie w modelu nie przedstawiono przeprowadzonych obliczeń probabilistycznej analizy wrażliwości, a podano wyłącznie jej wyniki. Tym samym nie jest możliwa ocena poprawności przedstawionych oszacowań, a wnioskowanie jest ograniczone.

Wnioskodawca przeprowadził analizę progową w związku z zachodzącymi okolicznościami art. 13 ustawy o refundacji. W opinii Agencji cena progowa leku Cosentyx nie została wyznaczona prawidłowo, ponieważ wnioskodawca przedstawił jako cenę progową cenę zbytu netto sekukinumabu, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania mieszanki komparatorów (obliczonej jako koszt stosowania poszczególnych inhibitorów TNF ważony ich udziałami w rynku). W niniejszej AWA przedstawiono progową cenę zbytu netto leku Cosentyx w porównaniu do kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania, a więc do certolizumabu pegol.

### 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Wnioskodawca podaje, że dane wejściowe dotyczące kosztów substancji czynnych pozyskał z wniosku refundacyjnego (dla sekukinumabu) oraz z Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych lub komunikatów DGL za styczeń 2017 dla komparatorów, w zależności od tego, która cena była niższa. W konsekwencji przyjęto dane na temat cen z Obwieszczenia MZ dla etanerceptu oraz z komunikatu DLG dla pozostałych inhibitorów TNF-alfa. Założenie na temat przyjęcia rzeczywistych danych kosztowych dla komparatorów należy uznać za poprawne, jednak ograniczenie analizy stanowi fakt, że ceny uwzględnione przez wnioskodawcę nie zgadzają się z cenami zawartymi w ww. komunikacie DGL. W konsekwencji konieczne było przeprowadzenie obliczeń własnych przez Agencję (przedstawionych w rozdziale 5.3.4 AWA), które uwzględniają rzeczywiste dane kosztowe pochodzące z komunikatu DGL za styczeń 2017.

Wnioskodawca w analizie uwzględnił takie same wartości parametrów skuteczności klinicznej dla interwencji, jak i komparatorów – inhibitorów TNF-alfa, powołując się na brak wykazanych, w przeprowadzonej analizie klinicznej, różnic w skuteczności i bezpieczeństwie pomiędzy terapiami (za wyjątkiem terminu pierwszej wizyty monitorującej dla sekukinumabu vs. inhibitory TNF-alfa). Koszty monitorowania, kwalifikacji do programu oraz podania leków obliczono na podstawie odpowiednich procedur z Zarządzenia Prezesa NFZ. Wątpliwość analityków budzi jedynie fakt, że dla sekukinumabu, adalimumabu, etanerceptu, golimumabu i certolizumabu uwzględniono jedynie koszt pierwszego podania leków. Nawet jeżeli pacjent może samodzielnie przyjmować kolejne dawki leków, to należy w modelu uwzględnić koszt wizyty ambulatoryjnej, na której lekarz przepisze pacjentowi lek do samodzielnego podania. W ramach obliczeń własnych uwzględniono dodatkowy koszt wizyt ambulatoryjnych przy założeniu, że odbywają się one w tym samym momencie, co wizyty monitorujące.

Dane dotyczące skuteczności klinicznej zostały określone na podstawie badań klinicznych oraz ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów. Parametry skuteczności na podstawie badań klinicznych zostały wyznaczone w oparciu o skalę BASDAI i są zgodne z zapisami wnioskowanego programu lekowego. Jedynie prawdopodobieństwo przerwania leczenia z powodu braku adekwatnej odpowiedzi na leczenie w 16 (SEK) lub 12 tygodniu (iTNF) wnioskodawca przyjął na podstawie opinii ekspertów. Wnioskodawca argumentuje taki wybór powołując się na opinie ekspertów klinicznych, zgodnie z którymi faktyczny przebieg leczenia w Polsce z powodu zapisów programu lekowego jest inny niż to wynika z badań klinicznych. Jako przykład podaje różnice w odsetku pacjentów wykluczanych z programu lekowego, który według Protokołów z Posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych jest bardzo mały, a przyjmując parametry na podstawie badania klinicznego po roku w programie pozostaje około 1% leczonych. Podejście takie wydaje się zasadne i konserwatywne.

### 5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

W ramach walidacji wewnętrznej wnioskodawca przeprowadził następujące testy modelu:

- wszystkie koszty jednostkowe przyrównano do zera, w celu sprawdzenia czy całkowite koszty będą zerowe;
- przyjęto zerową częstość występowania poszczególnych zdarzeń w porównywanych grupach, w celu sprawdzenia czy całkowite koszty będą zerowe;
- wartości użyteczności przyrównano do zera, aby sprawdzić czy oszacowane QALY będzie zerowe.

W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu.

Wnioskodawca nie przeprowadził walidacji konwergencji, ponieważ w ramach przeglądu systematycznego nie odnaleziono żadnych analiz ekonomicznych spełniających kryteria włączenia.

Wnioskodawca nie przeprowadził również walidacji zewnętrznej. Oszacowano jednak wartości parametrów klinicznych zarówno na podstawie danych z badań klinicznych, jak i na podstawie Protokołów z Posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych a także ankiet przeprowadzonych wśród ekspertów klinicznych co można traktować jako formę walidacji zewnętrznej.

#### 5.3.4. Obliczenia własne Agencji

W ramach obliczeń własnych Agencji w modelu przyjęto wszystkie założenia wnioskodawcy jednocześnie uwzględniając prawidłowe dane kosztowe dla komparatorów pochodzące z komunikatu DGL za styczeń 2017. W konsekwencji wszystkie ceny dla komparatorów wyznaczono na podstawie ww. komunikatu DGL, ponieważ również cena etanerceptu w komunikacie DGL za styczeń 2017 r. jest niższa od ceny z Obwieszczenia MZ z dnia 26 kwietnia 2017r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dodatkowo w ramach obliczeń własnych uwzględniono koszt wizyt ambulatoryjnych (kod procedury 5.08.07.0000004, wyceniona na 2 punkty rozliczeniowe) przy założeniu, że odbywają się w tym samym momencie, co wizyty monitorujące. Koszt wizyt ambulatoryjnych uwzględniono taki sam dla sekukinumabu, adalimumabu, etanerceptu, golimumabu i certolizumabu.

Poniżej przedstawiono wyniki CMA z obliczeń własnych Agencji.

**Tabela 34. Wyniki CMA - obliczenia własne Agencji**

	Z RSS	BEZ RSS	Z RSS	BEZ RSS
	Koszt leczenia		SEK vs.	
SEK			-	-
ADA		51 975		
ETA		47 707		
INF		42 097		
GOL		49 566		
CER		13 826		
MIX		47 542		

Zgodnie z oszacowaniami Agencji w wariantcie uwzględniającym zaproponowany RSS stosowanie sekukinumabu jest tańsze od stosowania ADA, ETA, INF, GOL oraz MIX, natomiast jest droższe od stosowania CER. W wariantcie bez uwzględnienia zaproponowanego RSS stosowanie sekukinumabu jest tańsze od stosowania ADA i GOL, natomiast jest droższe od stosowania ETA, INF, CER oraz MIX.

Wartość ceny zbytu netto produktu leczniczego Cosentyx, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania (certozlizumab pegol) wynosi 1 169,33 zł. Koszt ten jest niższy niż wnioskowana cena zbytu netto.

#### 5.4. Komentarz Agencji

Podstawową zastosowaną techniką analityczną jest analiza minimalizacji kosztów porównująca terapię sekukinumabem z terapią inhibitorami TNF-alfa. Ponadto wnioskodawca przeprowadził analizę kosztów-żyteczności porównując terapię sekukinumabu z placebo, jednak dotyczy to niewielkiej grupy pacjentów.

Główne ograniczenia analizy dotyczą przyjęcia złych danych kosztowych dla komparatorów. Założenie na temat przyjęcia rzeczywistych danych kosztowych dla komparatorów należy uznać za poprawne, jednak ceny uwzględnione przez wnioskodawcę nie zgadzają się z cenami zawartymi w komunikacie DGL za styczeń 2017 r., na który powołuje się wnioskodawca, w związku z tym wykonano własne obliczenia. Dodatkowo, w ramach obliczeń własnych uwzględniono koszt wizyt ambulatoryjnych odbywających się równolegle do wizyt monitorujących, na których lekarz przepisuje pacjentowi leki (sekukinumab, adalimumab, etanercept, golimumab,

certolizumab) do samodzielnego przyjęcia. Obliczenia własne wskazują, że koszt terapii sekukinumabem jest tańszy od mixu komparatorów ważonego ich udziałami w rynku o około [redacted] zł w wariancie z RSS i droższy o około [redacted] zł w wariancie bez RSS (w CMA wnioskodawcy sekukinumab jest tańszy od mixu terapii zarówno w wariancie z RSS i bez RSS).

Technika CMA stanowiła podstawową technikę analityczną, co Agencja uważa za zasadne, w związku z wynikami AKL, które dowodzą, że skuteczność SEK jest podobna do skuteczności iTNF. W opinii analityków Agencji zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji, zgodnie z którym „urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania”.

W opinii Agencji cena progowa leku Cosentyx nie została wyznaczona prawidłowo, ponieważ wnioskodawca przedstawił jako cenę progową cenę zbytu netto sekukinumabu, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania mieszanki komparatorów. W AWA przedstawiono progową cenę zbytu netto leku Cosentyx w porównaniu do kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania, a więc do certolizumabu pegol. Cena progowa sekukinumabu dla porównania z certolizumabem wynosi 1 619,62 zł zgodnie z obliczeniami wnioskodawcy oraz 1 169,33 zł na podstawie obliczeń własnych Agencji. Cena ta jest niższa niż wnioskowana cena zbytu netto dla leku Cosentyx. Jednocześnie należy zwrócić uwagę na fakt, że na dzień składania wniosku przez Podmiot Odpowiedzialny certolizumab pergol nie znajdował się na liście leków refundowanych w ramach programu dotyczącego ZZSK, jednakże aktualnie stanowi on opcje wśród substancji czynnych stosowanych w ramach przedmiotowego programu (na etapie weryfikacji wymagań minimalnych wnioskodawca uzupełnił analizę ekonomiczną o ten komparator).

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie sekukinumabu jest droższe i skuteczniejsze od placebo. Oszacowany ICUR dla porównania SEK vs PLC wyniósł [redacted] w wariancie z RSS i 217 536 zł/QALY w wariancie bez RSS, przekraczając próg opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji i tym samym powodując, że terapia sekukinumabem nie jest kosztowo-efektywna w porównaniu do placebo. Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości prog<sup>2</sup>, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi 2 897,12 zł. Oszacowana wartość progowa jest niższa od wnioskowanej ceny zbytu netto leku Cosentyx.

---

<sup>2</sup> 130 002 zł/QALY

## 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

Celem analizy jest oszacowanie wpływu na wydatki płatnika publicznego (NFZ) wydania pozytywnej decyzji o refundacji preparatu Cosentyx (sekukinumab) w leczeniu aktywnej postaci zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) u osób dorosłych, u których odpowiedź na leczenie konwencjonalne była niewystarczająca.

##### Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Pominięto przedstawienie wyników analizy z perspektywy pacjenta, ponieważ jest ona tożsama z perspektywą płatnika publicznego.

##### Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym.

##### Kluczowe założenia

Rozpatrywano dwa scenariusze:

- istniejący, w którym nie zmieniają się aktualne zapisy programu lekowego „leczenie inhibitorami TNF alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M45)”, tj. wnioskowana technologia nie jest refundowana w ocenianym wskazaniu z budżetu płatnika publicznego;
- nowy, w którym preparat Cosentyx finansowany jest ze środków publicznych jako kolejna opcja terapeutyczna w ramach programu lekowego „Leczenie ciężkiej, aktywnej postaci zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M45)” przy niezmienionych zapisach programu dotyczących inhibitorów TNF alfa.

Założono, że wzrost sprzedaży sekukinumabu będzie odbywał się kosztem innych leków (inhibitorów TNF-alfa) stosowanych w ramach programu lekowego „Leczenie ciężkiej, aktywnej postaci zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M45)”. Ze względu na fakt, że iTNF są refundowane w ramach kilku różnych programów lekowych w analizie wnioskodawcy wykorzystano dane dotyczące udziału poszczególnych inhibitorów TNF-alfa w programie lekowym leczenia ZZSK na podstawie danych NFZ z 2015 roku przedstawionych w AWA dla leku Cimzia (2016).

