



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Cosentyx (sekukinumab)
w ramach programu lekowego
„Leczenie pacjentów z aktywną postacią
spondyloartropatii (SpA) bez zmian radiograficznych
charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10 M46.8)”**

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4231.33.2021

Data ukończenia: 29 lipca 2021 r.

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 2020 poz. 2176) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913).

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 2020, poz. 2176) 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 2019, poz. 1781).

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

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

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (UCB Pharma S.A. – Cimzia, Pfizer Europe MA EEIG – Enbrel, Sandoz GmbH – Erelzi).

Zakres wyłączenia jawności: dane UCB Pharma S.A., Pfizer Europe MA EEIG, Sandoz GmbH o zakresie tajemnicy przedsiębiorców.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 poz. 2176) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: UCB Pharma S.A., Pfizer Europe MA EEIG, Sandoz GmbH.

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców: UCB Pharma S.A. – Cimzia, Pfizer Europe MA EEIG – Enbrel, Sandoz GmbH – Erelzi, Novartis Poland sp. z o.o. – Cosentyx.

Zakres wyłączenia jawności: dane UCB Pharma S.A., Pfizer Europe MA EEIG, Sandoz GmbH, 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 2020 poz. 2176) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: UCB Pharma S.A., Pfizer Europe MA EEIG, Sandoz GmbH, Novartis Poland sp. z o.o.

Wykaz wybranych skrótów

ACR	American College of Rheumatology
ADA	adalimumab
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AE	analiza ekonomiczna
AIAT	aminotransferaza alaninowa
AKL	analiza kliniczna
APD	analiza problemu decyzyjnego
ASAS	Assessment in Ankylosing Spondylitis Working Group
ASDAS	poziom aktywności ZZSK (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score)
AspAT	aminotransferaza asparaginianowa
ASQoL	kwestionariusz jakości życia w ZZSK (Ankylosing Spondylitis Quality of Life)
axSpA	spondyloartropatia osiowa (axial spondyloarthritis)
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
BASDAI	wskaźnik aktywności ZZSK (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index)
BASFI	Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index
BIP	Biuletyn informacji publicznej
BSR-BHPR	British Society for Rheumatology
CER	certolizumab pegol
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
CRA	Canadian Rheumatology Association
CRP	stężenie białka C-reaktywnego
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
DGL	Departament Gospodarki Lekami
EAN	europejski kod towarowy (european article number)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
ETA	etanercept
EULAR	European League Against Rheumatism
GOL	golimumab
GTIN	Globalny Numer Jednostki Handlowej (Global Trade Item Number)
HAS	Haute Autorité de Santé
HLA-B27	ludzki antygen leukocytny B27
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICD-10	międzynarodowa klasyfikacja chorób i stanów zdrowia
IL-17	interleukina 17
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

iTNF	inhibitor czynnika nekrozy nowotworów (tumor necrosis factor inhibitor)
ITT	analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (Intention To Treat)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2021 r., poz. 974)
LMPCh	leki modyfikujące przebieg choroby
LOCF	wartość z ostatniej obserwacji (last observation carried forward)
ŁZS	łuszczycowe zapalenie stawów
MET	metotreksat
MRI	obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (magnetic resonance imaging)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NLPZ	niesteroidowe leki przeciw zapalne
nr-axSpA	nieradiograficzna spondyloartropatia osiowa
OB	odczyn Biernackiego
p	wartość p (p-value)
PBAC	The Pharmaceutical Benefits Advisory Comitee
PLC	placebo
PLT	płytki krwi
pSpA	obwodowa spondyloartropatia
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
PTR	Polskie Towarzystwo Reumatologiczne
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
RCT	randomizowane badanie kliniczne (randomised clinical trial)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2021 r., poz. 74)
RTG	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
RZS	reumatoidalne zapalenie stawów
SD	odchylenie standardowe
SEK	sekukinumab
SFR	French Society for Rheumatology
SMC	Scottish Medicines Consortium
SpA	Spondyloartropatia
SUL	sulfasalazyna

Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa refundacji	<ul style="list-style-type: none">o ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523)
Ustawa świadczeniach	<ul style="list-style-type: none">o ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.)
VAS	wizualna skala analogowa (visual analogue scale)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WHOCC	Centrum Współpracy nad Metodologią Statystyczną Leków podlegające Światowej Organizacji Zdrowia (World Health Organization Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology)
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
ZK	Zespół Koordynacyjny
ZN	zdarzenia niepożądane
ZZSK	zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	11
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	11
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	11
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	15
3.2. Problem zdrowotny	15
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	16
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	17
3.4.1. Opinie ekspertów klinicznych	20
3.5. Refundowane technologie medyczne	21
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	21
4. Ocena analizy klinicznej	23
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	23
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	23
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	24
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	24
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	25
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	27
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	27
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	29
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	29
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	29
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	30
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	31
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	31
4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	31

4.3.	Komentarz Agencji	31
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	33
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	33
5.1.1.	Dane wejściowe do modelu	33
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	34
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	34
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	35
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	35
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	36
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	37
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	37
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	38
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	38
5.4.	Komentarz Agencji	39
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	41
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	41
6.1.1.	Dane wejściowe do modelu	41
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	42
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	43
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	45
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	45
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	46
6.4.	Komentarz Agencji	46
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	47
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	48
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	50
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	52
11.	Kluczowe informacje i wnioski	53
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	55
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	56
14.	Źródła.....	57
15.	Załączniki.....	60

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znaki pisma z Ministerstwa Zdrowia 04.06.2021 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.1584.2020.11.RBO

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkty lecznicze:
 - Cosentyx (sekukinumab), 150 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań, 2 amp.-strzyk., 1 ml, EAN (GTIN): 05909991203832¹
 - Wnioskowane wskazanie:
zgodne z zapisami programu lekowego „Leczenie pacjentów z aktywną postacią spondyloartropatii (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10 M46.8)” (patrz. rozdz. 3.1.2.2. niniejszej AWA).
-

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:

- Cosentyx (sekukinumab), 150 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań, 2 amp.-strzyk., 1 ml¹, 4 134,25 PLN
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

X TAK _ NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny:

Novartis Europharm Limited
Vista Buildeng, Elm Park, Merrion Road
Dublin 4, Irlandia

Wnioskodawca:

Novartis Poland sp. z o. o.
ul. Marynarska 15
02-674 Warszawa, Polska

¹ Podano zgodnie ze zleceniem Ministra Zdrowia. W piśmie przewodnim z dnia 18.12.2020 r. do przedmiotowego wniosku refundacyjnego przedstawiciel Novartis Polska Sp.z o.o. jako ocenianą interwencję podał: Cosentyx (sekukinumab) roztwór do wstrzykiwań; 150 mg/ml; 2 amp.-strz.; 2 wstrz.; kod EAN: 5909991203832.

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 04.06.2021 r., znak PLR.4500.1584.2020.11.RBO (data wpływu do AOTMiT: 04.06.2021 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r. poz. 523) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Cosentyx (sekukinumab), 150 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań, 2 amp.-strzyk., 1 ml, EAN (GTIN): 05909991203832²

w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z aktywną postacią spondyloartropatii (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10 M46.8)”.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Agencja pismem z dn. 02.07.2021 r., znak OT.4231.33.2021.2.ALW wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji pismem z dn. 16.07.2021 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Cosentyx (sekukinumab) stosowanego w leczeniu spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK, [REDACTED], [REDACTED], Warszawa, 2020 r.,
- Analiza kliniczna dla leku Cosentyx (sekukinumab) stosowanego w leczeniu spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK, [REDACTED], [REDACTED], Warszawa, 2020 r.,
- Analiza minimalizacji kosztów dla leku Cosentyx (sekukinumab) stosowanego w leczeniu spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK, [REDACTED], [REDACTED], Warszawa, 2020 r.,
- Analiza wpływu na budżet dla leku Cosentyx (sekukinumab) stosowanego w leczeniu spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK, [REDACTED], [REDACTED], Warszawa, 2020 r.,
- Odpowiedź na pismo nr OT.4231.33.2021.2.ALW dotycząca leku Cosentyx (sekukinumab) stosowanego w leczeniu spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK, [REDACTED], [REDACTED], Warszawa 2021 r.

² Podano zgodnie ze zleceniem Ministra Zdrowia. W piśmie przewodnim z dnia 18.12.2020 r. do przedmiotowego wniosku refundacyjnego przedstawiciel Novartis Polska Sp.z o.o. jako ocenianą interwencję podał: Cosentyx (sekukinumab) roztwór do wstrzykiwań; 150 mg/ml; 2 amp.-strz.; 2 wstrz.; kod EAN: 5909991203832.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego [ChPL Cosentyx]

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Cosentyx (sekukinumab), 150 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań, 2 amp.-strzyk, 1 ml, EAN (GTIN): 05909991203832 ³
Kod ATC	<u>L04AC10</u> (leki immunosupresyjne, inhibitory interleukiny, sekukinumab)
Substancja czynna	sekukinumab (SEK)
Wnioskowane wskazanie	Zgodne z kryteriami selekcji programu lekowego „Leczenie pacjentów z aktywną postacią spondyloartropatii (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10 M46.8)” (patrz. rozdz. 3.1.2.2. niniejszej AWA).
Dawkowanie	<u>Spondyloartropatia osiowa bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla AS (nr-axSpA):</u> zalecana dawka wynosi 150 mg i podawana jest początkowo w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4., a następnie stosuje się comiesięczne dawki podtrzymujące.
Droga podania	Wstrzyknięcie podskórne
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Sekukinumab jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG1/k, które selektywnie wiąże się i neutralizuje prozapalną cytokinę, interleukinę-17A (IL-17A). Sekukinumab hamuje uwalnianie prozapalnych cytokin, chemokin i mediatorów uszkodzenia tkanek oraz zmniejsza udział IL-17A w wywoływaniu chorób autoimmunologicznych i zapalnych. IL-17A jest naturalnie występującą cytokiną uczestniczącą w prawidłowych odpowiedziach zapalnych i immunologicznych. Zwiększoną liczbę limfocytów wytwarzających IL-17A stwierdzono także u pacjentów z postacią spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK. Wykazano, że zahamowanie IL-17A jest skuteczne w leczeniu zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, wskazując na decydującą rolę tej cytokiny w spondyloartropatii osiowej.

Zgodnie z danymi Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA) oprócz ocenianej interwencji do obrotu na terytorium Unii Europejskiej dopuszczone są: inne moce leku (75 mg, 300 mg), inna postać (proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwania) oraz inne wielkości opakowań⁴.

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego [ChPL Cosentyx]

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	14.01.2015 r. (procedura centralna), 28.04.2020 r. poszerzono rejestrację o nr-axSpA
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<ul style="list-style-type: none"> • łuszczyca plackowata u dorosłych, • łuszczyca plackowata u dzieci i młodzieży, • łuszczycowe zapalenie stawów, • zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ang. ankylosing spondylitis, ZZSK, postać spondyloartropatii osiowej ze zmianami radiograficznymi charakterystycznymi dla ZZSK), • <u>spondyloartropatia osiowa bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (nr-axSpA):</u> leczenie aktywnej postaci nr-axSpA z obiektywnymi objawami zapalenia, na które wskazuje zwiększone stężenie białka C-reaktywnego (CRP) i/lub wynik badania metodą rezonansu

³ Podano zgodnie ze zleceniem Ministra Zdrowia. W piśmie przewodnim z dnia 18.12.2020 r. do przedmiotowego wniosku refundacyjnego przedstawiciel Novartis Polska Sp.z o.o. jako ocenianą interwencję podał: Cosentyx (sekukinumab) roztwór do wstrzykiwań; 150 mg/ml; 2 amp.-strz.; 2 wstrz.; kod EAN: 5909991203832.

⁴ ChPL Cosentyx i EMA Cosentyx: https://www.ema.europa.eu/en/documents/all-authorized-presentations/cosentyx-epar-all-authorized-presentations_pl.pdf (dostęp: 12.07.2021 r.).

	magnetycznego (MRI) u osób dorosłych z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ).
Status leku sierocego	brak
Warunki dopuszczenia do obrotu	okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania leku (ang. Periodic safety update reports, PSURs)

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Wnioskowana technologia lekowa nie była przedmiotem oceny Agencji

Produkt leczniczy Cosentyx był oceniany przez Agencję w innych wskazaniach. Uzyskał on pozytywne stanowisko Rady Przejrzystości (RP) i rekomendację Prezesa Agencji w ramach programu lekowego: „Leczenie ciężkiej, aktywnej postaci zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10: M45)” (zlecenie 54/2017) oraz negatywne stanowiska RP i rekomendacje Prezesa w ramach następujących programów lekowych: „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40,0)” (zlecenie 68/2016), „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L40.5, M07.1, M07.2, M07.3)” (zlecenie 55/2017), „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) sekukinumabem z występującą jednocześnie łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego lub u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na leczenia inhibitorami TNF-alfa (ICD-10 L45.5, M07.1, M07.2, M07.3)” (zlecenie 56/2017).

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	4 134,25 PLN
Kategoria dostępności refundacyjnej	program lekowy
Poziom odpłatności	bezpłatny
Grupa limitowa	istniejąca grupa limitowa 1180.0, sekukinumab
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Zgodne z kryteriami selekcji programu lekowego „Leczenie pacjentów z aktywną postacią spondyloartropatii (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10 M46.8)”
Kryteria kwalifikacji	<p>A.</p> <ol style="list-style-type: none"> 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. Do programu kwalifikuje się pacjentów:

	<p>2.1 z przewlekłym bólem krzyża trwającym > 3 miesięcy i pojawieniem się objawów przed 45 r.ż., z obecnym zapaleniem stawów krzyżowo-biodrowych w badaniu rezonansu magnetycznego (MR) bez klasycznych zmian radiograficznych w stawach krzyżowo-biodrowych obserwowanych na zdjęciach RTG lub obecnym antygenem HLA B27z ustalonym rozpoznaniem spondyloartropatii osiowej oraz pacjentów z zapaleniem stawów obwodowych lub przyczepów ścięgniastych z rozpoznaniem spondyloartropatii obwodowej na podstawie kryteriów klasyfikacyjnych SpA wg ASAS</p> <p>oraz</p> <p>z aktywną i ciężką postacią choroby, która musi być udokumentowana dwukrotnie w odstępie przynajmniej 4 tygodni, przy braku zmian leczenia w tym okresie:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) przy dominujących objawach ze strony kręgosłupa (postać osiowa) mimo stosowania co najmniej dwóch niesteroidowych leków przeciwzapalnych stosowanych kolejno przez co najmniej 4 tygodnie każdy (podawanych w różnym czasie) w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez pacjenta dawce; 2) przy dominujących objawach ze strony stawów obwodowych (postać obwodowa) pomimo leczenia dwoma syntetycznymi, konwencjonalnymi lekami modyfikującymi postęp choroby: <ol style="list-style-type: none"> a) sulfasalazyna w dawce 2-3 g/dobę lub maksymalnej tolerowanej; b) metotreksat w dawce 25 mg/tydzień lub maksymalnej tolerowanej; <p>przez okres minimum 3 miesięcy każdym lub po niepowodzeniu leczenia co najmniej jednym wstrzyknięciem dostawowym glikokortykosteroidów;</p> <ol style="list-style-type: none"> 3) przy zapaleniu ścięgien (postać obwodowa) pomimo stosowania co najmniej dwóch niesteroidowych leków przeciwzapalnych kolejno przez co najmniej 4 tygodnie każdy (podawanych w różnym czasie) w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez pacjenta dawce lub co najmniej jednokrotnego miejscowego podania glikokortykosteroidów. <p>lub</p> <p>2.2 z ustalonym rozpoznaniem spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiograficznych, wcześniej leczonych biologicznie w programie „Leczenie pacjentów z aktywną postacią spondyloartropatii (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD – 10 M46.8)”, u których wystąpił brak skuteczności leczenia w trakcie terapii jednym inhibitorem TNF alfa lub wystąpiły działania niepożądane w trakcie terapii maksymalnie dwoma inhibitorami TNF alfa i którzy obecnie spełniają pozostałe kryteria kwalifikacyjne do niniejszego programu lekowego.</p> <p>3. Aktywną postacią choroby stwierdza się, gdy spełnione są poniższe kryteria:</p> <p>3.1 w postaci osiowej przy dominujących objawach ze strony kręgosłupa:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) wartość wskaźnika BASDAI \geq 4 lub ASDAS \geq 2,1 w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 4 tygodni; 2) ból kręgosłupa \geq 4 oceniony za pomocą wizualnej skali analogowej VAS od 0 do 10 cm w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 4 tygodni; 3) ogólna ocena stanu choroby (aktywności, ciężkości i dalszej prognozy choroby oraz aktywności zawodowej) większa niż 5 cm na skali od 0 do 10 cm: <ol style="list-style-type: none"> a) ocena ta powinna być dokonana przez lekarza prowadzącego oraz drugiego lekarza – eksperta, specjalistę reumatologa, doświadczonego w leczeniu chorób z kręgu spondyloartropatii zapalnych lekami biologicznymi; b) w ocenie eksperta uwzględnia się: <ul style="list-style-type: none"> - obraz kliniczny choroby, - czynniki ryzyka szybkiej progresji choroby, - wyniki badania wskaźników ostrej fazy, - wyniki badań obrazowych, - status aktywności zawodowej, - występowanie powikłań narządowych, w tym wtórnej amyloidozy, - współistnienie zapalenia przyczepów ścięgniastych, zajęcia narządu wzroku z częstymi zaostrzeniami zapalenia błony naczyniowej, możliwości alternatywnych sposobów leczenia; c) ocena przez lekarza eksperta jest prowadzona jednokrotnie po drugim pomiarze wartości BASDAI lub ASDAS; <p>3.2 w postaci obwodowej przy dominujących objawach ze strony stawów obwodowych i/lub przyczepów ścięgniastych:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) liczba obrzękniętych stawów i/lub zapalnie zmienionych przyczepów ścięgniastych (spośród ścięgien Achillesa oraz rozciągnięć podszwowych) – co najmniej 3 łącznie – w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 4 tygodni oraz
--	--

	<ol style="list-style-type: none"> 2) liczba tkliwych stawów i/lub przyczepów ścięgnistych (spośród ścięgien Achillesa oraz rozciągnięć podszwowych) – co najmniej 3 łącznie - w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 4 tygodni oraz 3) ogólna ocena aktywności choroby przez pacjenta odpowiadająca wartości 4 lub 5 w pięciostopniowej skali Likerta oraz 4) ogólna ocena aktywności choroby przez lekarza prowadzącego odpowiadająca wartości 4 lub 5 w pięciostopniowej skali Likerta oraz 5) ogólna ocena stanu choroby (aktywności, ciężkości i dalszej prognozy choroby oraz aktywności zawodowej), dokonana jednokrotnie po drugim pomiarze ilości zajętych stawów i przyczepów ścięgnistych 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, przy czym w ocenie eksperta uwzględnia się: <ol style="list-style-type: none"> a) obraz kliniczny choroby, b) czynniki ryzyka szybkiej progresji choroby, c) wyniki badania wskaźników ostrej fazy, d) wyniki badań obrazowych, e) status aktywności zawodowej, f) występowanie powikłań narządowych, w tym wtórnej amyloidozy, g) współistnienie zapalenia przyczepów ścięgnistych, zajęcia narządu wzroku z częstymi zaostrzeniami zapalenia błony naczyniowej, możliwości alternatywnych sposobów leczenia. <ol style="list-style-type: none"> 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. 5. W przypadku kobiet wymagana jest zgoda na świadomą kontrolę urodzeń, zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, którym odbywa się leczenie biologiczne.
Kryteria stanowiące przeciwwskazania do kwalifikacji do programu	<p>B. Przeciwwskazania do udziału w programie wynikają z przeciwwskazań do stosowania określonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego substancji czynnej ujętej w programie lekowym, z uwzględnieniem rekomendacji EULAR/ASAS.</p>
Adekwatna odpowiedź na leczenie	<p>C.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. w przypadku postaci osiowej: <ol style="list-style-type: none"> a) po 3 miesiącach (± 1 miesiąc) terapii zmniejszenie wartości BASDAI $\geq 50\%$ lub ≥ 2 jednostki albo zmniejszenie wartości ASDAS o 50% lub $\geq 1,1$ jednostki w stosunku do wartości sprzed leczenia, b) po 6 miesiącach (± 1 miesiąc) terapii uzyskanie niskiej aktywności choroby mierzonej wartością BASDAI < 3 albo ASDAS $< 1,3$; 2. w przypadku postaci obwodowej: <ol style="list-style-type: none"> a) po 3 miesiącach (± 1 miesiąc) terapii zmniejszenie o co najmniej 30% w stosunku do wartości sprzed leczenia łącznej liczby zajętych stawów i przyczepów ścięgnistych oraz zmniejszenie aktywności choroby wg skali Likerta o co najmniej jedną jednostkę, zarówno w ocenie chorego, jak i lekarza, b) po 6 miesiącach (± 1 miesiąc) terapii osiągnięcie niskiej aktywności choroby definiowanej jako zmniejszenie o co najmniej 50% w stosunku do wartości sprzed leczenia łącznej liczby zajętych stawów i przyczepów ścięgnistych oraz aktywności choroby wg skali Likerta, zarówno w ocenie chorego, jak i lekarza.
Kryteria i warunki zamiany terapii na inną	<p>D.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Zmiana terapii na leczenie inną, wymienioną w programie substancją czynną, możliwa jest tylko w następujących sytuacjach: <ol style="list-style-type: none"> a) wystąpienie ciężkiej reakcji uczuleniowej na substancję czynną lub pomocniczą lub b) wystąpienie ciężkich działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuowanie terapii, które nie ustępują mimo dostosowywania dawki leku zgodnie z ChPL lub c) brak uzyskania adekwatnej odpowiedzi na zastosowaną substancję czynną zgodnie z pkt C lub utrata adekwatnej odpowiedzi stwierdzona w trakcie dwóch kolejnych wizyt monitorujących. 2. W ramach programu nie dopuszcza się możliwości ponownej kwalifikacji do terapii substancją czynną, którą pacjent był leczony w przeszłości nieskutecznie.