Przyjęto że, sekukinumab w pierwszych dwóch latach refundacji będzie zdobywał rynek inhibitorów TNF-alfa analogicznie do golimumabu, który został wprowadzony na listę leków refundowanych w marcu 2014 r., a tym samym analogicznie do certolizumabu (wprowadzonego do refundacji we wnioskowanym wskazaniu 1.01.2017). Jedynie udział infliksymabu jest stały, ze względu na istnienie pewnej specyficznej grupy pacjentów ze wskazaniem do dożylnego podawania iTNF.

Poniżej przedstawiono oszacowane przez wnioskodawcę udziały w rynku poszczególnych substancji czynnych.

**Tabela 35. Prognoza udziałów rynkowych poszczególnych inhibitorów TNF-alfa w ramach programu lekowego dotyczącego ZZSK.**

Lek	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy		Różnica	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
adalimumab	39,15%	35,92%	33,88%	29,47%	-5,27%	-6,45%
etanercept	36,51%	33,50%	31,60%	27,49%	-4,91%	-6,01%
golimumab	13,74%	15,18%	14,32%	14,70%	0,58%	-0,48%

Lek	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy		Różnica	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
infliksymab	5,23%	5,23%	5,23%	5,23%	0,00%	0,00%
certolizumab	5,38%	10,18%	9,60%	12,93%	4,22%	2,75%
sekukinumab	0%	0%	5,38%	10,18%	5,38%	10,18%
suma	100%	100%	100%	100%	-	-

Oprócz wariantu podstawowego analizy przeprowadzono analizę wrażliwości, w której obliczono wyniki dla scenariusza minimalnego i maksymalnego, w zależności od rozmiaru populacji i rocznego przyrostu udziałów golimumabu.

### 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

#### Populacja

Z opublikowanych danych Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego (PTR) wynika, że w listopadzie 2013 roku z powodu zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) leczono 1261 osób. Na podstawie danych z Protokołów z Posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych wyznaczono miesięczny przyrost pacjentów leczonych w programie (17,1 pacjenta). Na tej podstawie obliczono, że populacja docelowa wyniesie odpowiednio 2212 i 2418 pacjentów w pierwszym i drugim roku analizy (lata 2018-2019).

Dodatkowo, w scenariuszu nowym przyjęto wzrost populacji docelowej o pacjentów, którzy przy aktualnych zapisach programu lekowego byłiby wykluczeni z udziału w programie po niepowodzeniu terapii iTNF. Na podstawie danych z Protokołów z Posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych obliczono, że będzie to około 7 osób w pierwszym roku analizy i 21 osób w drugim roku. Zatem populacja docelowa w scenariuszu nowym została oszacowana na 2220 pacjentów w pierwszym roku analizy i 2439 pacjentów w drugim roku analizy.

#### Koszty

W AWB uwzględniono kategorie kosztowe analogicznie jak w analizie ekonomicznej, a więc:

- Koszty substancji czynnych;
- Koszty monitorowania;
- Koszty podania leku;
- Koszty włączenia do programu.

Ostatecznie w AWB do obliczeń przyjęto średni koszt pełnej rocznej terapii pacjenta poszczególnymi substancjami czynnymi obliczony na podstawie wyników analizy minimalizacji kosztów przeprowadzonej w ramach analizy ekonomicznej.

## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 36. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	2220	2439
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0	0
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	126	267

Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy NFZ wskazują, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji terapii sekukinumabem w wariantcie z RSS w pierwszym roku wydatki zmniejszą się o ok. ██████████, a w drugim o ok. ██████████, natomiast w wariantcie bez RSS wydatki wzrosną o ok. 41 tys. zł w pierwszym roku i ok. 717 tys. zł w drugim roku.

Tabela 37. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów	z RSS		bez RSS	
	I rok	II rok	I rok	II rok
<b>Scenariusz istniejący</b>				
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■
Koszty pozostałe*	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■
<b>Scenariusz nowy</b>				
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■
Koszty pozostałe*	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■
<b>Koszty inkrementalne</b>				
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■
Koszty pozostałe*	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	41 433	717 120

\*koszt stosowania inh bitorów TNF-alfa w leczeniu ZZSK (adalimumab, etanercept, golimumab, infliksymab, certolizumab)

### 6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 38. 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	Oszacowania oparto na danych z Protokołów z Posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych oraz Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego, co stanowi wiarygodne źródło danych.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Horyzont czasowy analizy obejmuje 2 lata (okres obowiązywania ewentualnej decyzji refundacyjnej).
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?	?	W AWB przyjęto koszt poszczególnych terapii na podstawie CMA wykonanej w ramach AE, zatem ograniczenia AE dotyczące cen komparatorów i kosztu wizyt ambulatoryjnych mają zastosowanie również do niniejszej AWB. Szczegółowo ograniczenia te omówiono w rozdziale 5 AWA.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Założono przejęcie udziałów przez sekukinumab wszystkich inhibitorów TNF-alfa refundowanych aktualnie w ramach wnioskowanego programu lekowego za wyjątkiem infl ksimumabu ze względu na inną drogę podania.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	Wnioskodawca zweryfikował obliczenia przy pomocy danych ze sprawozdania NFZ za okres styczeń – czerwiec 2016 r. porównując do liczby pacjentów monitorowanych w ramach programu lekowego. Porównując tę liczbę z oszacowaną na podstawie danych z Protokołów z Posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych liczbą osób aktywnie leczonych w ramach ZZSK w czerwcu 2016 r. widać zbieżność. Szacowana wielkość populacji oraz udział w rynku inhibitorów TNF-alfa zostały również porównane przez analityków Agencji z danymi otrzymanymi z NFZ i są zbieżne.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	Zadeklarowana we wniosku refundacyjnym wielkość dostaw sekukinumabu jest zbliżona do zapotrzebowania oszacowanego w ramach AWB.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	-
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	?	Wyjaśniono, że sekukinumab ma być objęty refundacją w ramach nowej grupy limitowej ze względu na odmienny mechanizm działania w stosunku do komparatorów z grupy inhibitorów TNF-alfa. Ponadto wszystkie leki refundowane w ramach wnioskowanego programu lekowego należą do oddzielnych grup lekowych. Warto jednak zwrócić uwagę na fakt, że wszystkie leki objęte refundacją we wnioskowanym programie lekowym mają takie samo działanie terapeutyczne, co uzasadniałoby ich włączenie do jednej grupy limitowej.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono analizę wrażliwości przy uwzględnieniu alternatywnych parametrów dotyczących wielkości populacji i udziału golimumabu.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie

### 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Do obliczenia wpływu na budżet płatnika publicznego w AWB wykorzystano oszacowany w AE koszt terapii. Na tej podstawie został wyznaczony średni koszt pacjentoroku terapii, a następnie pomnożony przez liczbę pacjentów stosującą poszczególną substancję czynną refundowaną w ramach programu lekowego leczenia pacjentów z ciężką, aktywną postacią ZZSK. Główne niepewności w modelu dotyczą zatem oszacowania udziałów w rynku, wielkości populacji docelowej oraz kosztów leczenia poszczególnymi substancjami.

Podane przez wnioskodawcę wartości populacji docelowej dotyczą populacji pacjentów tzw. aktywnie leczonych w ramach rozważanego programu lekowego oraz mogących być ponownie włączonych do programu, z powodu nowej opcji terapeutycznej, którą stanowi wnioskowana technologia. Oszacowania oparto na danych z Protokołów z Posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych oraz PTR, co stanowi wiarygodne źródło danych. Trzeba mieć jednak na uwadze fakt, że wprowadzenie nowej opcji terapeutycznej do przedmiotowego programu może spowodować wzrost populacji docelowej, u której sekukinumab mógłby być stosowany ze względu na inny mechanizm działania od pozostałych leków w programie, a którzy są aktualnie nieobjęci leczeniem.

W AWB wykorzystano oszacowany w AE koszt terapii, zatem ograniczenia opisane w AE mają zastosowanie również w AWB. Wnioskodawca podaje, że koszty substancji czynnych obliczane były na podstawie danych pochodzących z komunikatu DGL za styczeń 2017 r., a w przypadku etanerceptu przyjęto cenę z Obwieszczenia MZ. Jednakże jak napisano przez analityków w AE podane ceny przez wnioskodawcę nie zgadzają się z cenami zawartymi w ww. komunikacie DGL, a cena etanerceptu w komunikacie DGL za styczeń 2017 r. jest niższa niż w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2017r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Ponadto wątpliwości Agencji dotyczą nieuwzględnienia kosztów podania, kolejnych dawek sekukinumabu, adalimumabu, etanerceptu, golimumabu i certolizumabu. Nawet jeżeli pacjent może przyjąć ww. leki samodzielnie, w modelu należało uwzględnić koszt wizyty ambulatoryjnej, na której lekarz przepisze pacjentowi leki.

Wnioskodawca w prognozie udziałów rynkowych poszczególnych inhibitorów TNF-alfa i sekukinumabu w ramach programu lekowego ZZSK założył, że sekukinumab będzie zdobywał rynek inhibitorów TNF-alfa analogicznie do golimumabu w pierwszych dwóch latach refundacji w ramach rozważanego programu lekowego. Przyjęto, że w I roku refundacji lek przejmie 5,7% rynku, a w następnym 11,4% kosztem refundowanych inhibitorów TNF-alfa, proporcjonalnie do ich udziałów (za wyjątkiem infliksymabu). Najpóźniej wprowadzonym lekiem na listę leków refundowanych w ramach przedmiotowego programu lekowego jest certolizumab. Wnioskodawca nie mając danych sprzedażowych dla certolizumabu przyjął, że będzie on przejmował udziały w rynku analogicznie do golimumabu. Oszacowane przez wnioskodawcę udziały w rynku poszczególnych substancji czynnych Agencja uważa za zasadne, jednakże nie ma pewności, że kolejna opcja terapeutyczna będzie z taką samą dynamiką przejmowała rynek jak golimumab.



### 6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Analiza wrażliwości uwzględnia zmianę liczebności populacji docelowej oraz udziału golimumabu. W wariancie minimalnym założono, że roczny przyrost udziału golimumabu będzie większy niż w wariancie podstawowym (5,2%) natomiast w wariancie maksymalnym założono, że rynek leków biologicznych nie będzie ulegał zmianie (przyjęto udziały z 2017 roku, a więc przyrost golimumabu i certolizumabu wyniesie 0%).

W zależności od wariantu analizy przyjęto inną liczbę pacjentów włączanych co miesiąc do PL. Przyjęto również inną liczbę pacjentów kończących udział w PL po niepowodzeniu terapii iTNF (którzy w przypadku objęcia sekukinumabu refundacją zostaną ponownie włączeni do programu) – odpowiednio górną i dolną granicę 95% przedziału dla średniej. Dodatkowo przyjęto różne wartości wielkości populacji w przypadku uwzględnienia RSS oraz bez uwzględnienia RSS. W opinii Agencji brakuje uzasadnienia dla przyjęcia odmiennych wielkości populacji w wariantach analizy wrażliwości w zależności od tego czy uwzględniono RSS, szczególnie, że nie dokonano tego w przypadku analizy podstawowej.

W poniższej tabeli przedstawiono dane przyjęte do obliczenia populacji w ramach AWB oraz ostateczną wielkość populacji docelowej w zależności od wariantu analizy.

**Tabela 39. Zestawienie parametrów wykorzystanych do obliczenia populacji w zależności od scenariusza**

	wariant podstawowy	wariant minimalny	wariant maksymalny
Liczba pacjentów włączana co miesiąc do PL	17,1	6,4 w wariancie z RSS (20,1 bez RSS)	20,1 w wariancie z RSS (6,4 bez RSS)
Liczba pacjentów dodatkowo włączonych w pierwszym roku analizy (po niepowodzeniu iTNF)	7	10	5
Liczba pacjentów dodatkowo włączonych w drugim roku analizy (po niepowodzeniu iTNF)	21	29	14
Populacja docelowa w I roku	2220	1625 w wariancie z RSS (2384 bez RSS)	2379 w wariancie z RSS (1620 bez RSS)
Populacja docelowa w II roku	2439	1721 w wariancie z RSS (2643 bez RSS)	2628 w wariancie z RSS (1706 bez RSS)

Wyniki analizy wrażliwości wskazują, że w wariancie minimalnym po podjęciu pozytywnej decyzji dotyczącej refundacji sekukinumabu nastąpi obniżenie wydatków NFZ w wariancie z RSS o ok. ██████████ w pierwszym roku oraz o ██████████ w roku drugim. W wariancie nie uwzględniającym RSS wydatki płatnika publicznego wzrosną o ok. 165 tys. zł w pierwszym roku oraz o 1,11 mln zł w drugim roku.

W wariancie maksymalnym po podjęciu pozytywnej decyzji dotyczącej refundacji sekukinumabu nastąpi obniżenie wydatków NFZ w wariancie z RSS o ok. ██████████ w pierwszym roku oraz o ██████████ w roku drugim. W wariancie nie uwzględniającym RSS nastąpi obniżenie wydatków o ok. 159 tys. zł oraz 141 tys. zł w roku drugim. W tabeli przedstawiono wyniki inkrementalne dla scenariuszy podstawowego, minimalnego oraz maksymalnego.

**Tabela 40. Wyniki analiz – wydatki inkrementalne płatnika publicznego – suma**

Wariant analizy	Perspektywa NFZ (z RSS)		Perspektywa NFZ (bez RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Wariant podstawowy	██████████	██████████	41 433	717 120
Wariant minimalny	██████████	██████████	164 784	1 114 451
Wariant maksymalny	██████████	██████████	-159 220	-141 447

### 6.3.3. Obliczenia własne Agencji

W związku z ograniczeniami opisanymi w AE (nieprawidłowe dane z komunikatu DGL za styczeń 2017 r. oraz nieuwzględnienie kosztu podania kolejnych dawek sekukinumabu, etanerceptu, golimumabu i certolizumabu)

przeprowadzono obliczenia własne na podstawie kosztu terapii oszacowanego przez analityków Agencji w AE. Wyniki obliczeń przedstawiono w tabeli poniżej.

Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy NFZ wskazują, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji terapii sekukinumabem w wariantcie z RSS w pierwszym roku wydatki zmniejszą się o ok. ██████████ zł, a w drugim o ok. ██████████ zł, natomiast w wariantcie bez RSS wydatki wzrosną o ok. 636 tys. zł w pierwszym roku i ok. 1,91 mln zł w drugim roku.

**Tabela 41. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy**

Kategoria kosztów	z RSS		bez RSS	
	I rok	II rok	I rok	II rok
<b>Scenariusz istniejący</b>				
Koszty wnioskowanego leku	█	█	█	█
Koszty pozostałe*	████████	████████	████████	████████
Koszty sumaryczne	████████	████████	████████	████████
<b>Scenariusz nowy</b>				
Koszty wnioskowanego leku	████████	████████	████████	████████
Koszty pozostałe*	████████	████████	████████	████████
Koszty sumaryczne	████████	████████	████████	████████
<b>Koszty inkrementalne</b>				
Koszty wnioskowanego leku	████████	████████	████████	████████
Koszty pozostałe*	████████	████████	████████	████████
Koszty sumaryczne	████████	████████	635 815	1 907 850

\*koszt stosowania inh bitorów TNF-alfa w leczeniu ZZSK (adalimumab, etanercept, golimumab, infliksymab, certolizumab)

## 6.4. Komentarz Agencji

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują, że finansowanie ze środków publicznych terapii preparatem Cosentyx w populacji docelowej spowoduje obniżenie wydatków płatnika publicznego o około ██████████ w pierwszym roku refundacji oraz ██████████ w drugim roku w przypadku uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka, natomiast w przypadku nieuwzględnienia proponowanego RSS pozytywna decyzja refundacyjna będzie skutkowała wzrostem wydatków płatnika o około 41 tys. zł w pierwszym roku i 717 tys. zł w drugim roku refundacji. Z obliczeń własnych Agencji wynika, że w przypadku uwzględnienia zaproponowanego RSS pozytywna decyzja refundacyjna spowoduje mniejsze obniżenie wydatków płatnika publicznego niż w obliczeniach wnioskodawcy (w I roku o około ██████████ zł, w II o około ██████████ zł), natomiast w przypadku nie uwzględnienia RSS wydatki będą wyższe niż w obliczeniach wnioskodawcy (w I roku wydatki wzrosną o około 636 tys. zł, a w drugim o około 1,91 mln zł).

Podane przez wnioskodawcę wartości populacji docelowej dotyczą populacji pacjentów aktywnie leczonych w ramach rozważanego programu lekowego oraz mogących być ponownie włączonych do programu. Jednakże należy mieć na uwadze, że wprowadzenie nowej technologii charakteryzującej się odmiennym mechanizmem działania, od dostępnych w programie inhibitorów TNF-alfa, może spowodować dodatkowe poszerzenie docelowej grupy pacjentów, u której ten lek będzie stosowany w porównaniu do wielkość populacji zaproponowanej przez wnioskodawcę.

Także udział sekukinumabu w rynku stanowi wartość niepewną. Wnioskodawca w prognozie udziałów rynkowych poszczególnych inhibitorów TNF-alfa i sekukinumabu w ramach programu lekowego ZZSK założył, że sekukinumab będzie zdobywał rynek inhibitorów TNF-alfa analogicznie do golimumabu w pierwszych dwóch latach refundacji w ramach rozważanego programu lekowego. Jednakże, analogicznie do populacji, rzeczywisty udział sekukinumabu w rynku może być większy niż oszacowany przez wnioskodawcę, ze względu, że stanowi nową opcję terapeutyczną o odmienny mechanizmie działania od inhibitorów TNF-alfa. Analiza wrażliwości uwzględniła zmianę liczebności populacji docelowej oraz udziału golimumabu. Jednakże ze względu na fakt, że

udział sekukinumabu stanowi wartość niepewną, to na zdaniem Agencji w analizie wrażliwości zasadne było uwzględnienie większej zmienności udziału sekukinumabu w rynku.

Wnioskodawca przedstawił szczegółowe uzasadnienie dla przyjętych założeń, jednak należy zwrócić uwagę, że ograniczenie AWB stanowi fakt, że część założeń przyjęto na podstawie obarczonych niepewnością oszacowań, szczególnie wielkości populacji i udziału sekukinumabu w rynku, a potencjalne zwiększenie populacji pacjentów, którzy mogliby zostać leczeni w programie dotyczącym ZZSK a nie są obecnie aktywnie leczeni, może wygenerować wyższe koszty niż wynikające z obliczeń wnioskodawcy.

## 7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

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

W analizie wpływu na budżet oszacowano, że wprowadzenie finansowania sekukinumabu w analizowanym wskazaniu przyniesie oszczędności w wariantcie podstawowym z RSS a dodatkowe wydatki jedynie w wariantcie bez uwzględnienia RSS (41 433 PLN w 1 roku i 717 120 w perspektywie 2 lat). W wariantcie minimalnym również oszacowano oszczędności w wersji z RSS i wydatki w wersji bez RSS (164 784 PLN w 1 roku i 1 114 451 PLN w 2 roku). W wariantcie maksymalnym zarówno wariant z RSS jak i wariant bez RSS spowodują oszczędności dla płatnika publicznego.

Jako możliwe źródła oszczędności dla budżetu płatnika publicznego, które pozwoliłyby na pokrycie dodatkowych kosztów związanych z objęciem refundacją produktu leczniczego Cosentyx (sekukinumab) w omawianym wskazaniu, wnioskodawca zaproponował rozwiązanie oparte na założeniu redukcji ceny detalicznej leków, środków spożywczych, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych stanowiących podstawy limitów w swoich grupach limitowych (redukcja limitu detalicznego).

W analizie wykorzystano oszczędności wynikające z wprowadzenia odpowiednika dla rytuksymabu. Wybór tego leku wynika z terminu wygaśnięcia praw ochrony patentowej dla tej substancji, w związku z czym wnioskodawca spodziewa się oszczędności od 2017r. Wymieniony lek jest stosowany w programie lekowym i jest refundowany w 100% (kategoria odpłatności dla pacjenta: bezpłatny). W związku z powyższym, wprowadzenie tańszych odpowiedników tego leku spowoduje obniżenie finansowania ze środków publicznych nie powodując jednocześnie żadnych dodatkowych obciążeń dla świadczeniobiorców. W analizie przyjęto założenie, że nowe odpowiedniki będą miały cenę niższą o 25% od obecnego preparatu (zgodnie z art. 13 pkt. 6 ustawy o refundacji, które mówi, że urzędowa cena zbytu pierwszego nowego odpowiednika w grupie limitowej nie może być wyższa niż 75% urzędowej ceny zbytu jedyne go odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu).

W poniższej tabeli przedstawiono szacowane roczne oszczędności refundacji obecnych preparatów i odpowiedników preparatów rytuksymabu przy założeniu 25% redukcji ceny odpowiedników.

Oszacowana przez wnioskodawcę kwota oszczędności wynikających z wprowadzenia do refundacji odpowiedników rytuksymabu wystarcza na pokrycie inkrementalnych wydatków płatnika publicznego wynikających z objęcia refundacją sekukinumabu.

**Tabela 42. Porównanie inkrementalnych kosztów refundacji terapii sekukinumabem i szacowanych oszczędności wynikających z wprowadzenia odpowiedników preparatów rytuksymabu**

	1. rok		2. rok	
	Wariant podstawowy	Wariant minimalny	Wariant podstawowy	Wariant minimalny
<b>Koszty inkrementalne AWB (PLN)</b>	41 433	717 120	164 784	1 114 451
<b>Oszczędności wynikające z wprowadzenia odpowiedników rytuksymabu (PLN)</b>	11 848 462			
<b>Różnica pomiędzy oszczędnościami a kosztami inkrementalnymi (PLN)</b>	-11 807 029	-11 131 342	-11 683 678	-10 734 011

## 8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Wnioskowany program lekowy jest nieznacznie zmodyfikowany w stosunku do aktualnie obowiązującego programu lekowego „leczenie inhibitorami TNF alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10: M45)”. W poniższe tabeli podkreśleniem zaznaczono zapisy, które dodano we wnioskowanym programie lekowym:

**Tabela 43. Zestawienie zmian w zapisach programu lekowego**

Zapisy programu	Uwagi
<p><b>Ocena adekwatnej odpowiedzi na leczenie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>po 3 miesiącach (<math>\pm</math> 14 dni) terapii inhibitorem TNF alfa <u>lub po 4 miesiącach (<math>\pm</math> 14 dni) terapii sekukinumabem</u> zmniejszenie wartości BASDAI <math>\geq</math> 50% lub <math>\geq</math> 2 jednostki albo zmniejszenie wartości ASDAS o 50% lub <math>\geq</math> 1,1 jednostki w stosunku do wartości sprzed leczenia;</li> <li>po 6 miesiącach (<math>\pm</math> 28 dni) terapii inhibitorem TNF alfa <u>lub po 7 miesiącach (<math>\pm</math> 28 dni) terapii sekukinumabem</u> uzyskanie niskiej aktywności choroby mierzonej wartością BASDAI <math>&lt;</math> 3 a bo ASDAS <math>&lt;</math> 1,3</li> </ul>	<p>Zróżnicowano moment oceny odpowiedzi na leczenie w zależności od zastosowanej terapii. Pierwsza ocena odpowiedzi na leczenie sekukinumabem następuje po 4 miesiącach leczenia, co jest zgodne z ChPL dla leku Cosentyx (zgodnie z informacją widniejącą w ChPL odpowiedź na leczenie następuje zazwyczaj po 16 tygodniach i należy rozważyć przerwanie leczenia jeśli po tym okresie czasu odpowiedź na leczenie nie wystąpiła).</p> <p>Druga wizyta monitorująca odbywa się po upływie 3 miesięcy od pierwszej wizyty monitorującej, a więc po 6 miesiącach w przypadku terapii inhibitorami TNF alfa i po 7 miesiącach terapii sekukinumabem.</p>
<p><b>Kryteria i warunki zmiany terapii na inną:</b></p> <p>W ramach programów lekowych dotyczących leczenia ZZSK nie jest możliwe zastosowanie więcej niż <u>czterech leków biologicznych</u>, w tym nie więcej niż dwóch inhibitorów TNF alfa w przypadku ich nieskuteczności oraz więcej niż trzech inhibitorów TNF alfa, jeśli przyczyną odstawienia przynajmniej jednego z nich była nietolerancja lub działania niepożądane.</p>	<p>Dopuszcza się zastosowanie maksymalnie 4 leków biologicznych w ramach wnioskowanego programu lekowego, ze względu na dodanie kolejnej opcji terapeutycznej – sekukinumabu. Liczba możliwych do zastosowania terapii inhibitorami TNF alfa pozostaje niezmienną.</p> <p>W ramach wnioskowanego programu lekowego nie doprecyzowano w jakiej kolejności mogą być zastosowane poszczególne terapie. Oznacza to, że SEK można zastosować jako pierwszą, drugą, trzecią lub czwartą terapię. Nie odnaleziono jednak dowodów na to, czy zastosowanie inhibitorów TNF alfa jest skuteczne u pacjentów leczonych uprzednio sekukinumabem.</p>
<p>Utrzymywanie się przez okres <u>11-15 miesięcy</u> niskiej aktywności choroby wyrażonej wartością BASDAI <math>&lt;</math>3 lub ASDAS <math>&lt;</math>1,3</p>	<p>Zmieniono dolną granicę okresu utrzymywania się niskiej aktywności choroby (w aktualnie obowiązującym programie lekowym okres ten jest zdefiniowany jako 12-15 miesięcy).</p> <p>Zmiana wynika z faktu, że druga wizyta monitorująca w przypadku terapii SEK odbywa się po 7 miesiącach leczenia. Zatem pacjenci leczeni SEK, u których stwierdzono niską aktywność choroby podczas drugiej wizyty monitorującej zostaną wyłączeni z programu po 11 miesiącach utrzymywania się niskiej aktywności choroby (zamiast 15) ze względu na zapis pkt. 6 pp. 2 wnioskowanego PL, zgodnie z którym leczenie daną substancją czynną w ramach programu przy pierwszym podaniu leku biologicznego nie może być dłuższe niż 18 miesięcy.</p>
<p><b>Czas leczenia w programie:</b></p> <p>Lekarz prowadzący może zwrócić się do Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych o wyrażenie zgody na kontynuację leczenia daną substancją czynną w uzasadnionych sytuacjach klinicznych w przypadku nieuzyskania przez chorego niskiej aktywności choroby zgodnie z pkt 3 ppkt 2, szczególnie u pacjentów z wyjściową bardzo dużą aktywnością choroby i/lub występowaniem czynników złej prognozy. Bez zgody Zespołu Koordynacyjnego dalsze leczenie daną substancją czynną w przypadku braku uzyskania niskiej aktywności choroby po 6 miesiącach terapii inhibitorem TNF alfa <u>lub 7 miesiącach terapii sekukinumabem</u> nie jest możliwe.</p>	<p>Zapis zbieżny z zapisem wyznaczającym drugą wizytę monitorującą w przypadku terapii SEK (po 7 miesiącach).</p>