	<p>3. Kwalifikacja pacjenta do drugiego leku w ramach programu lekowego nie wymaga zgody Zespołu Koordynacyjnego, jeśli jest zgodna z opisem.</p>
Kryteria wyłączenia z programu	<p>E.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. brak uzyskania adekwatnej odpowiedzi na leczenie zgodnie z pkt C; 2. utrata adekwatnej odpowiedzi na leczenie zgodnie z pkt. C stwierdzony w trakcie dwóch wizyt monitorujących; 3. wystąpienie działań niepożądanych, które w opinii lekarza prowadzącego oraz zgodnie z Charakterystyką produktu Leczniczego, którym prowadzona jest terapia, są przeciwwskazaniami do leczenia daną substancją czynną.
Czas leczenia w programie	<p>F.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Kryteria kwalifikacji i wyłączenia z programu określają czas leczenia w programie. 2. W przypadku istotnej czasowej przerwy w leczeniu daną substancją czynną, schemat monitorowania ulega modyfikacji z uwzględnieniem okresu przerwy w podawaniu leku. 3. Lekarz prowadzący może zwrócić się do Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych o wyrażenie zgody na kontynuację leczenia daną substancją czynną w uzasadnionych sytuacjach klinicznych w przypadku nieuzyskania przez chorego niskiej aktywności choroby zgodnie z pkt C ppkt 1b) lub 2b), szczególnie u pacjentów z wyjściową bardzo dużą aktywnością choroby lub występowaniem czynników złej prognozy. Bez zgody Zespołu Koordynacyjnego dalsze leczenie daną substancją czynną w przypadku braku uzyskania niskiej aktywności choroby po 6 miesiącach (± 1 miesiąc) terapii nie jest możliwe.
Kryteria ponownego włączenia do programu	<p>G.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Pacjent, u którego zakończono leczenie w ramach programu substancją czynną leku biologicznego zastosowaną zgodnie z zapisami programu z powodu uzyskania niskiej aktywności choroby i u którego w trakcie badania kontrolnego stwierdzono nawrót aktywnej choroby zgodny z kryteriami udziału w programie, jest włączany do leczenia w ramach programu bez kwalifikacji. 2. Pacjent jest włączany do ponownego leczenia substancją czynną, której zastosowanie wywołało niską aktywność choroby. 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.
Dawkowanie	<ol style="list-style-type: none"> 1) Certolizumab pegol, etanercept i sekukinumab należy podawać zgodnie z dawkowaniem określonym w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego z uwzględnieniem rekomendacji EULAR/ASAS, w tym możliwości zmniejszenia dawki leku lub wydłużenia odstępu pomiędzy kolejnymi dawkami u pacjentów, u których uzyskano cel terapii. 2) U pacjentów z zapaleniem stawów obwodowych należy rozważyć łączne stosowanie certolizumabu pegol, etanerceptu i sekukinumabu z metotreksatem lub sulfasalazyną w skutecznych klinicznie i dobrze tolerowanych dawkach.
Badania przy kwalifikacji	<ol style="list-style-type: none"> 1. oznaczenie antygenu HLA B27 kiedykolwiek w przeszłości; 2. morfologia krwi; 3. płytki krwi (PLT); 4. odczyn Biernackiego (OB); 5. aminotransferaza asparaginianowa (AspAT); 6. aminotransferaza alaninowa (AIAT); 7. stężenie kreatyniny w surowicy; 8. stężenie białka C-reaktywnego (CRP); 9. badanie ogólne moczu (do decyzji lekarza); 10. próba tuberkulinowa lub test Quantiferon; 11. obecność antygenu HBs; 12. przeciwciała anty-HCV; 13. obecność antygenu wirusa HIV (HIV Ag/Ab Combo); 14. RTG klatki piersiowej z opisem (maksymalnie do 6 miesięcy przed kwalifikacją); 15. EKG z opisem; 16. badanie obrazowe RTG stawów krzyżowo-biodrowych; 17. MR stawów krzyżowo-biodrowych

Monitorowanie leczenia	<p>1) Po 3 miesiącach (± 1 miesiąc) i 6 miesiącach (± 1 miesiąc) od pierwszego podania substancji czynnej należy wykonać:</p> <ol style="list-style-type: none"> a) morfologię krwi; b) odczyn Biernackiego (OB); c) stężenie białka C-reaktywnego (CRP); d) stężenie kreatyniny w surowicy; e) AspAT i AlAT <p>oraz dokonać oceny skuteczności zastosowanej terapii. Jeżeli terapia jest kontynuowana powyższe badania powtarzać po każdym kolejnych 6 miesiącach (± 1 miesiąc).</p>
-------------------------------	---

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Przedmiotowy wniosek dotyczy poszerzenia wskazań refundacyjnych dla leku Cosentyx o populację pacjentów zgodną z ocenianym programem lekowym: „Leczenie pacjentów z aktywną postacią spondyloartropatii (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10 M46.8)”. Obecnie w ramach aktualnie obowiązującego programu lekowego B.82, zgodnego z wnioskowanym wskazaniem, refundowane są: etanercept oraz certolizumab pegol.

Zgodnie z ChPL Cosentyx wskazanie zarejestrowane dla SEK obejmuje nr-axSpA. Z kolei wnioskowane wskazanie dotyczy zarówno osiowej, jak i obwodowej postaci choroby, zatem jest szersze niż zarejestrowane.

W analizie klinicznej wnioskodawcy nie odnaleziono dowodów naukowych (badań klinicznych lub obserwacyjnych) dla części wnioskowanego wskazania (tj. obwodowej postaci SpA), tym samym nie uwzględniono ich w analizie ekonomicznej. Wnioskodawca uzasadniał to następująco: „Jak wskazują autorzy wytycznych portugalskich (SPR 2016) gdy mowa jest o postaci obwodowej nr-SpA to w kontekście aktualnych zaleceń, zakłada się, że pacjenci mają objawy zarówno osiowe jak i obwodowe, ale to objawy pozaosiowe przyczyniają się do ogólnego poziomu aktywności choroby. Powyższe informacje potwierdza wypowiedź dr Marcina Stajszczyka, Przewodniczącego Komisji ds. Polityki Zdrowotnej i Programów Lekowych Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego: „*podział SpA z uwagi na kryteria klasyfikacyjne w praktyce klinicznej nie jest bardzo często istotny z uwagi na współwystępowanie u jednego pacjenta zarówno objawów osiowych, jak i obwodowych, a także subkliniczne występowanie aktywnego zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych u pacjentów z manifestacją kliniczną zapalenia stawów obwodowych, przyczepów ścięgniastych czy palców.*” „Wytyczne kliniczne wskazują na brak danych klinicznych dla populacji o izolowanej postaci obwodowej SpA. Pacjenci z SpA o przewadze objawów obwodowych stanowią specyficzną podgrupę pacjentów. Ale jeśli wykluczy się z tej grupy pacjentów z ŁZS, pozostali, będąc grupą bardziej klinicznie niejednorodną, zwykle nie są włączani do kontrolowanych badań klinicznych w celu oceny nowych metod leczenia.”

Produkt leczniczy Cosentyx ma być dostępny w ramach programu lekowego, co pozwoli na włączenie/wyłączenie z niego dokładnie określonej populacji, która potencjalnie może osiągnąć największą korzyść z jego stosowania oraz ogranicza możliwości jego nadużywania. Program lekowy umożliwi także systematyczne monitorowanie leczenia. Ze względu na kategorię dostępności refundacyjnej lek i świadczenia realizowane w ramach programu lekowego będą bezpłatne dla pacjenta. Wnioskodawca proponuje finansowanie leku w ramach istniejącej grupy limitowej, a zaproponowany przez wnioskodawcę RSS jest możliwy do wprowadzenia.

3.2. Problem zdrowotny

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

Spondyloartropatie zapalne (SpA) to grupa chorób, w których dochodzi do zapalenia stawów kręgosłupa i tkanek okołokręgosłupowych, stawów obwodowych, przyczepów ścięgniastych oraz zmian zapalnych w wielu innych układach i narządach. Przyczyna SpA nie jest znana. Jak w wielu chorobach reumatycznych, bierze się pod uwagę udział czynników genetycznych i zakażeń. W surowicy nie stwierdza się czynnika reumatoidalnego klasy IgM. Często obecny jest antygen HLA-B27. Wyróżnia się postać osiową (ang. axial Spondyloarthritis, axSpA), w której dominują objawy ze strony kręgosłupa oraz obwodową (ang. peripheral Spondyloarthritis, pSpA) manifestującą się głównie zapaleniem stawów (najczęściej niesymetrycznym) kończyn dolnych, a także stawów krzyżowo-biodrowych oraz zapaleniem ścięgien i palców. [Szczeklik 2018, PTR 2021]

Objawy choroby dotyczą wielu układów w tym: ruchu, wzroku, krążenia, oddechowego, moczowo-płciowego, nerwowego i pokarmowego. [AOTMiT OT.4331.34.2018]

Tabela 5. Kryteria rozpoznania axSpA i pSpA [PTR 2021]

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

Do spondyloartropatii głównie osiowych należą ZZSK i nieradiologiczna axSpA. W praktyce klinicznej zapalenie stawów obwodowych, zapalenie przyczepów ścięgien (enthesitis) i zapalenia palców (dactylitis) występują odpowiednio u około 30%, 13,5% i 5,5% pacjentów z ZZSK i w podobnym odsetku u chorych z nr-axSpA.

U około 12–20% chorych z pSpA występuje zapalny ból pleców, natomiast subkliniczne zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych w badaniu MRI może dotyczyć nawet 2-krotnie większego odsetka pacjentów.

Podział SpA z uwagi na kryteria klasyfikacyjne w praktyce klinicznej bardzo często nie jest istotny. U jednego pacjenta mogą występować zarówno objawy osiowe, jak i obwodowe, a także subkliniczne aktywne zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych równoczesne z manifestacją kliniczną zapalenia stawów obwodowych, przyczepów ścięgniastych czy palców. [PTR 2021]

Epidemiologia

Nieradiograficzna axSpA według różnych badań dotyczy od około 0,1–0,5% do nawet powyżej 1% populacji, co może ją czynić równie częstą jak reumatoidalne zapalenie stawów (RZS). Według różnych badań w populacji chorych ze spondyloartropatią odsetek pacjentów spełniających kryteria klasyfikacyjne ASAS dla pSpA wynosił około 25%. [PTR 2021, Szczeklik 2018]

Rokowanie

Początek choroby ma miejsce w młodym wieku, a szczyt zachorowań przypada na około 30. rok życia. Rozpoznanie choroby względem pierwszych objawów bywa opóźnione nawet do 10 lat, co znacząco zmniejsza szanse na skuteczne leczenie i zachowanie prawidłowej ruchomości kręgosłupa oraz sprawności fizycznej. Obciążenie chorobą i jej wpływ na jakość życia w obu postaciach – radiograficznej i nieradiograficznej – nie różni się istotnie. Oczekiwana długość życia u chorych z ZZSK jest krótsza w porównaniu z populacją ogólną z uwagi na występujące powikłania, w tym kardiologiczne. Dodatkowo w związku z postępującym ograniczeniem sprawności około 10–30% chorych rezygnuje z pracy zawodowej po 10 latach trwania choroby. [PTR 2021]

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Tabela 6. Liczba pacjentów, u których zrealizowano świadczenie: „Leki w programie lekowym - Leczenie pacjentów z aktywną postacią spondyloartropatii (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK” [wg bazy SWIAD]

Leki w aktualnie obowiązującym programie lekowym	2018	2019	2020	Łącznie
certolizumab pegol	110	195*	254**	303
etanercept	-	-	6***	6***
Łącznie	110	195*	257	306

*196 wg publikowanych statystyk NFZ, **257 wg uchwały NFZ nr 5/2021/IV, ***5 wg uchwały NFZ nr 5/2021/IV.

Tabela 7. Populacja wnioskowana, w tym oszacowanie jej liczebności według eksperta klinicznego

Ekspert	prof. dr hab. n. med. Brygida Kwiatkowska Konsultantka Krajowa w dziedzinie reumatologii
Obecna liczba chorych w Polsce	„Okolo 100 000 -200 000”
Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	„Okolo 4000-9000 nowych zachorowań rocznie”
Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	„Okolo 2% chorych”
Odsetek pacjentów z dominującą komponentą obwodową	„5 – 10%”
grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce, które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii	„Chorzy z wywiadem łuszczycy w rodzinie oraz chorzy z dużą aktywnością choroby, chorzy z ryzykiem choroby neurodegeneracyjnej lub współistniejącym SM, a także tacy, u których dotychczasowe leczenie było nieskuteczne”
grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce, które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii	„Chorzy z współistniejącą aktywną nieswoistą zapalną chorobą jelit.”