Zapisy programu	Uwagi
<p><b>Monitorowanie leczenia:</b></p> <p>1) Monitorowanie terapii inhibitorem TNF alfa po 90 dniach (<math>\pm</math> 14 dni) i 180 dniach (<math>\pm</math> 28 dni) od pierwszego podania substancji czynnej należy wykonać:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>f) morfologię krwi;</li> <li>g) odczyn Biernackiego (OB);</li> <li>h) stężenie białka C-reaktywnego (CRP);</li> <li>i) stężenie kreatyniny w surowicy;</li> <li>j) AspAT i AIAT</li> </ul> <p>oraz dokonać oceny skuteczności zastosowanej terapii.</p> <p>Jeżeli terapia jest kontynuowana powyższe powtarzać po każdym kolejnych 180 dniach (<math>\pm</math> 28 dni)</p> <p>2) <u>Monitorowanie terapii sekukinumabem - po 120 dniach (<math>\pm</math> 14 dni) i 210 dniach (<math>\pm</math> 28 dni)</u> od pierwszego podania substancji czynnej należy wykonać:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>k) morfologię krwi;</li> <li>l) odczyn Biernackiego (OB);</li> <li>m) stężenie białka C-reaktywnego (CRP);</li> <li>n) stężenie kreatyniny w surowicy;</li> <li>o) AspAT i AIAT</li> </ul> <p>oraz dokonać oceny skuteczności zastosowanej terapii.</p> <p>Jeżeli terapia jest kontynuowana powyższe powtarzać po każdym kolejnych 180 dniach (<math>\pm</math> 28 dni)</p>	<p>Pierwsza wizyta monitorująca w przypadku zastosowania terapii SEK następuje po 120 dniach, a więc po ok. 4 miesiącach leczenia. Kolejna wizyta odbywa się po 210 dniach, a więc po ok. 7 miesiącach leczenia. Termin ten jest zbliżony z kryteriami oceny adekwatnej odpowiedzi na leczenie dla SEK.</p>

Zdaniem prof. Olesińskiej, konsultant wojewódzkiej w dziedzinie reumatologii w ChPL i zaleceniach ASAS/EULAR 2016, wymienia się dwa leki, które nie mają rejestracji lub wystarczającej ilości badań, aby je zalecić w nieradiologicznej postaci spondyloartropatii zapalnej - to infliksymab i inhibitor IL-17. Jednocześnie w punkcie 6. ppkt 6 programu lekowego B.36 istnieje zapis: „pacjenci z sacroiliitis stwierdzonym na podstawie badania rezonansu magnetycznego (MR) bez zmian radiograficznych, u których aktywne zmiany nadal są obecne tylko w MR, którzy zostali zakwalifikowani do programu lekowego B.36. w przeszłości, mogą kontynuować terapię daną substancją czynną tak długo jak leczenie jest skuteczne i dobrze tolerowane”. Zdaniem prof. Olesińskiej warto dodać punkt obejmujący kwestię zmiany leczenia u wyżej wymienionych chorych, którzy przestaną odpowiadać na dotychczasowe leczenie bądź wystąpią u nich działania niepożądane – zmiana leku powinna być w tej grupie możliwa, lecz ze względu na podane przez panią Profesor argumenty, w przypadku zmiany na inny lek z grupy anty TNF alfa – nie zaleca się zmiany na infliksymab, ani na lek z grupy inhibitorów IL-17 (do których należy preparat Cosentyx).

Analitycy zwracają także uwagę na brak danych z badań klinicznych dotyczących stosowania SEK jako kolejnej linii leczenia u osób, po niepowodzeniu terapii więcej niż jednym iTNF oraz brak badań potwierdzających skuteczność iTNF zastosowanych po niepowodzeniu leczenia inhibitorem IL-17.

W opinii analityków warto zwrócić uwagę na niektóre z zapisów PL, które mogą skutkować niepewnością w szacowaniu populacji pacjentów do niego włączonych. Do zapisów tych należą np:

- Punkt 1 ppkt. 4: „W przypadkach, w których pacjentowi grozi kalectwo lub zagrożone jest jego życie, decyzją Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, pacjent może być zakwalifikowany do leczenia biologicznego w przypadku niespełnienia części kryteriów opisanych w programie, jeśli leczenie jest zgodne z aktualnie obowiązującymi rekomendacjami oraz wiedzą medyczną”.
- Punkt 6 ppkt. 3: „W przypadku czasowej przerwy w leczeniu daną substancją czynną dłuższej niż miesiąc z przyczyn uzasadnionych klinicznie, czas leczenia i schemat monitorowania ulega wydłużeniu o okres przerwy w podawaniu leku.”
- Punkt 6 ppkt. 4: „Jeśli u chorego zaprzestano podawania leku z powodu uzyskania niskiej aktywności choroby i doszło u niego do nawrotu aktywnej choroby w okresie poniżej 12 tygodni, wtedy decyzja o długości leczenia, dawkowaniu i częstotliwości podawania leku biologicznego po nawrocie i ponownym uzyskaniu niskiej aktywności choroby, należy do lekarza prowadzącego.”
- Punkt 6 ppkt. 5: „Lekarz prowadzący może zwrócić się do Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych o wyrażenie zgody na kontynuację leczenia daną substancją

czynną w uzasadnionych sytuacjach klinicznych w przypadku niezyskania przez chorego niskiej aktywności choroby zgodnie z pkt 3 ppkt 2, szczególnie u pacjentów z wyjściową bardzo dużą aktywnością choroby i/lub występowaniem czynników złej prognozy. Bez zgody Zespołu Koordynacyjnego dalsze leczenie daną substancją czynną w przypadku braku uzyskania niskiej aktywności choroby po 6 miesiącach terapii inhibitorem TNF-alfa lub 7 miesiącach terapii sekukinumabem nie jest możliwe.”

Jednocześnie

[redacted] zwraca uwagę, że u chorych z bardzo aktywną postacią ZZSK czas leczenia 18 miesięcy może być za krótki. Zdaniem pani Profesor w uzasadnionych przypadkach po uzyskaniu zgody Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych powinno się stosować terapię lekiem biologicznym dłużej w celu uzyskania trwałej remisji lub niskiej aktywności choroby. Treść wnioskowanego programu lekowego umożliwi dłuższe leczenie w takich przypadkach.

Analitycy nie zwracają innych niż ww. uwag do treści wnioskowanego programu lekowego.

## 9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Cosentyx/sekukinumab we wskazaniu leczenie zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.tga.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>
- Szwecja - <http://www.sbu.se/en/>
- Dania - <http://vortal.htai.org/>
- USA - <https://www.ahrq.gov/>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 17.05.2016 przy zastosowaniu słów kluczowych: Cosentyx, sekukinumab, ankylosing spondylitis. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 8 rekomendacji, z których wszystkie były pozytywne. W rekomendacjach zwraca się głównie uwagę na konieczność stosowania konwencjonalnych terapii niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi i inhibitorami TNF-alfa zanim zastosuje się leczenie sekukinumabem. W rekomendacji kanadyjskiej uwzględniono warunek rocznego kosztu terapii, który nie może przekroczyć wartości rocznego kosztu alternatywnej terapii biologicznej. Rekomendacje HAS 2016 i G-BA 2016, choć pozytywne, zwracają uwagę na brak badań potwierdzających korzyści kliniczne w porównaniu z terapią inhibitorami TNF-alfa. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 44. Rekomendacje refundacyjne dla leku Cosentyx 150 mg (sekukinumab)**

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
<b>NICE 2016 (Anglia)</b>	Leczenie zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa	NICE rekomenduje sekukinumab jako wskazany w leczeniu ZZSK. <u>Uzasadnienie:</u> U dorosłych pacjentów, u których nie przyniosły skutku terapie niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) i inhibitorami TNF-alfa jest możliwa terapia sekukinumabem. Leczenie powinno być ocenione po 16 tygodniach i kontynuowane jedynie w przypadku gdy terapia zaczyna przynosić skutek. Warunkiem rekomendacji jest również dostarczenie leku z ustaloną zniżką.
<b>HAS-SANTE 2016 (Francja)</b>		HAS-Sante dopuszcza sekukinumab (Cosentyx) jako lek trzeciego rzutu u pacjentów u których nie zadziałały terapie NLPZ i inhibitorami TNF-alfa. <u>Uzasadnienie:</u> Brak jest badań potwierdzających wyraźne kliniczne korzyści w porównaniu z terapią inhibitorami TNF-alfa.
<b>SMC 2016 (Szkocja)</b>		Scottish Medicines Consortium rekomenduje sekukinumab (Cosentyx) w leczeniu ZZSK u dorosłych pacjentów, u których nie przyniosły skutku konwencjonalne terapie. <u>Uzasadnienie:</u> Sekukinumab, w porównaniu z placebo, znacząco poprawił stan u dorosłych, u których nie przyniosło efektu leczenie niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi.
<b>AWMSG 2016 (Walia)</b>		All Wales Medicines Strategy Group rekomenduje sekukinumab (Cosentyx) w leczeniu ZZSK. <u>Uzasadnienie:</u> U dorosłych pacjentów, u których nie przyniosły skutku terapie niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) i inhibitorami TNF-alfa jest możliwa terapia sekukinumabem.



Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
<b>CDEC 2016</b> <b>(Kanada)</b>		The Canadian Drug Expert Committee rekomenduje sekukinumab w leczeniu ZZSK. <u>Uzasadnienie:</u> U dorosłych pacjentów, u których konwencjonalne terapie nie przyniosły spodziewanego skutku, pod warunkiem, że roczny koszt leczenia ZZSK z użyciem sekukinumabu nie przekroczy rocznego kosztu najtańszej biologicznej terapii ZZSK.
<b>G-BA 2016</b> <b>(Niemcy)</b>		G-BA rekomenduje stosowanie sekukinumabu (Cosentyx) u pacjentów dorosłych przy leczeniu ZZSK o ile terapie konwencjonalne nie przyniosły zamierzonego skutku. <u>Uzasadnienie:</u> Nie udowodniono dodatkowych klinicznych korzyści w porównaniu z terapią inhibitorami TNF-alfa.
<b>AGDH 2016</b> <b>(Australia)</b>		AGDH rekomenduje stosowanie sekukinumabu (Cosentyx) u pacjentów dorosłych z aktywną postacią ZZSK. <u>Uzasadnienie:</u> Ogólny stosunek korzyści do ryzyka przy stosowaniu sekukinumabu u dorosłych pacjentów z umiarkowaną lub ciężką aktywnością ZZSK jest korzystny.
<b>NCPE 2015</b> <b>(Irlandia)</b>		National Centre for Pharmacoeconomics rekomenduje sekukinumab (Cosentyx) w leczeniu ZZSK. <u>Uzasadnienie:</u> U dorosłych pacjentów, u których nie przyniosły skutku terapie niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) i inhibitorami TNF-alfa jest możliwa terapia sekukinumabem.