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej przeszukano następujące źródła:

- Polskie Towarzystwo Reumatologiczne (PTR, www.reumatologia.ptr.net.pl);
- Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS, www.asas-group.org)
- European League Against Rheumatism (EULAR, www.eular.org)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE, www.nice.org.uk)
- British Society for Rheumatology (BSR, www.rheumatology.org.uk)
- Scottish Society of Rheumatology (SCR, www.scottishrheumatology.org.uk)
- American College of Rheumatology (ACR, www.rheumatology.org)
- Canadian Rheumatology Association (CRA, www.rheum.ca)
- Spondyloarthritis research Consortium of Canada (SPARCC, www.sparcc.ca/index.html)

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 07.07.2021 r. Wykorzystano słowa kluczowe: *spondyloartropatia / spondyloarthropathy, nieradiograficzna spondyloartropatia/ nonradiographic spondyloarthropathy, spondyloartropatia osiowa / axial spondyloarthropathy, spondyloartropatia obwodowa / peripheral spondyloarthropathy, nr-axSpA, pSpA*. Ponadto przeprowadzono wyszukiwanie niesystematyczne z wykorzystaniem wymienionych haseł w bazie Medline (przez PubMed). W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 10 wytycznych. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTR 2021 (Polska)	<p><u>Sekukinumab w leczeniu pacjentów z osiową i obwodową spondyloartropatia</u></p> <p>Wyniki badań klinicznych potwierdzają, że SEK znajduje praktyczne zastosowanie w leczeniu pacjentami z różnymi postaciami klinicznymi axSpA, np. nr-axSpA. Lek może być zastosowany w pierwszej linii zarówno po niepowodzeniu terapii NLPZ, jak i po niepowodzeniu terapii inh biotrem czynnika nowotworów α (iTNF). Zastosowanie SEK w drugiej linii leczenia biologicznego jako preferowanej opcji terapeutycznej należy rozważyć szczególnie w przypadku pierwotnej nieskuteczności iTNF. Nie oceniono efektywności SEK w przypadku wcześniejszej nieskuteczności na > 1 iTNF.</p> <p>Biorąc pod uwagę wysoką skuteczność SEK w leczeniu pacjentów z ŁZS, w tym takich objawów, jak zapalenie stawów obwodowych, zapalenie ścięgien i zapalenie palców oraz łuszczycy skóry i paznokci, SEK może stanowić także skuteczną opcję leczenia u części pacjentów z obwodową SpA. Analogicznie jak w przypadku axSpA i ŁZS, sekukinumab może być zastosowany zarówno w pierwszej, jak i kolejnych liniach leczenia biologicznego.</p> <p>Sekukinumab nie jest lekiem preferowanym u pacjentów z SpA z nawracającym zapaleniem błony naczyniowej oka. Sekukinumab może być lekiem z wyboru u pacjentów, u których potencjalne ryzyko reaktywacji lub narażenia na zarażenie prątkiem <i>de novo</i> jest duże.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Pozycjonowanie sekukinumabu w leczeniu pacjentów z osiową i obwodową SpA powinno należeć do lekarza prowadzącego terapię z uwzględnieniem indywidualnej sytuacji pacjenta, manifestacji klinicznych choroby oraz profilu bezpieczeństwa.</p> <p><i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie podano.</i></p>
<p>EULAR 2016 (Europa)</p>	<p><u>Aktualizacja wytycznych ASAS/EULAR z 2016 dotyczących leczenia axSpA</u></p> <p>Biologiczne leki antyreumatyczne modyfikujące przebieg choroby (bLMPCh) powinny być rozważone u pacjentów z utrzymującą się wysoką aktywnością choroby pomimo leczenia konwencjonalnego. Obecna praktyka to rozpoczynanie terapii od iTNF (poziom dowodów: 1a dla iTNF, 1b dla iIL-17, siła rekomendacji: A, poziom zgodności: 9,6 (1,9) 93% ≥8).</p> <p>W przypadku niepowodzenia terapii iTNF, należy rozważyć zmianę na inny iTNF (poziom dowodów: 2, siła rekomendacji: B; poziom zgodności: 9,6 (0,95), 97% ≥8) lub terapię iIL-17 (zalecenia oparto na badaniach dotyczących SEK) (poziom dowodów: 1b; poziom rekomendacji: A; poziom zgodności: 9,6 (0,95), 97% ≥8).</p> <p><u>Jakość dowodów naukowych:</u> IA – metaanalizy RCT; IB – min 1 RCT; II – min 1 badanie kontrolowane bez randomizacji; IIB – co najmniej jeden typ badania quasi-eksperymentalnego; III – badania opisowe (badania porównawcze, badania korelacji, opisy przypadków, serie przypadków); IV dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych;</p> <p><u>Kategorie rekomendacji:</u> A – oparta na dowodach z poziomu I; B – oparta na dowodach z poziomu II lub III, albo ekstrapolacji dowodów z 3 badań I poziomu; C – oparta na dowodach z poziomu IV lub ekstrapolacji dowodów z poziomu II lub III; D – oparte na niespójnych lub niejednoznacznych dowodach dowolnego poziomu</p> <p><i>Autorów opracowania zapytano o poziom zgodności z każdym ze stwierdzeń w skali 0-10, gdzie 0 oznaczał kompletny brak zgody, a 10 całkowitą zgodę ze stwierdzeniem. Podano średnią, SD oraz odsetek zgód na poziomie ≥ 8.</i></p>
<p>SFR 2018 (Francja)</p>	<p><u>Aktualizacja wytycznych z 2018 dotyczących leczenia pacjentów ze spondyloartropatią</u></p> <p>U pacjentów z aktywną axSpA pomimo leczenia NLPZ należy rozważyć leczenie biologiczne (iTNF lub iIL-17). Preferowane są iTNF. Leki biologiczne nie są wskazane w nieradiograficznej ax-SpA bez zapalenia w wynkach laboratoryjnych lub MRI, z wyjątkiem wybranych pacjentów (siła rekomendacji: A, poziom zgodności: 9,41).</p> <p>U pacjentów z aktywną obwodową SpA pomimo konwencjonalnego leczenia należy rozważyć leczenie biologiczne (za pomocą iTNF, iIL23 lub iIL17), zazwyczaj iTNF. (W szczególnych przypadkach można rozważyć podanie inhibitora fosfodiesterazy 4) (siła rekomendacji: A, poziom zgodności: 8,91).</p> <p>W przypadku niepowodzenia w pierwszej linii leczenia biologicznego z powodu braku odpowiedzi na leczenie lub niskiej tolerancji leczenia, po przeanalizowaniu powodów niepowodzenia, można rozważyć włączenie drugiego leku biologicznego (siła rekomendacji: A, poziom zgodności: 9,66).</p> <p><u>Kategorie rekomendacji:</u> A – oparta na dowodach z poziomu 1 (metaanaliza RCT lub co najmniej 1 badanie RCT); B – oparta na dowodach z poziomu 2 (co najmniej 1 nierandomizowane badanie z grupą kontrolną lub badanie quasideksperymentalne) lub ekstrapolacji dowodów z 1 poziomu; C – oparta na dowodach z poziomu 3 (badania opisowe) lub ekstrapolacji dowodów z poziomu 1 lub 2; D – oparta na dowodach z poziomu 4 (opinie ekspertów) lub ekstrapolacji dowodów z poziomu 1, 2 lub 3; a – leczenie pierwszego wyboru.</p> <p><i>Poziom zgodności autorów w skali 0-10, gdzie 0 to kompletny brak zgody ze stwierdzeniem, a 10 to całkowita zgoda.</i></p>
<p>NICE 2017 (Wielka Brytania)</p>	<p><u>Wytyczne dotyczą diagnostyki i leczenia spondyloartropatii u pacjentów powyżej 16. r. ż.</u></p> <p>Adalimumab, certolizumab pegol i etanercept są zalecane w obrębie zarejestrowanych wskazań jako opcje leczenia ciężkiej nr-axSpA u osób dorosłych, którzy niewystarczająco odpowiadali na NPLZ lub ich nie tolerowali. Jeżeli więcej niż 1 leczenie jest dostępne należy wybrać terapię o najniższym koszcie stosowania.</p> <p>Leczenie innym iTNFα jest zalecane u pacjentów nietolerujących lub nieuzyskujących odpowiedzi, lub którzy przestali odpowiadać na pierwszy iTNF.</p> <p><i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie podano.</i></p>
<p>BSR-BHPR 2017 (Wielka Brytania)</p>	<p><u>Wytyczne dotyczą terapii w axSpA w tym ZZSK lekami biologicznymi</u></p> <p>W przypadku nieskuteczności terapii standardowej należy rozważyć stosowanie leków biologicznych. Po 3-6 miesiącach terapii w przypadku nieskuteczności lub działań niepożądanych należy rozważyć zmianę na inny lek biologiczny.</p> <p>Terapia iTNF jest skuteczna w zmniejszaniu aktywności choroby i bólu kręgosłupa w axSpA (poziom dowodów: 1+; siła rekomendacji A; poziom zgodności autorów 9,6).</p> <p>Obecnie nie ma wystarczających dowodów, aby zalecić stosowanie innych leków biologicznych w axSpA (poziom dowodów: 1+; siła rekomendacji B; poziom zgodności autorów 9,3).</p> <p>W przypadku nieskuteczności iTNF lub wystąpienia zdarzeń niepożądanych można rozważyć inny lek z grupy iTNF (poziom dowodów: 2+; siła rekomendacji C; poziom zgodności autorów 9,7).</p> <p><u>Jakość dowodów naukowych:</u> 1++ – metaanalizy RCT, przeglądy systematyczne RCT lub badania RCT z bardzo niskim ryzykiem błędów systematycznego; 1+ – dobrze przeprowadzone metaanalizy, przeglądy systematyczne lub RCT z niskim ryzykiem błędów systematycznego; 1- – metaanalizy, przeglądy systematyczne lub RCT z wysokim ryzykiem błędów systematycznego; 2++ – wysokiej jakości przeglądy badań kliniczno-kontrolnych lub kohortowych; 2+ – dobrze przeprowadzone badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe z niskim ryzykiem błędów systematycznego i z umiarkowanym prawdopodobieństwem, że związek jest przyczynowy; 2- – badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe w wysokim ryzykiem błędów systematycznego i wysokim</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>prawdopodobieństwem, że związek nie jest przyczynowy; 3 – badania nieanalityczne (opisy przypadków, serie przypadków); 4 – opinie ekspertów;</p> <p><i>Kategorie rekomendacji:</i> A – oparta na dowodach z poziomu 1; B – oparta na dowodach z poziomu 2 lub ekstrapolacji dowodów z 1 poziomu; C – oparta na dowodach z poziomu 3 lub ekstrapolacji dowodów z poziomu 1 lub 2; D – oparta na dowodach z poziomu 4 lub ekstrapolacji dowodów z poziomu 2 lub 3.</p> <p>Poziom zgodności autorów w skali 0-10, gdzie 0 to kompletny brak zgody ze stwierdzeniem, a 10 to całkowita zgoda.</p>
<p>ACR/SAA/SRTN 2019 (Stany Zjednoczone)</p>	<p><u>Zalecenia dla dorosłych z aktywną nieradiograficzną ax-SpA</u></p> <p>U dorosłych pacjentów z aktywną nr-axSpA pomimo stosowania NLPZ:</p> <ul style="list-style-type: none"> • silnie rekomendowane jest leczenie iTNF nad brakiem takiej terapii (poziom dowodów: wysoki) oraz warunkowe zastosowanie iTNF nad terapią tofacytynibem lub SEK czy iksekizumabem (poziom dowodów: bardzo niski), • warunkowo rekomendowane jest zastosowanie: sulfasalazyny, metotreksatu lub tofacytynibu nad brakiem takiej terapii (poziom dowodów: bardzo niski), • warunkowo rekomendowane jest leczenie: SEK lub ksekizumabem nad brakiem takiej terapii lub terapii tofacytynibem (poziom dowodów: bardzo niski). <p>Nie ma zaleceń dotyczących wyboru konkretnego iTNF (poziom dowodów: bardzo niski). W leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną nr-axSpA pomimo stosowania NLPZ i z przeciwwskazaniami do stosowania iTNF, warunkowo rekomenduje się leczenie SEK lub ksekizumabem nad terapią sulfasalazyną, metotreksatem lub tofacytynibem (poziom dowodów: bardzo niski).</p> <p>W przypadku nieskuteczności pierwszego iTNF warunkowo zalecana jest zmiana terapii na SEK lub iksekizumab nad zmianę na inny iTNF (poziom dowodów: bardzo niski). W sytuacji braku wtórnej odpowiedzi na pierwszy iTNF warunkowo zaleca się zmianę na inny iTNF nad przejściem na lek biologiczny niebędący TNF (poziom dowodów: bardzo niski).</p> <p><i>Jakość dowodów naukowych:</i> wysoka – badania, które zapewniają dużą pewność co do oszacowania efektu, oraz nowe dane z przyszłych badań, nie zmieniają tego efektu; umiarkowane – badania, które dają pewność, że rzeczywisty efekt jest prawdopodobnie zbliżony do oszacowania, ale może być znacząco różny; niska – badania, które dają ograniczoną pewność co do efektu, a prawdziwy efekt mogą znacznie różnić się od oszacowania; bardzo niska – badania, które dają bardzo małą pewność co do efektu, a prawdziwy efekt może się znacznie różnić od oszacowania;</p> <p><i>Kategorie rekomendacji:</i> silna – działanie powinno być preferowane u prawie wszystkich pacjentów, zwykle wymagające wysokiej jakości dowodów, dużej pewności, że przyszłe badania nie zmienią wniosków oraz oceny, że pożądane efekty interwencji przeważają nad działaniami niepożądanymi; nie należy sugerować, że interwencja ma duże korzyści kliniczne; warunkowa – działania należy podejmować tylko w wybranych przypadkach, często ograniczonych dowodami niskiej jakości lub gdy pożądane i niepożądane konsekwencje interwencji są bardziej zrównoważone lub gdy preferencje pacjentów dotyczące interwencji są bardzo zróżnicowane</p>
<p>UpToDate 2021 (międzynarodowe)</p>	<p><u>Leczenie spondyloartropatii osiowej (ZZSK i nr axSpA) u dorosłych chorych</u></p> <p>U pacjentów z axSpA i niewystarczającą odpowiedzią na leczenie dwoma różnymi NLPZ stosowanymi kolejno przez co najmniej 2 do 4 tygodni zalecany jest iTNF.</p> <p>U pacjentów, którzy mają przeciwwskazania do stosowania iTNF rekomendowane jest leczenie przeciwciałem IL-17: SEK lub iksekizumabem. Pomimo podobnej skuteczności przeciwciał IL-17 i inhibitorów TNF, doświadczenie w leczeniu iTNF jest znacznie większe.</p> <p><u>Leczenie spondyloartropatii obwodowej</u></p> <p>Wykorzystanie iTNF w leczeniu pSpA należy rozważyć jako off-label, ze względu na brak rejestracji zarówno w USA, jak i w Europie w tym wskazaniu, jeżeli u pacjentów nie występuje jednocześnie osiowa postać choroby.</p> <p>U pacjentów z pSpA z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie NLPZ i konwencjonalne leki modyfikujące przebieg choroby dodatkową opcją terapeutyczną są przeciwciała anti-IL17: SEK i iksekizumab.</p> <p><i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie podano.</i></p>
<p>SER 2018 (Hiszpania)</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące stosowania terapii biologicznych w ax-SpA</u></p> <p>Zaleca się rozpoczęcie leczenia biologicznego u pacjentów z axSpA, u których choroba jest aktywna mimo stosowania NLPZ. U pacjentów z nr-axSpA wskazaniem do stosowania leczenia biologicznego jest zwiększony poziom CRP i/lub stan zapalny w badaniu MRI (stopień rekomendacji: A; poziom dowodów: 1a, 1b; stopień zgody \geq 100%). Brak jest danych wskazujących na lepszą skuteczność lub przedłużenie życia po zastosowaniu skojarzenia LMPCh z leczeniem biologicznym (stopień rekomendacji: A; poziom dowodów: 2b; stopień zgody \geq 98%).</p> <p>Zaleca się, aby po niepowodzeniu pierwszego iTNF-α pacjenta leczyć innym iTNF lub iIL17 (stopień rekomendacji: D; poziom dowodów: 5; stopień zgody \geq 100%).</p> <p>U pacjentów z aktywną, uporczywą pSpA nieodpowiadającą na standardową terapię (NLPZ, LMPCh, miejscowych iniekcjach) należy rozważyć leczenie iTNF (stopień rekomendacji: D; poziom dowodów: 5; stopień zgody \geq 78%).</p> <p><i>Poziom dowodów opracowano na podstawie Oxford Centre for Evidence-based Medicine (OCEBM), nie podano szczegółów, dotyczących konkretnych poziomów (https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/ocbm-levels-of-evidence).</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><i>Poziom rekomendacji opracowano na podstawie kwestionariusza Delphi.</i></p> <p><i>Poziom zgodności autorów opracowano z wykorzystaniem skali Likerta (1-5), gdzie 1 oznacza zdecydowany brak zgody z danym stwierdzeniem; 2 umiarkowany brak zgody, 3 ani brak zgody ani zgodę; 4 umiarkowaną zgodę; 5 silną zgodę. Poziom zgodności przedstawiono jako % zgód na poziomie ≥ 4.</i></p>
SPR 2016 (Portugalia)	<p>Wytyczne dotyczą stosowania leczenia biologicznego u pacjentów z axSpA.</p> <p>W axSpA terapia biologiczna jest zalecana dla pacjentów z aktywną chorobą pomimo optymalnego konwencjonalnego leczenia (niepowodzenia leczenia) (zgodność ekspertów: 9,6; 0,8; 97,4%).</p> <p>U pacjentów nieopowiadających na właściwą dawkę ciągłego 3-6 miesięcznego leczenia zalecana jest zmiana na inny lek biologiczny (zgodność ekspertów: 9,3; 0,9; 94,7%).</p> <p><i>Poziom zgodności autorów w skali 0-10, gdzie 0 to kompletny brak zgody ze stwierdzeniem, a 10 to całkowita zgoda, przedstawiono jako średnią; SD; % zgód na poziomie ≥ 8.</i></p>
CRA/SRCC 2015 (Kanada)	<p>Aktualizacja wytycznych CRA/SRCC dotyczących leczenia spondyloartropatii</p> <p>iTNF powinny być podawane tylko pod nadzorem reumatologów pacjentom z uporczywą SpA, o wysokiej aktywności (poziom dowodów: IV, siła rekomendacji: D, opinia eksperta: 4,9).</p> <p>Pacjentom z dominującą axSpA powinno się zaoferować iTNF w przypadku utrzymywania się objawów pomimo wcześniejszego leczenia NLPZ oraz aktywności choroby (zdefiniowaną jako wystąpienie ≥ 2 z następujących: BASDAI > 4, podwyższony poziom CRP lub odczyn OB, stan zapalny w stawach krzyżowo-biodrowych i/lub stawach kręgosłupa w MRI (poziom dowodów: I, siła rekomendacji: A – skuteczności leczenia iTNF; poziom dowodów: IV, siła rekomendacji: D spełnienia kryteriów aktywności choroby, opinia eksperta: 4,2).</p> <p>Pacjentom z dominującą obwodową SpA należy zaproponować iTNF w przypadku utrzymywania się stanu zapalnego pomimo leczenia NLPZ oraz ≥ 1 LMPCh (poziom dowodów: I, siła rekomendacji: A – skuteczności leczenia iTNF; poziom dowodów: IV, siła rekomendacji: D - po leczeniu NLPZ oraz ≥ 1 LMPCh, opinia eksperta: 4,9).</p> <p>Nieodpowiadający na iTNF mogą odnieść korzyść ze zmiany na inny iTNF (poziom dowodów: II, siła rekomendacji: B, opinia eksperta: 4,9)</p> <p><i>Jakość dowodów naukowych: I – metaanalizy, przeglądy systematyczne RCT, badania RCT; II – metaanalizy, przeglądy systematyczne badań obserwacyjnych, badania obserwacyjne, analizy post-hoc lub w subgroupach badań RCT; III – badania nieanalityczne (opisy przypadków, serie przypadków), dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych; IV – opinie eksperckie; V – rekomendacja niezwiązana z dowodami naukowymi.</i></p> <p><i>Kategorie rekomendacji: A – silna rekomendacja (oparta na dowodach z poziomu I); B – umiarkowana rekomendacja (oparta na dowodach z poziomu II lub ekstrapolacji dowodów z poziomu I); C – słaba rekomendacja (oparta na dowodach z poziomu III lub ekstrapolacji dowodów z poziomu II); D – konsensus autorów (opinie eksperckie bazowane na niewielu dowodach).</i></p>