## 10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 45. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo*	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	100%	wymagana zgoda	nie
Belgia	75%	wymagana zgoda	nie
Bułgaria	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
<b>Chorwacja</b>	brak danych	brak danych	brak danych
Cypr	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Czechy	100%	brak ograniczeń	nie
Dania	100%	brak ograniczeń	nie
<b>Estonia</b>	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Finlandia	40%	brak ograniczeń	nie
Francja	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
<b>Grecja</b>	100%	brak ograniczeń	nie
Hiszpania	100%	brak ograniczeń	nie
Holandia	100%	w warunkach szpitalnych	nie
Irlandia	93%	brak ograniczeń	nie
Islandia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Liechtenstein	100%	brak ograniczeń	nie
<b>Litwa</b>	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Luksemburg	100%	brak ograniczeń	nie
<b>Łotwa</b>	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Malta	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Niemcy	100%	brak ograniczeń	nie
Norwegia	100%	w warunkach szpitalnych	nie
<b>Portugalia</b>	100%	brak ograniczeń	nie
Rumunia	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
<b>Słowacja</b>	100%	brak ograniczeń	nie
Słowenia	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Szwajcaria	100%	brak ograniczeń	nie
Szwecja	100%	brak ograniczeń	nie
<b>Węgry</b>	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Wielka Brytania	100%	brak ograniczeń	nie
Włochy	100%	brak ograniczeń	nie

\*pogrubieniem czcionki zaznaczono państwa o zbliżonym do Polski poziomie PKB per capita wg danych za 2015 rok (<http://epp.eurostat.ec.europa.eu/tgm/refreshTableAction.do?tab=table&plugin=1&pcode=tec00114&language=en>; dostęp: 26.04.2017)

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Cosentyx jest finansowany w 19 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). Z krajów o zbliżonym PKB do Polski wnioskowany lek refundowany jest w 100% w Grecji, Portugalii i na Słowacji. W żadnym z krajów, w których lek jest refundowany nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

## 11. Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów

### 11.1. Opinie ekspertów klinicznych

Tabela 46. Opinie ekspertów dotyczące finansowania wnioskowanej technologii

Ekspert	Prof. nadzw. dr hab. n. med. Marzena Olesińska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie reumatologii Narodowy Instytut Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji	
<b>Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cosentyx wykazuje skuteczność w terapii ZZSK o średnio aktywnym i aktywnym przebiegu co wykazały randomizowane kontrolowane placebo badania kliniczne i ich kontynuacje otwartej fazy</li> <li>• stanowi nową opcję terapeutyczną dla ok.40% pacjentów z ZZSK, dla których anti-TNF alfa okazały się nieskuteczne</li> <li>• rekomendowane w zaleceniach ASAS-EULAR z 2016 roku</li> <li>• charakteryzuje się wysokim profilem bezpieczeństwa</li> <li>• w przebiegu terapii wykazano szybką poprawę sprawności fizycznej z wyraźnym pozytywnym wpływem na poczucie jakości życia, funkcjonowanie społeczne i zawodowe</li> <li>• wygodny dla pacjenta i personelu medycznego sposób podawania (podskórnie) i dawkowania leku (co 2 tygodnie)</li> </ul>	Zastosowanie leku biologicznego o innym mechanizmie działania niż dotychczas stosowane w programie lekowym daje możliwość skutecznego leczenia chorych, u których dotychczasowe metody leczenia zawiodły lub u których należy się spodziewać lepszych efektów terapeutycznych po zastosowaniu tej technologii jako pierwszej.
<b>Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych</b>	-	Jeżeli cena rekomendowanego leku będzie znacząco wyższa od stosowanych dotychczas technologii.
<b>Stanowisko własne ws. finansowania ze środków publicznych</b>	<p>Leki biologiczne mają swoje miejsce w leczeniu najbardziej agresywnych postaci spondyloartropatii, w tym ZZSK. Mają udowodnioną skuteczność i bezpieczeństwo w leczeniu agresywnych postaci ZZSK, spondyloartropatii osiowych i obwodowych, po nieskuteczności leczenia NLPZ, GKS miejscowo (czy sulfasalazyną w postaci obwodowej). Pozostają nadal opcją leczenia najbardziej zaawansowanych postaci choroby, na czas zastosowane powodują, że nie dochodzi do niepełnosprawności czy kalectwa chorych. Chorzy ci, nadal mogą uczestniczyć w życiu społecznym i zawodowym – są w stanie pracować. Choroby te w dużej części dotyczą młodych osób.</p> <p>Leki te są jednak ciągle za drogie, aby każdy chory mógł zakupić je sam, lub współuczestniczyć w kosztach.</p> <p>Dlatego uważam, że finansowanie terapii biologicznych ze środków publicznych, w tym wnioskowanej technologii, za właściwą opcję. Mniej publicznych pieniędzy wydamy na świadczenia rentowe, rehabilitację</p>	W patomechanizmie spondyloartropatii osiowych w tym w zeszytniającym zapaleniu stawów kręgosłupa dużą rolę odgrywa IL-17. Zastosowanie leku blokującego IL-17A zwiększa szanse pacjenta na zahamowanie postępu choroby i ma udokumentowany wpływ na zahamowanie postępu zmian radiologicznych w kręgosłupie. Wykazano, że aż u 80% chorych stwierdza się zahamowanie progresji zmian radiologicznych w kręgosłupie po 2 latach leczenia wnioskowaną technologią. Wnioskowana technologia cechuje się też niską immunogennością co ma przełożenie na długie utrzymywanie się skuteczności leczenia

### 11.2. Opinie organizacji reprezentujących pacjentów

W toku przygotowania niniejszej analizy weryfikacyjnej nie otrzymano opinii organizacji reprezentującej pacjentów.

## 12. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 11.04.2017, znak PLA.4600.668.2016.3.JT (data wpływu do AOTMiT 12.04.2017), 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 2016 r., poz. 1536) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego Cosentyx (sekukinumab) 150 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań, 2 ampułko-strzykawkę albo 2 wstrzykiwacze, EAN 5909991203832, we wskazaniu „Leczenie aktywnej postaci zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa u osób dorosłych, u których odpowiedź na leczenie konwencjonalne była niewystarczająca”.

Produkt leczniczy Cosentyx 150 mg nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT we wnioskowanym wskazaniu.

### Problem zdrowotny

Zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa jest przewlekłą, postępującą chorobą, w której dochodzi do zapalenia stawów kręgosłupa i tkanek okołokręgosłupowych oraz zmian zapalnych w wielu innych układach i narządach. Choroba powoduje ból i prowadzi do stopniowego usztywnienia kręgosłupa.

Częstość występowania ZZSK ocenia się na 0,3-1,5% populacji (w Europie Środkowej 0,3-0,5%). Roczna zapadalność wynosi 0,5-14/100 000, przy czym mężczyźni zapadają na tę chorobę 2-3 razy częściej niż kobiety. Choroba dotyczy osób w wieku produkcyjnym, jej początek zazwyczaj obserwuje się pod koniec okresu dojrzewania lub u młodych dorosłych (w 80% przypadków pierwsze objawy choroby pojawiają się przed 30 r.ż.).

Typowymi najbardziej dolegliwymi objawami ze strony pacjentów są bóle lędźwiowego odcinka kręgosłupa, czasami również obrzęk stawów czy gorączka. Rozpoznanie ZZSK jest ustalane na podstawie zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich dla ZZSK, składających się z dwóch części: klinicznej i radiologicznej. Rozpoznanie ZZSK jest pewne, gdy spełnione jest kryterium radiologiczne i co najmniej jedno z kryteriów klinicznych.

Leczenie ZZSK powinno obejmować zarówno terapie nefarmakologiczne (ćwiczenia i fizykoterapia) jak i farmakologiczne. Przy leczeniu farmakologicznym wykorzystuje się przede wszystkim niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), ewentualnie sulfasalazynę, metotreksat lub glikokortykosteroidy (miejscowo) u chorych z zajęciem stawów obwodowych. W razie braku skuteczności stosuje się terapie inhibitorami TNF-alfa.

### Alternatywne technologie medyczne

Komparatorami dla Cosentyksu (sekukinumab) są inhibitory TNF-alfa (adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, infliksymab oraz golimumab), które mają to samo lub bardzo podobne wskazanie jak wnioskowana technologia. Ponadto wszystkie z ww. inhibitorów TNF alfa są obecnie refundowane w ramach programu lekowego „Leczenie inhibitorami TNF alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M45)”, do którego ma być włączony sekukinumab w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o objęciu go refundacją.

Dodatkowym komparatorem dla sekukinumabu jest placebo, w przypadku pacjentów, po niepowodzeniu dwóch różnych inhibitorów TNF-alfa.

### Skuteczność kliniczna i praktyczna

W AKL wnioskodawca przeprowadził porównanie pośrednie przez placebo dla skuteczności i bezpieczeństwa stosowania SEK z ADA, ETA, GOL, INF i CET. Dobór komparatorów był zgodny z substancjami leczniczymi ujętymi w obowiązującym programie lekowym, we włączenie do którego wnosi wnioskodawca.

Główne ograniczenie analizy stanowi brak badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię z komparatorami. Analiza heterogeniczności wykazała pewne różnice, które mogą skutkować wystąpieniem heterogeniczności klinicznej i metodologicznej - najważniejszą różnicą pomiędzy badaniem dotyczącym SEK a badaniami dotyczącymi komparatorów, jest wcześniejsze leczenie pacjentów inhibitorami TNF-alfa.

Na podstawie AKL można stwierdzić, że SEK jest istotnie statystycznie bardziej skuteczny niż PLC oraz równie skuteczny co iTNF w zakresie analizowanych punktów końcowych związanych z przebiegiem choroby.

W analizie skuteczności jedynym porównaniem pośrednim, w którym wykazano istotnie statystycznie mniejszą skuteczność SEK w porównaniu z komparatorami, było porównanie SEK vs ADA w zakresie szansy uzyskania zmiany aktywności choroby w porównaniu ze stanem wyjściowym ocenianą skalą ASDAS. Dodatkowo,

w dłuższym, 24-tygodniowym horyzoncie czasowym, dla porównania SEK vs ADA wykazano istotnie statystycznie mniejszą skuteczność SEK w porównaniu do ADA w zakresie oceny aktywności choroby przez pacjenta. W zakresie pozostałych punktów końcowych, wyniki porównania pośredniego do komparatorów wykazały brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy technologią wnioskowaną a iTNF.

Dodatkowe porównanie pośrednie SEK z komparatorami w populacji osób wcześniej nieleczonej iTNF również nie wykazało istotnych statystycznie różnic w zakresie analizowanych punktów końcowych, chociaż (za wyjątkiem ASAS 40) wyniki w populacji *naïve* były wyższe niż w populacji ogólnej.

Dla porównania SEK z PLC (badanie MEASURE 2) wykazano przewagę wnioskowanego leku w zakresie analizowanych punktów końcowych, tj. oceny jakości życia według skali SF-36 PCS i ASQoL, ASAS 20, ASAS 40, BASDAI50, zmiany aktywności choroby ocenianej w skali BASDAI, szanse uzyskania znacznej i klinicznie istotnej poprawy w skali ASDAS, oceny całkowitego bólu kręgosłupa oraz oceny aktywności choroby przez pacjenta.

Badanie MEASURE 2 dostarcza dane na temat skuteczności SEK jako leku I rzutu w populacji wcześniej nie stosującej TNF (*naïve*), a z niepowodzeniem terapii konwencjonalnej. Na podstawie tego badania można również wnioskować o skuteczności SEK jako leku II rzutu, tj. w populacji pacjentów po niepowodzeniu terapii jednym inhibitorem TNF. Badanie to nie dostarcza jednak dowodów na skuteczność i bezpieczeństwo stosowania SEK po niepowodzeniu więcej niż jednego inhibitora TNF, tj. jako 3 i kolejnej linii leczenia.

### **Analiza bezpieczeństwa**

W żadnym z badań nie odnotowano przypadków zgonu.

W grupach SEK, ADA, INF i CER zaobserwowano istotnie statystycznie większą szansę wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem niż w grupie placebo. Dla ETA i GOL różnica w porównaniu do PLC nie była istotna statystycznie.

Szansa wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem w grupie SEK była niższa niż w grupie komparatorów, chociaż różnica ta nie była istotna statystycznie. Jedynie dla porównania SEK vs ADA szansa wystąpienia zdarzeń niepożądanych była istotnie statystycznie mniejsza w grupie SEK.