Sekukinumab jest zalecany do stosowania u chorych z osiową SpA lub można go zastosować u osób z obwodową SpA w pierwszej linii leczenia biologicznego (po niepowodzeniu terapii NLPZ) lub po niepowodzeniu leczenia inhibitorem TNF lub gdy występują przeciwwskazania do zastosowania takiej terapii (wytyczne: PTR 2021, UpToDate 2021, ACR/SAA/SRTN 2017).

Większość wytycznych wskazuje, że u pacjentów z aktywną, osiową SpA, pomimo leczenia konwencjonalnego zaleca się zastosowanie leków biologicznych, w tym inhibitora IL-17. Preferuje się rozpoczęcie leczenia biologicznego od inhibitora TNF. Inhibitor IL-17 można także rozważyć po niepowodzeniu inhibitora TNF. Dodatkowo w jednej wytycznej (SFR 2018) wskazano, że leki biologiczne, w tym inhibitor IL-17 można zastosować także u pacjentów z obwodową SpA.

3.4.1. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 4 ekspertów klinicznych. Otrzymano jedną odpowiedź, przedstawioną w poniższej tabeli.

Opinia została przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 9. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii eksperta klinicznego

Ekspert	prof. dr hab. n. med. Brygida Kwiatkowska Konsultantka Krajowa w dziedzinie reumatologii
Aktualnie stosowane technologie medyczne	<ul style="list-style-type: none"> NLPZ (90%), inhibitory TNFα: certolizumab, etanercept (1,5%), sulfasalazyna, ewentualnie MTX lub GKS miejscowo (10%)
Technologia najtańsza	„NLPZ”
Technologia najskuteczniejsza	„inhibitory TNF α : certolizumab, etanercept”

Ekspert	prof. dr hab. n. med. Brygida Kwiatkowska Konsultantka Krajowa w dziedzinie reumatologii
Technologie, które zostaną zastąpione przez ocenianą interwencję, w przypadku jej refundacji	„inhibitory TNF α : certolizumab, etanercept” (z 1,5% na 1,25%), Sulfasalazylna, ewentualnie MTX lub GKS miejscowo (z 10% na 9%)
Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia	<p>„Nieradiograficzna spondyloartropatia często występuje u osób < 45 roku życia a początek objawów jak wykazały badania brytyjskie często jest obserwowany w wieku około 24 lat i nie różni się objawami klinicznymi od zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa ani ich nasileniem. W wiecie Brytanii opóźnienia diagnostyczne w rozpoznawaniu tej choroby trwają średnio 8,5 roku w Polsce prawdopodobnie kilkanaście lat. 80% chorych z aktywną postacią nieradiograficznej osiowej postaci spondyloartropatii po kilku latach rozwija zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa. Włączenie skutecznego leczenia nieradiograficznej spondyloartropatii może zapobiec rozwojowi zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa. Nadal niestety w Polsce choroba ta jest zbyt późno rozpoznawalna i nieprawidłowo leczona. Początkowe bóle kręgosłupa są w początkowych okresie bagatelizowane przez chorego, który w większości przypadków nie ma świadomości istnienia takiej choroby. Lekarz rodzinny początkowo leczy chorego krótko NLPZ, bez diagnostyki, a w przypadku utrzymywania się dolegliwości kieruje chorego do neurologa lub ortopedy. Z reguły wykonuje się diagnostykę kręgosłupa bez diagnostyki zmian w stawach krzyżowo-biodrowych, które prawie u każdego chorego potwierdzają dyskopatię, zlecana jest fizykoterapia i okresowo leki z grupy NLPZ. Dopiero pojawieni się zapalenia stawów obwodowych i utrzymywanie się wysokich wartości OB i CRO powoduje skierowanie pacjenta do reumatologa, chorzy bez objawów ze strony stawów obwodowych leczeni są często przez kilkanaście lat bez postawienia prawidłowego rozpoznania jako dyskopatia.</p> <p>Dodatkowo w wielu ośrodkach reumatologicznych jest ograniczony dostęp do wykonywania MRI stawów krzyżowo-biodrowych, a oznaczane obecności antygenu HLA B27 (znajdującego się w kryteriach diagnostycznych tej choroby) jest niemożliwe w warunkach ambulatoryjnych ze względu na niską wycenę porad ambulatoryjnych w AOS.</p> <p>Innym problemem jest znajomość protokołu wykonywania MRI stawów krzyżowo-biodrowych przez techników i lekarzy radiologów zgodnych z rekomendacjami grupy ASAS oraz prawidłowy sposób opisanie charakterystycznych zmian zapalnych w stawach krzyżowo-biodrowych.</p> <p>Wszystkie opisany problemy powodują małą rozpoznawalność tej choroby, duże opóźnienia diagnostyczne i często brak prawidłowego jej leczenia.</p> <p>Innym ważnym aspektem są aktualnie ograniczone możliwości terapeutyczne poprzez możliwość zastosowania tylko 2 leków (na dodatek działających w tym samym mechanizmie) w przypadku braku skuteczności NLPZ. Na podstawie ostatnich danych wiadomo, że inhibitory TNFα są skuteczne u maksymalnie 50% chorych”.</p>
Potencjalne problemy związane ze stosowaniem ocenianej technologii	„Nie widzę żadnych potencjalnych problemów.”
Możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii	„Nie widzę żadnych możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związanej z objęciem refundacją ocenianej technologii.”

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21.06.2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 44 z 2021 r.), w ramach obowiązującego programu lekowego B.82 „Leczenie pacjentów z aktywną postacią spondyloartropatii (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10 M46.8)”, ze środków publicznych finansowane są: etanercept i certolizumab pegol (u pacjentów z zapaleniem stawów obwodowych certolizumab może być łączony z metotreksatem lub sulfasalazylną).

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Wnioskodawca jako technologię alternatywną dla SEK we wnioskowanym wskazaniu wskazał etanercept. Wybór ten jest zgodny z wymaganiami minimalnymi (porównał się z co najmniej jednym aktualnie refundowanym komparatorem). Warto jednak zauważyć, że w analizie wpływu na budżet uwzględnił także certolizumab pegol i założył, że udziały w rynku tej technologii będzie przejmować oceniana interwencja. W wytycznych Agencji podano, że w pierwszej kolejności komparatorem „musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób

postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię”. „Jeżeli istnieją ku temu merytoryczne przesłanki, zaleca się przeprowadzenie porównania również z innymi komparatorami, np. interwencją najtańszą lub uznawaną za najskuteczniejszą”. W związku z powyższym wnioskodawca jako główny komparator powinien wybrać certolizumab pegol. W poniższej tabeli przedstawiono argumentację wnioskodawcy dotyczącą wyboru komparatora.

Tabela 10. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
etanercept	<p>„Zgodnie z aktualnym postępowaniem medycznym, brak odpowiedzi na leczenie NLPZ i wysoka aktywność choroby są wskazaniem do rozpoczęcia terapii lekami biologicznymi” tj. iTNF (etanerceptem, adalimumabem, certolizumabem pegol, golimumabem).</p> <p>„W chwili obecnej, poza wymienionymi powyżej iTNF, zarejestrowanymi do stosowania w nieradiograficznej spondyloartropatii są dwa inhibitory IL-17: sekukinumab oraz iksekizumab”.</p> <p>„W analizowanym wskazaniu refundowane w Polsce są obecnie wyłącznie inhibitory TNF: etanercept oraz certolizumab pegol w ramach programu lekowego B.82. „Leczenie ciężkiej, aktywnej postaci spondyloartropatii (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10 M 46.8)”.</p> <p>„Żadne z wytycznych praktyki klinicznej nie wskazują na wyższość któregośkolwiek z inhibitorów TNF”. „Wobec powyższego komparatorem dla sekukinumabu będzie technologia najtańsza, czyli o najkorzystniejszym współczynniku do uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.”⁵ Mając na uwadze wytyczne kliniczne, status finansowania oraz aktualną praktykę kliniczną w Polsce, odpowiednim komparatorem dla wnioskowanej interwencji jest etanercept.”</p>	<p>wybór zasadny (zgodnie z wymaganiami minimalnymi);</p> <p>wybór niezasadny (zgodnie z wytycznymi Agencji i założeniami wnioskodawcy w AWB).</p>

⁵ Warto zauważyć, że zgodnie z tabelą 22 niniejszej AWA biorąc pod uwagę założenia wnioskodawcy (nieuwzględniające ceny rzeczywistej dla ETA) w wariantach z RSS technologią o najkorzystniejszym CUR (czyli najtańszą) jest certolizumab pegol.

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 wnioskodawcy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa sekukinumabu (SEK) stosowanego u pacjentów ze spondyloartropatią¹ (SpA) „bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK)”. Analizę oparto o przegląd systematyczny.

Tabela 11. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	dorośli pacjenci (wiek \geq 18 lat) z rozpoznaną SpA bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK wg kryteriów ASAS	„niespełnienie kryteriów włączenia”	Populacja zawiera się w populacji zgodnej z kryteriami selekcji do ocenianego programu lekowego.
Interwencja	SEK dawkowany wg ChPL Cosentyx	„niespełnienie kryteriów włączenia”	W ChPL Cosentyx podano dawkowanie dla części wnioskowanego wskazania (tj. nr-axSpA). Tym samym nie jest jasne czy będzie się ono odnosiło także do postaci obwodowej choroby.
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> standardowa terapia/placebo, ETA dawkowany wg ChPL Enbrel 	„inne komparatory”	Brak uwag (patrz rozdz. 3.6. niniejszej AWA).
Punkty końcowe	<p>Skuteczność:</p> <ul style="list-style-type: none"> odsetek chorych z odpowiedzią: ASAS40, ASAS20, ASAS 5/6, BASDAI 50, odsetek chorych z częściową remisją wg ASAS, odsetek chorych z nieaktywną chorobą wg ASDAS, zmiana oceny aktywności choroby w skali: ASDAS, BASDAI, zmiana stężenia białka C-reaktywnego, zmiana oceny zmian zapalnych stawów krzyżowo-biodrowych w badaniu MRI, zmiana oceny funkcjonowania (sprawności fizycznej) w skali BASFI, zapalenie przyczepów ścięgien i więzadeł, liczba obrzękniętych stawów, liczba tkliwych stawów, zmiana oceny jakości życia mierzonej kwestionariuszem: ASQoL, SF-36.” <p>Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> zdarzenia niepożądane: łącznie, ciężkie, prowadzące do przerwania badania, „zakażenia i ciężkie zakażenia, pozostałe zdarzenia niepożądane (związane ze stosowaniem interwencji)”. 	„dotyczące mechanizmów choroby i mechanizmów leczenia”	<p>Nie uwzględniono wszystkich punktów końcowych zgodnych z ocenianym programem lekowym, np. odpowiedzi wg ASDAS czy oceny aktywności choroby wg pacjenta lub lekarza w skali Likerta, a także istotnych klinicznie punktów końcowych, takich jak przeżycie całkowite.</p> <p>Przedstawione punkty końcowe zdefiniowano bardzo szczegółowo (np. ocenę jakości życia ograniczono do konkretnych kwestionariuszy), co może uniemożliwiać włączenie wyników ocenianych za pomocą innych narzędzi.</p>

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> „prospektywne, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją przeprowadzone metodą grup równoległych lub naprzemiennych, badania dotyczące efektywności praktycznej (pragmatyczne próby kliniczne z randomizacją, badania obserwacyjne, rejestry pacjentów)”. 	<ul style="list-style-type: none"> „prace przeglądowe i poglądowe, opisy przypadków, badania kliniczne bez randomizacji”, raporty badań klinicznych, listy do redakcji”. 	Brak uwag.
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> „badania opublikowane w formie pełnotekstowej, w uzasadnionych przypadkach doniesienie konferencyjne itp.,” „publikacje w języku angielskim i polskim” 	<ul style="list-style-type: none"> „doniesienia konferencyjne publikacje w innych językach niż angielski i polski”. 	Nie jest jasne w jakich przypadkach dopuszczano włączenie abstraktów konferencyjnych.

Do analizy klinicznej włączono także „przeglądy systematyczne (spełniające co najmniej 4 spośród 5 kryteriów Cook’a: sprecyzowane pytanie badawcze, przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania, predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych, krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy, ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badania (aneks 8.2), a także pod warunkiem, iż miały zdefiniowane źródła danych oraz strategie wyszukiwania w co najmniej 2 bazach danych), w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo sekukinumabu w populacji pacjentów nr-axSpA.”

Tak zdefiniowane kryteria uniemożliwiały włączenie do AKL wnioskodawcy opracowań wtórnych dla całej wnioskowanej populacji (pominięto obwodową postać choroby).

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym wnioskodawcy, w celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych, przeszukano następujące bazy informacji medycznej: Medline (przez PubMed), Embase (przez Embase.com) oraz Cochrane Library. Opracowań wtórnych poszukiwano także w bazie: Center for Reviews and Dissemination oraz na stronach agencji HTA i organizacji zrzeszonych w INAHTA. Jako datę wyszukiwań podano: 29.10.2020 r. Przeszukano także inne źródła danych, takie jak: bibliografie odnalezionych opracowań, rejestry badań klinicznych (*clinicaltrials.gov* i *clinicaltrialsregister.eu*) i korzystano z wyszukiwarek internetowych.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy przeprowadzono nieprawidłowo, ze względu na zastosowanie w strategiach słów kluczowych odnoszących się do części wnioskowanej populacji (tj. osiowej SpA), co nie pozwalało na odnalezienie badań dla całej wnioskowanej populacji. Przy czym dla osiowej SpA zastosowano tylko hasła tekstowe, nie użyto tych słownikowych (MeSH). Nie jest jasne dlaczego w strategiach zastosowano hasła (tekstowe i słownikowe) odnoszące się do ZZSK, a nie hasła MeSH odnoszące się do SpA.