Porównanie pośrednie SEK vs komparatory wykazało brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie częstości występowania poważnych zdarzeń niepożądanych, a także innych punktów końcowych, tj. infekcje, zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie nosogardła, ból głowy, nudności, leukopenia, biegunka, infekcja wirusowa, neutropenia 3. i 4. stopnia, choroba Crohna, ból w nadbrzuszu oraz ból w jamie ustnej, gardle i krtani.

Dla powyższych punktów nie zaobserwowano także istotnych statystycznie różnic zarówno pomiędzy SEK, jak i komparatorami w porównaniu z PLC.

### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa**

Wyniki CMA wskazują, że koszt terapii sekukinumabem wynosi ok. █████ zł w wariancie z RSS i ok. █████ w wariancie bez RSS. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy w wariancie uwzględniającym zaproponowany RSS stosowanie sekukinumabu jest tańsze od stosowania ADA, ETA, INF, GOL oraz MIX natomiast jest droższe od stosowania CER. W wariancie bez uwzględnienia zaproponowanego RSS stosowanie sekukinumabu jest tańsze od stosowania ADA, ETA, GOL i MIX natomiast jest droższe od stosowania INF i CER.

Zgodnie z obliczeniami wnioskodawcy cena progowa sekukinumabu (tj. cena zbytu netto przy której koszt stosowania Cosentyxu nie będzie wyższy niż koszt stosowania refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania) dla porównania z certolizumabem wynosi 1 619,62 zł. Cena ta jest niższa niż wnioskowana cena zbytu netto dla leku Cosentyx.

Główne ograniczenie analizy dotyczy przyjęcia cen komparatorów na podstawie innego niż zadeklarowano komunikatu DGL oraz nieuwzględnienia kosztu wizyt ambulatoryjnych, na których lekarz przepisuje pacjentowi leki do samodzielnego przyjęcia. Prawidłowe dane kosztowe przyjęto w ramach obliczeń własnych. Wyniki CMA Agencji wskazują, że w wariancie uwzględniającym zaproponowany RSS stosowanie sekukinumabu jest tańsze od stosowania ADA, ETA, INF, GOL oraz MIX, natomiast jest droższe od stosowania CER, nie zmieniają zatem wnioskowania z analizy. Zmieniają natomiast wnioskowanie z analizy w wariancie bez uwzględnienia zaproponowanego RSS, który wskazuje że stosowanie sekukinumabu jest tańsze od stosowania ADA i GOL, natomiast jest droższe od stosowania ETA, INF, CER oraz MIX. Progowa cena zbytu netto produktu leczniczego Cosentyx w stosunku do certolizumabu na podstawie obliczeń własnych wynosi 1 169,33 zł i jest niższa niż wnioskowana cena zbytu netto.

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują, że finansowanie ze środków publicznych terapii preparatem Cosentyx w populacji docelowej spowoduje obniżenie wydatków płatnika publicznego o około [redacted] w pierwszym roku refundacji oraz [redacted] w drugim roku w przypadku uwzględnienia proponowanego RSS. W przypadku nieuwzględnienia proponowanego RSS pozytywna decyzja refundacyjna będzie skutkowałą wzrostem wydatków płatnika o około 41 tys. zł w pierwszym roku i 717 tys. zł w drugim roku refundacji. W związku z ograniczeniami opisanymi w AE (nieprawidłowe dane z komunikatu DGL za styczeń 2017 r. oraz nieprawidłowy koszt podania) przeprowadzono własne obliczenia na podstawie kosztu terapii oszacowanego przez analityków Agencji w AE. Wyniki obliczeń własnych wskazują, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji terapii sekukinumabem w wariantcie z RSS w pierwszym roku wydatki zmniejszą się o ok. [redacted] zł, a w drugim o ok. [redacted] zł, natomiast w wariantcie bez RSS wydatki wzrosną o ok. 636 tys. zł w pierwszym roku i ok. 1,91 mln zł w drugim roku.

Ograniczenie AWB stanowi fakt, że część założeń przyjęto na podstawie obarczonych niepewnością oszacowań. Szczególnie należy wziąć pod uwagę, że wprowadzenie nowej technologii charakteryzującej się odmiennym mechanizmem działania od obecnie dostępnych w programie inhibitorów TNF-alfa, może spowodować poszerzenie populacji docelowej o pacjentów, którzy obecnie nie są leczeni.

### **Uwagi do zapisów programu lekowego**

Główne różnice w treści programu w stosunku do aktualnego programu leczenia ZZSK inhibitorami TNF-alfa dotyczą zróżnicowania definicji odpowiedzi na leczenie w zależności od zastosowanej substancji czynnej oraz w konsekwencji zróżnicowania czasu przeprowadzenia wizyt monitorujących.

Zgodnie z opinią prof. Olesińskiej, KW w dziedzinie reumatologii należy zwrócić uwagę na punkt 6. ppkt 6 programu lekowego B.36, zgodnie z którym „pacjenci z sacroiliitis stwierdzonym na podstawie badania rezonansu magnetycznego (MR) bez zmian radiograficznych, u których aktywne zmiany nadal są obecne tylko w MR, którzy zostali zakwalifikowani do programu lekowego B.36. w przeszłości, mogą kontynuować terapię daną substancją czynną tak długo jak leczenie jest skuteczne i dobrze tolerowane”. w ChPL i zaleceniach ASAS/EULAR 2016, wymienia się infliksymab i inhibitor IL-17 jako dwa leki, które nie mają rejestracji lub wystarczającej ilości badań, aby je zalecić w nieradiologicznej postaci spondyloartropatii zapalnej. W związku z powyższym zmiana leku powinna być w tej grupie pacjentów możliwa, lecz nie na infliksymab, ani na lek z grupy inhibitorów IL-17 (do których należy preparat Cosentyx).

### **Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Odnaleziono 8 rekomendacji, z których wszystkie były pozytywne. W rekomendacjach zwraca się głównie uwagę na konieczność stosowania konwencjonalnych terapii niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi i inhibitorami TNF-alfa zanim zastosuje się leczenie sekukinumabem. W rekomendacji kanadyjskiej (CDEC 2016) uwzględniono warunek rocznego kosztu terapii, który nie może przekroczyć wartości rocznego kosztu alternatywnej terapii biologicznej. Rekomendacje HAS 2016 i G-BA 2016, choć pozytywne, zwracają uwagę na brak badań potwierdzających korzyści kliniczne w porównaniu z terapią inhibitorami TNF-alfa.

### **Uwagi dodatkowe**

Brak.

## 13. Źródła

### Badania pierwotne i wtórne

Baeten D.\*, Sieper J., Braun J., Baraliakos X., Dougados M., Emery P., Deodhar A., Porter B., Martin R., Andersson M., Mpofo S., Richards HB. Secukinumab, an Interleukin-17A Inhibitor, in Ankylosing Spondylitis. *N Engl J Med*. 2015 Dec 24;373(26):2534-48.

Sieper J, Deodhar A, Marzo-Ortega H, Aelion JA, Blanco R, Jui-Cheng T, Andersson M, Porter B, Richards HB; MEASURE 2 Study Group. Secukinumab efficacy in anti-TNF-naïve and anti-TNF-experienced subjects with active ankylosing spondylitis: results from the MEASURE 2 Study. *Ann Rheum Dis*. 2016 Aug 31.

Sieper J., Braun J., Baraliakos X., Baeten D.L., Dougados M., Emery P., Deodhar A.A., Porter B., Andersson M., Mpofo S., Richards H. Secukinumab, a monoclonal antibody to interleukin-17a, significantly improves signs and symptoms of active ankylosing spondylitis: Results of a phase 3, randomized, placebo-controlled trial with subcutaneous loading and maintenance dosing. *Arthritis and Rheumatology* (2014) 66 SUPPL. 10 (S232).

Braun J., Sieper J., Aelion J., Emery P., Deodhar A., Porter B., Andersson M., Richards H. Secukinumab improves multiple parameters of disease activity in subjects with active ankylosing spondylitis through 52 weeks of subcutaneous therapy: Data from the phase 3 measure 2 study. *Annals of the Rheumatic Diseases* (2015) 74 SUPPL. 2 (1147).

Deodhar A., Sieper J., Emery P., Porter B., Andersson M., Richards H. Secukinumab significantly improves physical function, quality of life, and work productivity through 52 weeks in subjects with active ankylosing spondylitis in the phase 3 measure 2 study. *Annals of the Rheumatic Diseases* (2015) 74 SUPPL. 2 (1144).

Sieper J., Braun J., Baraliakos X., Baeten D.L., Dougados M., Emery P., Deodhar A., Wei J., Porter B., Andersson M., Mpofo S., Richards H. Secukinumab significantly improves signs and symptoms of active ankylosing spondylitis: 52-week data from measure 2, a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial with subcutaneous loading and maintenance dosing. *Annals of the Rheumatic Diseases* (2015) 74 SUPPL. 2 (132-133).\*\*

### MEASURE 2

Braun J, Deodhar AA, Sieper J, Dougados M, Porter B, Andersson M, Richards H. Secukinumab Significantly Improves Signs and Symptoms of Active Ankylosing Spondylitis: 52-Week Results from a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 3 Trial with Subcutaneous Loading and Maintenance Dosing [abstract]. *Arthritis Rheumatol*. 2015; 67 (suppl 10). (dostęp on-line 28.09.2016) <http://acrabstracts.org/abstract/secukinumab-significantly-improves-signs-and-symptoms-of-active-ankylosing-spondylitis-52-week-results-from-a-randomized-double-blind-placebo-controlled-phase-3-trial-with-subcutaneous-loading-and/>\*\*

Wei J.\*, Baeten D., Sieper J., Deodhar A., Porter B., Martin R., Richards H. Secukinumab improves signs and symptoms of active ankylosing spondylitis in Asian patients: Pooled results from two phase 3 trials. *International Journal of Rheumatic Diseases* (2015) 18 SUPPL. 1 (25).

Sieper J., Braun J., Baraliakos X., Baeten D.L., Dougados M., Emery P., Deodhar A., Porter B., Andersson M., Richards H. Secukinumab efficacy in anti-TNF-naïve patients and patients previously exposed to anti-TNF therapy: Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study (MEASURE 2) in active ankylosing spondylitis. *Annals of the Rheumatic Diseases* (2015) 74 SUPPL. 2

Baeten D, Blanco R, Geusens P, Sieper J, Jui-Cheng T, Martin R, Porter B, Richards H. Secukinumab Provides Sustained Improvements in the Signs and Symptoms of Active Ankylosing Spondylitis in Anti-TNF-Naïve Patients and Those Previously Exposed to Anti-TNF Therapy: 52-Week Results from Two Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 3 Trials [abstract]. *Arthritis Rheumatol*. 2015; 67 (suppl 10). (dostęp on-line 28.09.2016) <http://acrabstracts.org/abstract/secukinumab-provides-sustained-improvements-in-the-signs-and-symptoms-of-active-ankylosing-spondylitis-in-anti-tnf-naive-patients-and-those-previously-exposed-to-anti-tnf-therapy-52-week-results-from/>\*

Inman RD, Davis JC Jr, Heijde D, Diekmann L, Sieper J, Kim SI, Mack M, Han J, Visvanathan S, Xu Z, Hsu B, Beutler A, Braun J. Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Arthritis Rheum*. 2008 Nov;58 (11):3402-12.

Deodhar A, Braun J, Inman RD, Mack M, Parasuraman S, Buchanan J, Hsu B, Gathany T, van der Heijde D. Golimumab reduces sleep disturbance in patients with active ankylosing spondylitis: results from a randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010 Sep;62 (9):1266-71.

### GO-RAISE

Xu ZH, Lee H, Vu T, Hu C, Yan H, Baker D, Hsu B, Pendley C, Wagner C, Davis HM, Zhou H. Population pharmacokinetics of golimumab in patients with ankylosing spondylitis: impact of body weight and immunogenicity. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2010 Sep;48 (9):596-607.

Braun J, Baraliakos X, Hermann KG, van der Heijde D, Inman RD, Deodhar AA, Baratlle A, Xu S, Xu W, Hsu B. Golimumab reduces spinal inflammation in ankylosing spondylitis: MRI results of the randomised, placebo-controlled GO-RAISE study. *Ann Rheum Dis*. 2012 Jun;71(6):878-84.

Braun J, Deodhar A, Inman RD, van der Heijde D, Mack M, Xu S, Hsu B. Goli-mumab administered subcutaneously every 4 weeks in ankylosing spondylitis: 104-week results of the GO-RAISE study. *Ann Rheum Dis.* 2012 May;71(5):661-7.

Braun J, Baraliakos X, Hermann KG, Deodhar A, van der Heijde D, Inman R, Beu-tler A, Zhou Y, Xu S, Hsu B. The effect of two golimumab doses on radiographic progression in ankylosing spondylitis: results through 4 years of the GO-RAISE trial. *Ann Rheum Dis.* 2014 Jun;73(6):1107-13.

van der Heijde D, Braun J, Deodhar A, Inman RD, Xu S, Mack ME, Hsu B. Comparison of three enthesitis indices in a multicentre, randomized, placebo-controlled trial of golimumab in ankylosing spondylitis (GO-RAISE). *Rheumatology (Oxford).* 2013 Feb;52(2):321-5.

Wagner C, Visvanathan S, Braun J, van der Heijde D, Deodhar A, Hsu B, Mack M, Elashoff M, Inman RD. Serum markers associated with clinical improvement in patients with ankylosing spondylitis treated with golimumab. *Ann Rheum Dis.* 2012 May;71(5):674-80.

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. *J Rheumatol.* 2014 Jun;41(6):1095-103.

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. *Ann Rheum Dis.* 2015 Apr;74(4):757-61.

Braun J., Baraliakos X., Hermann KA., Xu S., Hsu B. Serum Vascular Endothelial Growth Factor Levels Lack Predictive Value in Patients with Active Ankylosing Spondylitis Treated with Golimumab. *J Rheumatol.* 2016 May;43(5):901-6.

Braun J, Baraliakos X, Hermann KG, Xu S, Hsu B. Serum C-reactive Protein Levels Demonstrate Predictive Value for Radiographic and Magnetic Resonance Imaging Outcomes in Patients with Active Ankylosing Spondylitis Treated with Golimumab. *J Rheumatol.* 2016 Sep;43(9):1704-12.

**Bao 2014**

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. *Rheumatology (Oxford).* 2014 Sep;53(9):1654-63.

**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. *Rheumatology (Oxford).* 2014 Jun;53(6):1065-74.

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 multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2006 Jul;54(7):2136-46.

Davis JC Jr, Revicki D, van der Heijde DM, Rentz AM, Wong RL, Kupper H, Luo MP. Health-related quality of life outcomes in patients with active ankylosing spondylitis treated with adalimumab: results from a randomized controlled study. *Arthritis Rheum.* 2007 Aug 15;57(6):1050-7.

van der Heijde D, Pangan AL, Schiff MH, Braun J, Borofsky M, Torre J, Davis JC Jr, Wong RL, Kupper H, Collantes E. Adalimumab effectively reduces the signs and symptoms of active ankylosing spondylitis in patients with total spinal ankylosis. *Ann Rheum Dis.* 2007 Dec 4. Epub D. *Ann Rheum Dis.* 2008 Sep;67(9):1218-21.

**ATLAS**

Revicki DA, Luo MP, Wordsworth P, Wong RL, Chen N, Davis JC Jr; ATLAS Study Group. Adalimumab reduces pain, fatigue, and stiffness in patients with ankylosing spondylitis: results from the adalimumab trial evaluating long-term safety and efficacy for ankylosing spondylitis (ATLAS). *J Rheumatol.* 2008 Jul;35(7):1346-53.

van der Heijde DM, Revicki DA, Gooch KL, Wong RL, Kupper H, Harnam N, Thompson C, Sieper J; ATLAS Study Group. Physical function, disease activity, and health-related quality-of-life outcomes after 3 years of adalimumab treatment in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Res Ther.* 2009;11(4).

Dougados M, Luo MP, Maksymowych WP, Chmiel JJ, Chen N, Wong RL, Davis JC Jr, van der Heijde D; ATLAS STUDY GROUP. Evaluation of the patient acceptable symptom state as an outcome measure in patients with ankylosing spondylitis: data from a randomized controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2008 Apr 15;59(4):553-60.

van der Heijde D, Schiff MH, Sieper J, Kivitz AJ, Wong RL, Kupper H, Dijkmani BA, Mease PJ, Davis JC Jr; ATLAS Study Group. Adalimumab effectiveness for the treatment of ankylosing spondylitis is maintained for up to 2 years: long-term results from the ATLAS trial. *Ann Rheum Dis.* 2009 Jun;68(6):922-9.



Revicki DA, Rentz AM, Luo MP, Wong RL. Psychometric characteristics of the short form 36 health survey and functional assessment of chronic illness The-rapy-Fatigue subscale for patients with ankylosing spondylitis. *Health Qual Life Outcomes*. 2011 May 22;9:36.

Maksymowych WP, Gooch K, Dougados M, Wong RL, Chen N, Kupper H, van der Heijde D. Thresholds of patient-reported outcomes that define the patient acceptable symptom state in ankylosing spondylitis vary over time and by treatment and patient characteristics. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010 Jun;62(6):826-34.

Reilly MC, Gooch KL, Wong RL, Kupper H, van der Heijde D. Validity, reliability and responsiveness of the Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire in ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2010 Apr;49(4):812-9.

Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, Brown LS, Lavie F, Pangan AL. Early response to adalimumab predicts long-term remission through 5 years of treatment in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2012 May;71(5):700-6.

Kimel M, Revicki D, Rao S, Fryback D, Feeny D, Harnam N, Thompson C, Cifaldi M. Norms-based assessment of patient-reported outcomes associated with adalimumab monotherapy in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol*. 2011 Jul-Aug;29(4):624-32.

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. *Rheumatology (Oxford)*. 2015 Jul;54(7):1210-9.

Lambert RG, Salonen D, Rahman P, Inman RD, Wong RL, Einstein SG, Thomson GT, Beaulieu A, Choquette D, Maksymowych WP. Adalimumab significantly reduces both spinal and sacroiliac joint inflammation in patients with ankylosing spondylitis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum*. 2007 Dec;56(12):4005-14.

**M03-606**

Maksymowych WP, Rahman P, Shojania K, Olszyniki WP, Thomson GT, Ballal S, Wong RL, Inman RD; M03-606 Study Group. Beneficial effects of adalimumab on biomarkers reflecting structural damage in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 2008 Oct;35(10):2030-7.

**Huang 2013**

Huang F, Gu J, Zhu P, Bao C, Xu J, Xu H, Wu H, Wang G, Shi Q, Andhivarothai N, Anderson J, Pangan AL. Efficacy and safety of adalimumab in Chinese adults with active ankylosing spondylitis: results of a randomised, controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2014 Mar;73(3):587-94.

**Hu 2012**

Hu Z, Xu M, Li Q, Lin Z, Liao Z, Cao S, Wei Q, Zhang YL, Li T, Jin O, Huang J, Pan Y, Wu Y, Deng X, Gu J. Adalimumab significantly reduces inflammation and serum DKK-1 level but increases fatty deposition in lumbar spine in active ankylosing spondylitis. *Int J Rheum Dis*. 2012 Aug;15(4):358-65.

**Pedersen 2016**

Pedersen SJ., Poddubnyy D., Sørensen IJ., Loft AG., Hindrup JS., Thamsborg G., Asmussen K., Hendricks O., Nørregaard J., Piil AD., Møller JM., Jurik AG., Balding L., Lambert RG., Sieper J., Østergaard M. Course of Magnetic Resonance Imaging-Detected Inflammation and Structural Lesions in the Sacroiliac Joints of Patients in the Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Danish Multicenter Study of Adalimumab in Spondyloarthritis, as Assessed by the Berlin and Spondyloarthritis Research Consortium of Canada Methods. *Arthritis Rheumatol*. 2016 Feb;68(2):418-29.

**van der Heijde 2006**

van der Heijde D, Da Silva JC, Dougados M, Geher P, van der Horst-Bruinima I, Juanola X, Olivieri I, Raeman F, Settas L, Sieper J, Szechiniki J, Walker D, Bous-suge MP, Wajdula JS, Paolozzi L, Fatenejad S; Etanercept Study 314 Investigators. Etanercept 50 mg once weekly is as effective as 25 mg twice weekly in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2006 Dec;65(12):1572-7.

Braun J, McHugh N, Singh A, Wajdula JS, Sato R. Improvement in patient-reported outcomes for patients with ankylosing spondylitis treated with etanercept 50 mg once-weekly and 25 mg twice-weekly. *Rheumatology (Oxford)*. 2007 Jun;46(6):999-1004.

Calin A, Dijkmani BA, Emery P, Hakala M, Kalden J, Leirisalo-Repo M, Mola EM, Salvarani C, Sanmartí R, Sany J, Sibilia J, Sieper J, van der Linden S, Veys E, Appel AM, Fatenejad S. Outcomes of a multicentre randomised clinical trial of etanercept to treat ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2004 Dec;63(12):1594-600.

**Calin 2004**

Dijkmani B, Emery P, Hakala M, Leirisalo-Repo M, Mola EM, Paolozzi L, Salvarani C, Sanmartí R, Sibilia J, Sieper J, Van Den Bosch F, van der Heijde D, van der Linden S, Wajdula J. Etanercept in the longterm treatment of patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 2009 Jun;36(6):1256-64.

Martín-Mola E, Sieper J, Leirisalo-Repo M, Dijkmans BA, Vlahos B, Pedersen R, Koenig AS, Freundlich B. Sustained efficacy and safety, including patient-reported outcomes, with etanercept treatment over 5 years in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol*. 2010 Mar-Apr;28(2):238-45.

Davis JC Jr, Van Der Heijde D, Braun J, Dougados M, Cush J, Clegg DO, Kivitz A, Fleischmann R, Inman R, Tsuji W; Enbrel Ankylosing Spondylitis Study Group. Recombinant human tumor necrosis factor receptor (etanercept) for treating ankylosing spondylitis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2003 Nov;48(11):3230-6.

Davis JC Jr, Van der Heijde DM, Dougados M, Braun J, Cush JJ, Clegg DO, Inman RD, de Vries T, Tsuji WH. Baseline factors that influence ASAS 20 response in patients with ankylosing spondylitis treated with etanercept. *J Rheumatol.* 2005 Sep;32(9):1751-4.

**Davis 2003**

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. *Arthritis Rheum.* 2005 Apr;52(4):1216-23.

Davis JC, van der Heijde DM, Braun J, Dougados M, Cush J, Clegg D, Inman RD, Kivitz A, Zhou L, Solinger A, Tsuji W. Sustained durability and tolerability of etanercept in ankylosing spondylitis for 96 weeks. *Ann Rheum Dis.* 2005 Nov;64(11):1557-62.

Gorman JD, Sack KE, Davis JC Jr. Treatment of ankylosing spondylitis by inhibition of tumor necrosis factor alpha. *N Engl J Med.* 2002 May 2;346(18):1349-56.

**Gorman 2002**

Wanders AJ, Gorman JD, Davis JC, Landewe RB, van der Heijde DM. Responsiveness and discriminative capacity of the assessments in ankylosing spondylitis disease-controlling antirheumatic therapy core set and other outcome measures in a trial of etanercept in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 2004 Feb 15;51(1):1-8.

**Barkham2010**

Barkham N, Coates LC, Keen H, Hensor E, Fraser A, Redmond A, Cawkwell L, Emery P. Double-blind placebo-controlled trial of etanercept in the prevention of work disability in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2010 Nov;69(11):1926-8.

Dougados M, Braun J, Szanto S, Combe B, Elbaz M, Geher P, Thabut G, Leblanc V, Logeart I. Efficacy of etanercept on rheumatic signs and pulmonary function tests in advanced ankylosing spondylitis: results of a randomised double-blind placebo-controlled study (SPINE). *Ann Rheum Dis.* 2011 May;70(5):799-804.

**SPINE**

Dougados M, Braun J, Szanto S, Combe B, Geher P, Leblanc V, Logeart I. NSAID-intake according to the ASAS score in clinical trials evaluating TNF blockers: The example of etanercept in advanced ankylosing spondylitis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011 Oct 17.

Dougados M, Braun J, Szanto S, Combe B, Geher P, Leblanc V, Logeart I. Continuous efficacy of etanercept in severe and advanced ankylosing spondylitis: results from a 12-week open-label extension of the SPINE study. *Rheumatology (Oxford).* 2012 Sep;51(9):1687-96.

van der Heijde D, Landewé R, Baraliakos X, Houben H, van Tubergen A, Williams P, Xu W, Baker D, Goldstein N, Braun J; Ankylosing Spondylitis Study for the Evaluation of Recombinant Infliximab Therapy Study Group. Radiographic findings following two years of infliximab therapy in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 2008 Oct;58(10):3063-70.

Braun J, Deodhar A, Dijkmans B, Geusens P, Sieper J, Williamson P, Xu W, Visvanathan S, Baker D, Goldstein N, van der Heijde D; Ankylosing Spondylitis Study for the Evaluation of Recombinant Infliximab Therapy Study Group. Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis over a two-year period. *Arthritis Rheum.* 2008 Sep 15;59(9):1270-8.