Analitycy Agencji przeprowadzili poszerzone wyszukiwanie w ww. bazach informacji medycznej z zastosowaniem haseł dotyczących całej wnioskowanej populacji oraz ocenianej interwencji. Przeszukiwania przeprowadzono w dniu 29.06.2021 r. W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli badań⁶ (opublikowanych w postaci pełnych tekstów), spełniających opisane powyżej kryteria selekcji. Przy czym w AKL wnioskodawcy nie podano w jakich okolicznościach dopuszczano włączenie abstraktów konferencyjnych. Warto zauważyć, że istnieją doniesienia konferencyjne odnoszące się np. do efektywności praktycznej SEK w nr-axSpA⁷.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 2 pierwotne badania kliniczne z randomizacją (RCT):

- PREVENT oceniające skuteczność i bezpieczeństwo SEK w porównaniu do placebo w populacji pacjentów z osiową, nieradiograficzną SpA (Deodhar 2020, NCT02696031),

⁶ Odnaleziono publikację Deodhar 2021, która różniła się tytułem od uwzględnionej w AKL wnioskodawcy publikacji Deodhar 2020.

⁷ Na przykład: Armagan B. et al., Secukinumab is frequently preferred in multi anti-TNF resistance spondyloarthritis patients: HUB-BIO Real life results. *Ann Rheum Dis.* June 2020, Booth N., et al. Real-world experience with an IL-17a blocker in biologic-naive and biologic-experienced radiographic and non-radiographic axSpA patients, *Rheumatology (United Kingdom)*, April 2020.

- EMBARK oceniające skuteczność i bezpieczeństwo ETA w porównaniu do placebo w populacji pacjentów z osiową, nieradiograficzną SpA (Dougados 2014, Dougados 2015, NCT01258738).

W analizie wnioskodawcy wskazano, że „nie odnaleziono żadnych badań efektywności praktycznej sekukinumabu w leczeniu nieradiograficznej SpA”, ani opracowań wtórnych, zgodnych z kryteriami selekcji do przeglądu wnioskodawcy.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 12. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>PREVENT (Deodhar 2020) <u>Źródło finansowania:</u> Novartis Pharma AG</p>	<p>RCT III fazy, podwójnie zaślepienie, międzynarodowe (24 kraje), wieloośrodkowe (130), <i>superiority</i>.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 52 tyg. (data odcięcia: 1.07.2019 r.)</p> <p><u>Porównywane interwencje:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • grupa A: SEK 150 mg w 0., 1., 2., i 3. tyg., a następnie co 4 tyg. zaczynając od 4 tyg., • grupa B: SEK 150 mg co 4 tyg., • grupa C: placebo (PLC). <p>Pacjenci mogli kontynuować następujące leki w stabilnych dawkach: SUL ($\leq 3g/dzień$), MET ($\leq 25 mg/tydzień$), KOR (prednizon $\leq 10 mg/dzień$ lub ekwiwalent) i NLPZ.</p> <p>Po 20 tyg. pacjenci z niewłaściwą odpowiedzią w ocenie badacza i pacjenta mogli przejść do SEK lub terapii standardowej (badanie otwarte); przed standardową terapią TNFi wymagano 12 tyg. okresu wymywania.</p> <p>Między 52-100 tyg. wszyscy pacjenci (z wyjątkiem tych którzy wcześniej przeszli na standardową terapię) otrzymywali SEK (badanie otwarte). Od 104 tyg. pacjenci mogli kontynuować terapię w 2-letnim przedłużeniu badania.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci ≥ 18 lat spełniający kryteria ASAS dla osiowej SpA (zapalny ból pleców przez ≥ 6 miesięcy, początek choroby < 45 lat i zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych w badaniu MRI z ≥ 1 cechą SpA lub potwierdzona obecność HLA-B27 z ≥ 2 cechami SpA), - obiektywne objawy stanu zapalnego (zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych w MRI i/lub stężenie hsCRP $> GGN$), - aktywna postać choroby w skali BASDAI ≥ 4 cm, - ból kręgosłupa w BASDAI pyt. 2 ≥ 4 cm, - ogólny ból pleców w skali VAS ≥ 40 mm, - niewłaściwa odpowiedź lub jej brak na ≥ 2 różne NLPZ w najwyższej zalecanej dawce przez ≥ 4 tyg. lub < 4 tyg. w przypadku nietolerancji, toksyczności, przeciwwskazania do NLPZ (podawanych w stabilnej dawce ≥ 2 tyg. przed randomizacją), - niewłaściwa odpowiedź na ≤ 1 TNFi lub nietolerancja na ≥ 1 TNFi. (przyjmowany w zarejestrowanej dawce przez ≥ 3 miesiące przed randomizacją; <i>washout</i> przed randomizacją dla ETA – 4 tyg., INF – 8 tyg., ADA, GOL, CER – 10 tyg.), - stabilne dawkowanie leków przed randomizacją (MET lub SUL przez ≥ 4 tyg., KOR ≥ 2 tyg., kwasu foliowego – suplementacja dla MET), - przerwanie leczenia innymi LMPCh niż ww. 4 tyg. przed randomizacją, a leflunomidem 8 tyg. przed randomizacją. <p><u>Liczba pacjentów:</u> 555 (ITT^A) grupa A: 185, grupa B: 184, grupa C: 186.</p>	<p><u>Pierwszorzędowy</u>⁸:</p> <ul style="list-style-type: none"> - odsetek pacjentów nieleczonych wcześniej TNFi z odpowiedzią ASAS40 w 16 tyg. <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - odsetek pacjentów ogółem z odpowiedzią: ASAS40, ASAS20, ASAS5/6, BASDAI50, częściową remisją (ASAS PR), nieaktywną chorobą (ASDAS-CRP) w 16 tyg., - zmiana w stosunku do wartości początkowej w skali: BASDAI, BASFI w 16 tyg., - zmiana w stosunku do wartości początkowej dla hsCRP w 16 tyg., - zmiana obrzęku stawów krzyżowo-biodrowych w stosunku do wartości początkowej wg BAILS w obrazie MRI w 16 tyg., - jakość życia oceniana kwestionariuszem: SF-36 (PCS) oraz ASQoL w 16 tyg., - zdarzenie niepożądane i tolerancja SEK.
<p>EMBARC (Dougados 2014, Dougados 2015) <u>Źródło finansowania:</u> Pfizer Inc</p>	<p>RCT IIIb fazy, podwójnie zaślepienie, międzynarodowe (214 kraje), wieloośrodkowe (130), <i>superiority</i>.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 12 tyg. (badanie randomizowane) do 104 tyg. (otwarte).</p> <p><u>Porównywane interwencje:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • grupa A: ETA 50 mg/tydzień • grupa B: PLC. <p>Pacjenci mogli kontynuować NLPZ w stabilnej, optymalnej,</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci ≥ 18 lat i < 50 lat, spełniający kryteria ASAS dla osiowej SpA, z objawami trwającymi > 3 miesiące, ale < 5 lat, niespełniający zmodyfikowanych, radiograficznych kryteriów Nowego Jorku z 1984 r. dla ZZSK, - aktywność choroby w skali BASDAI ≥ 4, - zapalny ból pleców, - niewłaściwa odpowiedź ≥ 2 NLPZ (stosowane oddzielnie przez łącznie > 4 tyg., w stabilnej, optymalnie tolerowanej dawce przez ≥ 2 tyg. przed randomizacją). 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS40 w 12. tyg. <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - odsetek pacjentów z odpowiedzią: ASAS20, BASDAI50, z nieaktywną chorobą: wg ASDAS $< 1,3$, - ogólna ocena aktywności choroby wg pacjenta (VAS 0-10 cm), - całkowity ból pleców i trwanie porannej sztywności (wg VAS),

⁸ Punkty końcowe podano zgodnie z planem A dla krajów Unii Europejskiej i innych niż Stany Zjednoczone.

	tolerowanej dawce określonej przez badacza. Po 12 tyg. wszyscy pacjenci otrzymywali ETA z NLPZ.	<u>Liczba pacjentów:</u> 215 (mITT – analiza skuteczności) ^B , 224 (analiza bezpieczeństwa) ^C , grupa A: 106, grupa B: 109.	- zmiana w stosunku do wartości początkowej w: BASDAI, BASFI, BASMI, MASES, hsCRP, ASDAS-CRP, - zmiana w 12 tyg. w stosunku do wartości początkowej zapalenia kręgosłupa wg SPARCC w MRI, - raportowane przez pacjenta, w tym jakość życia (np. SF-36, ASQoL, EQ-5D), - zdarzenia niepożądane.
--	--	--	---

^A skuteczność oceniono wśród wszystkich randomizowanych pacjentów, a bezpieczeństwo – wśród tych, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku,

^B wszyscy zarandomizowani pacjenci, którzy przyjęli ≥ 1 dawkę leku, mieli ≥ 1 ocenę podczas leczenia i spełnili kryteria ASAS dla AxSpA,

^C wszyscy zarandomizowani pacjenci, którzy, którzy przyjęli ≥ 1 dawkę leku.

GGN – górna granica normy, TNFi – leki hamujące działanie czynnika martwicy nowotworów, SUL – sulfasalazyna, MET – metotreksat, KOR – kortykosteroidy, NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne, ETA – etanercept, INF – inflixymab, ADA – adalimumab, GOL – golimumab, CER – certolizumab, LMPCh – leki modyfikujące przebieg choroby.

ASAS – Assessment of SpondyloArthritis international Society, ASDAS - Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score, ASQoL – Ankylosing Spondylitis Quality of Life, BAILS – Berlin Active Inflammatory Lesions Scoring, BASDAI – Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, BASFI – Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index, BASMI – Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index, hsCRP – wysokowrażliwe białko C-reaktywne, MASES – Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score, MRI – rezonans magnetyczny, SF-36 (PCS) – Short Form 36 Physical Component Summary, SPARCC – Spondyloarthritis Research Consortium of Canada, VAS – wizualna skala analogowa.

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale 4.2.1, 8.12.3-8.12.7 i 8.13 AKL wnioskodawcy.

Tabela 13. Definicje głównych punktów końcowych w badaniach (Sieper 2009, Doward 2003)