Braun J, Landewé R, Hermann KG, Han J, Yan S, Williamson P, van der Heijde D; ASSERT Study Group. Major reduction in spinal inflammation in patients with ankylosing spondylitis after treatment with infliximab: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled magnetic resonance imaging study. *Arthritis Rheum.* 2006 May;54(5):1646-52.

**ASSERT**

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 (AS-SERT). *Arthritis Rheum.* 2005 Feb;52(2):582-91.

Braun J, van der Heijde D, Doyle MK, Han C, Deodhar A, Inman R, de Vlam K, Burmester GR, Van den Bosch F, Xu S, Visvanathan S, Rahman MU. Improvement in hemoglobin levels in patients with ankylosing spondylitis treated with infliximab. *Arthritis Rheum.* 2009 Aug 15;61(8):1032-6.

Visvanathan S, van der Heijde D, Deodhar A, Wagner C, Baker DG, Han J, Braun J. Effects of infliximab on markers of inflammation and bone turnover and associations with bone mineral density in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2009 Feb;68(2):175-82.

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 multi-centre trial. *Lancet*. 2002 Apr 6;359(9313):1187-93.

Braun J, Brandt J, Listing J, Zink A, Alten R, Burmester G, Golder W, Gromnica-Ihle E, Kellner H, Schneider M, Sørensen H, Zeidler H, Reddig J, Sieper J. Long-term efficacy and safety of infliximab in the treatment of ankylosing spondylitis: an open, observational, extension study of a three-month, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2003 Aug;48(8):2224-33.

**Braun 2002**

Baraliakos X, Listing J, Fritz C, Ha bel H, Alten R, Burmester GR, Krause A, Schewe S, Schneider M, Sørensen H, Schmidt R, Sieper J, Braun J. Persistent clinical efficacy and safety of infliximab in ankylosing spondylitis after 8 years--early clinical response predicts long-term outcome. *Rheumatology (Oxford)*. 2011 Sep;50(9):1690-9.

Braun J, Baraliakos X, Golder W, Brandt J, Rudwaleit M, Listing J, Bollow M, Sie-per J, Van Der He jde D. Magnetic resonance imaging examinations of the spine in patients with ankylosing spondylitis, before and after successful therapy with infliximab: evaluation of a new scoring system. *Arthritis Rheum*. 2003 Apr;48(4):1126-36.

**Marzo-Ortega 2005**

Marzo-Ortega H, McGonagle D, Jarrett S, Haugeberg G, Hensor E, O'connor P, Tan AL, Conaghan PG, Greenstein A, Emery P. Infliximab in combination with metho-trexate in active ankylosing spondylitis: a clinical and imaging study. *Ann Rheum Dis*. 2005 Nov;64(11):1568-75.

**Rekomendacje kliniczne i finansowe****ACR 2015**

American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network 2015 Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.39298/abstract>

**ASAS/EULAR 2016**

2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis, <http://ard.bmj.com/content/early/2017/01/13/annrheumdis-2016-210770>

**ASAS 2010**

2010 Update of the international ASAS recommendations for the use of anti-TNF agents in patients with axial spondyloarthritis, <http://ard.bmj.com/content/70/6/905.long>

**AWMSG 2016**

All Wales Medicines Strategy Group, <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/1307>

**BSR/BHPR 2016**

BSR and BHPR guideline for the treatment of axial spondyloarthritis (including ankylosing spondylitis) with biologics, <https://academic.oup.com/rheumatology/article-lookup/doi/10.1093/rheumatology/kew223>

**CADTH 2016**

Canadian Drug Expert Committee, [https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0475\\_complete\\_Cosentyx\\_AS\\_Aug-25-16.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0475_complete_Cosentyx_AS_Aug-25-16.pdf)

**CRA 2014**

Canadian Rheumatology Association/Spondyloarthritis, Treatment Recommendations for the Management of Spondyloarthritis, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25684770>

**DGR 2013**

Leitlinie Axiale Spondyloarthritis inklusive Morbus Bechterew und Frühformen, <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/III/060-003.html>

**EULAR 2015**

EULAR recommendations for the use of imaging in the diagnosis and management of spondyloarthritis in clinical practice, <http://ard.bmj.com/content/early/2015/04/02/annrheumdis-2014-206971>

**G-BA 2016**

Gemein-same Bundes-aus-schuss, Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Secukinumab, [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2602/2016-06-02\\_AM-RL-XII\\_Secukinumab-nAWG\\_D-202\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2602/2016-06-02_AM-RL-XII_Secukinumab-nAWG_D-202_BAnz.pdf)

**HAS 2016**

Haute Autorite De Sante, [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-12/cosentyx\\_summary\\_ct14979.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-12/cosentyx_summary_ct14979.pdf)

**Wiland 2008**

Wiland P., Filipowicz-Sosnowska A., Głuszko P., Kucharz E.J., Maśliński W., Samborski W., Szechiński J., Tlustochowicz W., Brzosko M., Rekomendacje w postępowaniu diagnostycznym i terapeutycznym u chorych na zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa. Opracowane przez Zespół Konsultanta Krajowego z dziedziny Reumatologii, [http://www.studencimedycyny.pl/a/Rekomendacje\\_w\\_postepowaniu\\_diagnostycznym\\_i\\_terapeutycznym\\_u\\_chorych\\_na\\_zeszywniajace\\_zapalenie\\_stawow\\_kregoslupa-130](http://www.studencimedycyny.pl/a/Rekomendacje_w_postepowaniu_diagnostycznym_i_terapeutycznym_u_chorych_na_zeszywniajace_zapalenie_stawow_kregoslupa-130)

**NCPE 2016**

National Centre for Pharmacoeconomics, <http://www.ncpe.ie/drugs/secukinumab-cosentyx-for-ankylosing-spondylitis/>

**NICE 2017**

Spondyloarthritis in over 16s: diagnosis and management Full guideline, <https://www.nice.org.uk/guidance/ng65>

**NICE 2016**

National Institute for Health and Care Excellence, Secukinumab for active ankylosing spondylitis after treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs or TNF-alpha inhibitors, <https://www.nice.org.uk/guidance/ta407>

**SER 2015**

Clinical Practice Guideline for the Treatment of Patients with Axial Spondyloarthritis and Psoriatic Arthritis, [http://www.ser.es/wp-content/uploads/2016/06/ENGLISH\\_updated\\_GPC\\_Treatment\\_SpondyloArthritis.pdf](http://www.ser.es/wp-content/uploads/2016/06/ENGLISH_updated_GPC_Treatment_SpondyloArthritis.pdf)

**SMC 2016**

Scottish Medicines Consortium [https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/secukinumab\\_Cosentyx\\_FINAL\\_June\\_2016\\_for\\_website.pdf](https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/secukinumab_Cosentyx_FINAL_June_2016_for_website.pdf)

<b>TGA 2016</b>	Therapeutic Goods Administration, Australian Public Assessment Report for secukinumab, <a href="https://www.tga.gov.au/sites/default/files/auspar-secukinumab-150916.pdf">https://www.tga.gov.au/sites/default/files/auspar-secukinumab-150916.pdf</a>
<b>Zespół Ekspertów Polskich 2016</b>	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego, Spondyloartropatia osiowa i zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, <a href="https://www.termedia.pl/Spondyloartropatia-osiowa-i-zeszywniajace-zapalenie-stawow-kręgosłupa,48,27595,1,0.html">https://www.termedia.pl/Spondyloartropatia-osiowa-i-zeszywniajace-zapalenie-stawow-kręgosłupa,48,27595,1,0.html</a>

#### Pozostałe publikacje

<b>AWA Cimzia 2016 (ZZSK)</b>	Analiza weryfikacyjna Nr: AOTM-OT.4351.12.2016 z dnia 9 czerwca 2016 r. dotycząca wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Cimzia w ramach programu lekowego: Leczenie inhibitorami TNF-alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M45).
<b>ChPL Cosentyx</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego – Cosentyx
<b>ChPL Enbrel</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego – Enbrel
<b>ChPL Humira</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego – Humira
<b>ChPL Inflectra</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego – Inflectra
<b>ChPL Remicade</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego – Remicade
<b>ChPL Remsima</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego – Remsima
<b>ChPL Simponi</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego – Simponi
<b>Reumatologia kliniczna 2009</b>	Zimmermann-Górska I. Reumatologia kliniczna Tom 2 wyd. 1 Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2009: 727-740
<b>Stanisławska-Biernat 2015</b>	Stanisławska-Biernat E. Zeszywniające zapalenia stawów kręgosłupa. Poradnik dla pacjentów. UCB/VEDIM 2015, <a href="http://www.ucb.pl/_up/ucb_pl/documents/Zeszywniajace%20Zapalenie%20Stawow%20Kregoslupa_Poradnik%20dla%20Pacjentow.pdf">http://www.ucb.pl/_up/ucb_pl/documents/Zeszywniajace%20Zapalenie%20Stawow%20Kregoslupa_Poradnik%20dla%20Pacjentow.pdf</a>
<b>Szczeklika 2016</b>	Interna Szczeklika 2016
<b>Tłustołowicz 2011</b>	Tłustołowicz W. Postępy w diagnostyce i terapii chorób reumatycznych. Przewodnik Lekarza 1/2011. <a href="https://www.termedia.pl/Postepy-w-diagnostyce-i-terapii-chorob-reumatycznych,8,16369,0,0.html">https://www.termedia.pl/Postepy-w-diagnostyce-i-terapii-chorob-reumatycznych,8,16369,0,0.html</a>
<b>Wiland 2012</b>	Wiland P., Reumatologia 2012-2013, wyd. 1 Termedia Poznań 2014

## 14. Załączniki

- Załącznik 1. Analiza problemu decyzyjnego dla leku Cosentyx (sekukinumab) stosowanego w leczeniu aktywnej postaci zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, [REDACTED], Warszawa 2016;
- Załącznik 2. Analiza efektywności klinicznej dla leku Cosentyx (sekukinumab) stosowanego w leczeniu aktywnej postaci zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, [REDACTED], Warszawa 2016;
- Załącznik 3. Analiza ekonomiczna dla leku Cosentyx (sekukinumab) stosowanego w leczeniu aktywnej postaci zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, [REDACTED], Warszawa 2016;
- Załącznik 4. Analiza wpływu na system ochrony dla leku Cosentyx (sekukinumab) stosowanego w leczeniu aktywnej postaci zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, [REDACTED], Warszawa 2016;
- Załącznik 5. Analiza racjonalizacyjna dla leku Cosentyx (sekukinumab) stosowanego w leczeniu aktywnej postaci zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, [REDACTED], Warszawa 2016;
- Załącznik 6. Uzupełnienie do raportu HTA dla leku Cosentyx (sekukinumab) zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie AOTMiT nr OT.4351.13.2017.AZe.3 z dnia 28.04.2017.

## Aneks 1. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

W związku z obowiązującymi od sierpnia 2016 roku wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) AOTMiT poniżej przedstawiono wykaz niezgodności ocenianych analiz względem wytycznych.

### Informacje wstępne:

- W APD nie zamieszczono informacji o konflikcie interesów autorów analiz.
- W analizie nie zamieszczono informacji o konflikcie interesów autorów rekomendacji klinicznych.

### Analiza problemu decyzyjnego:

- W APD nie opisano wszystkich niezbędnych informacji, które należy przekazać pacjentowi/opiekunowi. Wyjaśnienie: nie podano ostrzeżeń na temat wpływu na płodność, ciążę i laktację zawartych w ChPL leku Cosentyx.
- Nie przedstawiono wszystkich aktualnych rekomendacji refundacyjnych dotyczących finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych w innych krajach

### Analiza kliniczna:

- Nie załączono skal wykorzystanych w analizie

### Analiza ekonomiczna:

- W modelu przyjęto niewłaściwe zestawy użyteczności stanów zdrowia. Wyjaśnienie: brak szczegółowej informacji o metodologii przyjętych użyteczności;
- Nie zidentyfikowano innych modeli dotyczących tego samego problemu. Wyjaśnienie: pomimo, że został odnaleziony inny model (NICE 2016) dotyczący tego samego problemu nie odniesiono wyników, założeń, jak i zastosowanej metodyki do wyników otrzymanych w opracowanej analizie ekonomicznej;
- Nie przeprowadzono walidacji zewnętrznej modelu;
- W analizie wrażliwości nie uwzględniono zakresu zmienności niepewnych parametrów. Wyjaśnienie: nie testowano górnych i dolnych przedziałów 95% przedziałów ufności dla parametrów skuteczności;
- Nie oszacowano niepewności wyników. Wyjaśnienie: w modelu brak obliczeń wykonanych w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości.

### Analiza wpływu na budżet:

- brak