Punkty końcowe	Definicja
ASAS40	odpowiedź na leczenie – poprawa o $\geq 40\%$ i absolutna poprawa o ≥ 2 jednostki (w skali 0-10) dla co najmniej 3 z 4 głównych domen wg ASAS, bez pogorszenia w pozostałej domenie. Domeny dotyczą: bólu pleców w ocenie pacjenta, globalnej oceny zdrowia przez pacjenta, niepełnosprawności funkcjonalnej (złożony wyn k w skali BASFI), stanu zapalnego kręgosłupa (średnia z 5. i 6. podpunktu indeksu BASDAI).
ASAS20	odpowiedź na leczenie – poprawa o $\geq 20\%$ i ≥ 1 jednostkę w skali 0-10 dla co najmniej 3 z 4 domen wg kryteriów odpowiedzi ASAS, bez pogorszenia o $\geq 20\%$ i ≥ 1 jednostkę w skali 0-10 dla pozostałej domeny.
ASAS5/6	odpowiedź na leczenie – poprawa o $\geq 20\%$ w ≥ 5 z 6 domen ASAS: 4 domen zgodne z kryteriami odpowiedzi wg ASAS oraz 2 dodatkowych domen: ruchomości kręgosłupa (zgięcie boczne kręgosłupa) i stężenia hsCRP.
ASAS PR	częściowa remisja – wynik o ≤ 2 jednostki w każdej z 4 domen wg ASAS.
ASDAS-CRP	nieaktywna choroba $< 1,3$. Domeny oceniane są w skali VAS od 0 do 10, gdzie 0 oznacza pełną aktywność, a 10 – brak możliwości takiej aktywności i dotyczą: ogólnego bólu pleców (BASDAI pytanie 2.), ogólnej oceny aktywności choroby przez chorego, bólu i/lub obrzęku stawów obwodowych (BASDAI pytanie 3.), czasu trwania sztywności porannej (BASDAI pytanie 6.), stężenia białka C-reaktywnego (CRP) w mg/l. Minimalna istotna klinicznie różnica (MCID, dla ZZSK): $\geq 1,1$ względem stanu początkowego (Machado 2011).
BASDAI50	odpowiedź na leczenie – poprawa o $\geq 50\%$ w wyniku BASDAI w porównaniu z wartościami początkowymi.
BASDAI	Wynik na pytania 0-10 na ciągłej skali VAS, odnoszące się do 5 głównych objawów ZZSK: zmęczenia, bólu kręgosłupa, bólu/obrzęku stawów, obszaru dotkniętego tkliwością (zapalenie przyczepów ścięgniastych lub ścięgien i więzadeł), trwania i nasilenia porannej sztywności. MCID (dla ZZSK): 10 mm w skali VAS lub 22,5% względem stanu początkowego (Pavy 2005).
BASFI	Wynik na pytania 0-10 na ciągłej skali VAS dotyczące sprawności fizycznej (gdzie 0 – pełna aktywność, 10 – brak możliwości takiej aktywności). 8 pytań odnosi się do czynności związanych z funkcjonowaniem pacjentów (schylania się, sięgania, zmiany pozycji, stania, obracania, wchodzenia po schodach), a 2 dotyczą zdolności pacjentów do radzenia sobie w życiu codziennym. MCID (dla ZZSK): 7 mm w skali VAS lub 17,5% wyn ku wyjściowego (Pavy 2005).
SF-36 (PCS)	Wynik z zakresu 0 (maksymalna niesprawność) do 100 (brak niesprawności) w indywidualnych domenach, z normatywnym złożonym wynikiem łącznym 50. Kwestionariusz składa się z 11 pytań zawierających 36 stwierdzeń dotyczących 8 skal tj.: funkcjonowanie fizyczne, ograniczenie w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego, dolegliwości bólowe, ogólne poczucie zdrowia, witalność, funkcjonowanie społeczne, ograniczenie w pełnieniu ról wynikających z problemów emocjonalnych oraz poczucie zdrowia psychicznego. Kategorie te połączone są w dwa wymiary: fizyczną (PCS) i psychiczną (MCS). MCID (dla nr-axSpA): 4,4 dla komponenty PCS (van Tubergen 2015).
ASQoL	Wynik z zakresu 0 (najlepsza jakość) do 18 (najgorsza jakość). Pytania dotyczą wpływu choroby na sen, nastrój, motywację, radzenie sobie w czynnościach dnia codziennego, niezależność, relacje i życie społeczne. MCID (dla ZZSK): 1,8 punktu. Akceptowalny przez pacjenta poziom objawów choroby: 8,0 punktów (EULAR OML).

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Zgodnie z AKL wnioskodawcy uwzględnione badania miały niskie ryzyko błędu systematycznego według oceny Cochrane.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

„Badanie PREVENT zaprojektowano wg dwóch niezależnych, predefiniowanych, hierarchicznych planów statystycznych, wynikających z wymogów regulacyjnych w Unii Europejskiej i innych państw poza Stanami Zjednoczonymi (plan analizy A) oraz w Stanach Zjednoczonych (plan analizy B). Skuteczność sekukinumabu wg planu statystycznego A dla wszystkich punktów końcowych oceniano w 16 tyg. Według planu statystycznego B pierwszorzędowy punkt końcowy oceniano w 52 tyg., a drugorzędowe w 16 i/lub 52 tyg. Dla większości punktów końcowych ocenianych w 52 tyg. nie są dostępne dane z grupy placebo. Należy mieć jednak na uwadze, że porównanie skuteczności sekukinumabu z placebo w 52 tyg. nie było celem badania PREVENT w kontekście rejestracji produktu Cosentyx® w leczeniu nr-axSpA na terenie Unii Europejskiej (EMA 2020).”

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Badanie PREVENT jest badaniem trwającym. Wnioskodawca nie przedstawił danych z fazy przedłużonej, np. dotyczących bezpieczeństwa. Warto zaznaczyć, że w dostępnych publikacjach z badania PREVENT dane dotyczące bezpieczeństwa przedstawiono wybiórczo (np. dla zdarzeń niepożądanych występujących u >5% pacjentów lub >5% przypadków na 100 pacjento-lat). Taki sposób raportowania danych może pomijać rzadko występujące zdarzenia niepożądane związane z ocenianym lekiem.
- Między badaniem PREVENT a ocenianym programem lekowym obserwowano rozbieżności w kryteriach włączenia populacji. Do badania kwalifikowano pacjentów z przewlekłym bólem krzyża trwającym ≥ 6 miesięcy, z kolei do ocenianego programu będą włączani pacjenci z bólem trwającym > 3 miesiące. W badaniu uczestnicy musieli wcześniej stosować terapię ≥ 2 NLPZ w najwyższej rekomendowanej dawce przez łącznie 4 tygodnie, przy czym w przypadku nietolerancji, toksyczności lub przeciwwskazań mogli ją otrzymywać krócej. W ocenianym programie pacjenci muszą wcześniej przyjmować ≥ 2 NLPZ stosowane kolejno przez ≥ 4 tygodnie każdy (podawane w różnym czasie) w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej dawce. Do badania włączano pacjentów z m.in. nietolerancją na ≥ 1 inhibitor TNF, natomiast do programu będą kwalifikowane osoby z działaniami niepożądanymi w trakcie terapii maksymalnie 2 inhibitorami TNF alfa. Ponadto do badania włączano pacjentów leczonych wcześniej syntetycznymi LMPCh, o których nie wspomina się w ocenianym programie lekowym w kontekście osiowej SpA.
- W badaniu PREVENT po 20 tyg. pacjenci mogli przejść do niezaślepionego leczenia SEK lub standardowego (inhibitorami TNF), co powodowało, że wielu pacjentów pierwotnie przydzielonych do porównywanych grup nie było w nich podczas oceny w 52 tyg. badania. Pomiędzy 20 a 52 tyg. terapię zmieniło ok 51% pacjentów z grupy SEK (z dawką nasycającą) oraz 64% chorych z grupy PLC.
- W badaniu PREVENT w 16 tyg. dane nie były dostępne dla łącznie 4,9% pacjentów (5,4% z grupy SEK z dawką nasycającą vs 4,8% z grupy PLC). Ok. 13% uczestników przerwało badanie przed 52 tyg. (najczęściej wynikało to z decyzji pacjenta/opiekuna [6,5% w grupie SEK z dawką nasycającą vs 4,8% w grupie PLC] lub braku skuteczności [5,4% w grupie SEK z dawką nasycającą vs 5,9% w grupie PLC]).
- W badaniu EMBARK randomizacji poddano 225 pacjentów, z czego 10 (po 5 z każdej porównywanej grupy) wyłączono z oceny skuteczności ze względu na niespełnienie kryteriów włączenia odnoszących się do ASAS (oceniono ich na podstawie badania radiograficznego a nie MRI). 1 z tych 10 pacjentów wyłączono z analizy bezpieczeństwa, ponieważ nie otrzymał dawki leku. 12 tydz. badania ukończyło 100 pacjentów w grupie ETA i 106 w grupie PLC (dla 4,2% pacjentów uwzględnionych w analizie MITT nie było dostępnych danych).

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- „Nie odnaleziono danych dotyczących skuteczności sekukinumabu oraz etanerceptu w populacji pacjentów z obwodową postacią SpA, zdefiniowaną wg kryteriów ASAS.”
- „Nie odnaleziono badań dotyczących bezpośredniego porównania sekukinumabu z etanerceptem w populacji pacjentów z nr-axSpA.”
- „Zidentyfikowano różnice pomiędzy populacjami włączonymi do porównania pośredniego, które mogą stanowić jego ograniczenie. Różnice pomiędzy badaniami dotyczyły nieco większego nasilenia objawów i aktywności choroby wśród populacji włączonej do badania PREVENT względem badania EMBARK

tj.: wyższych wskaźników aktywności choroby wg BASDAI (o ok. 1 jednostkę) i ASDAS-CRP (o ok. 0,6 jednostki), większego ograniczenia aktywności fizycznej w skali BASFI (o ok. 2 jednostki) i nasilenia nocnego bólu pleców (ok. 70 w skali VAS 0-100 mm w badaniu PREVENT w porównaniu do ok. 5,5 w skali VAS 0-10 cm w badaniu EMBARK). Badania różniły się ponadto m.in. momentem oceny skuteczności, którą przeprowadzono w 16 tyg. w badaniu sekukinumabu i 12 tyg. w badaniu etanerceptu. Czas oceny skuteczności w badaniach odpowiada długości leczenia, po której uzyskuje się odpowiedź kliniczną na leczenie sekukinumabem (16 tyg. wg ChPL Cosentyx) i etanerceptem (12 tyg. wg ChPL Erlezi, ChPL Enbrel). Tym samym skuteczność obu leków porównano w czasie, gdy obserwowana jest odpowiedź na leczenie i nie powinno to stanowić ograniczenia analizy. Ograniczeniem przeprowadzonego porównania pośredniego jest brak danych dotyczących długoterminowej skuteczności etanerceptu, które umożliwiałyby przeprowadzenie porównania z sekukinumabem. W badaniu etanerceptu EMBARK po 12-tygodniowej fazie podwójnie zaślepionej, wszyscy pacjenci, w tym leczeni placebo, przechodzili na leczenie etanerceptem. Natomiast w badaniu sekukinumabu PREVENT faza podwójnie zaślepiena, kontrolowana placebo trwała 52 tyg. Wobec powyższego porównanie pośrednie ograniczono wyłącznie do porównania skuteczności obu leków podczas leczenia krótkoterminowego.”

„Do badania sekukinumabu PREVENT włączono starszych pacjentów niż do badania etanerceptu EMBARK (odpowiednio ok. 39 lat vs 32 lata). Odsetek mężczyzn w badaniu PREVENT był wyższy niż w badaniu EMBARK (odpowiednio 85% vs 63%). Czas trwania objawów choroby u pacjentów włączonych do badania sekukinumabu względem badania etanerceptu wyniósł ok. 8,6 lat w porównaniu do 2,5 roku.”

„W badaniu EMBARK wszyscy pacjenci stosowali NLPZ podczas gdy w badaniu PREVENT udział pacjentów przyjmujących równolegle NLPZ wyniósł 84%. Ponadto w badaniu PREVENT odsetek pacjentów nieleczonych wcześniej lekami anty-TNF α wyniósł ok. 90%. Natomiast w publikacji badania EMBARK brak jest danych dotyczących wcześniejszego stosowania leków anty-TNF α .”

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Między badaniami włączonymi do porównania pośredniego obserwowano dodatkowe różnice kliniczne i metodologiczne.
 - W badaniu PREVENT ponad 26% uczestników (z grupy SEK z dawką nasycającą lub PLC) przyjmowało jednocześnie metotreksat lub sulfasalazynę, natomiast w EMBARK ok. 20% pacjentów kontynuowało terapię syntetycznymi LMPCh⁹. Ponadto w badaniu PREVENT ponad 8% chorych otrzymywało jednocześnie kortykosteroidy, a w badaniu EMBARK nie wspomniano o tych lekach.
 - Między badaniami zauważono różnice w odsetkach pacjentów otrzymujących PLC, u których oceniono skuteczność leczenia według, np. ASAS czy ASDAS (patrz tab. 14 niniejszej AWA). W badaniu PREVENT zanotowano wyższe odsetki osób z odpowiedzią (ASAS40, ASAS20, ASAS5/6), natomiast niższe – z remisją częściową (ASAS) lub nieaktywną chorobą (ASDAS-CRP).
 - Między badaniami obserwowano różnice w sposobie analizowania wyników oraz radzenia sobie z brakującymi danymi. W ocenie skuteczności w badaniu PREVENT stosowano analizę ITT, natomiast w badaniu EMBARK analizę mITT. W badaniu PREVENT poinformowano, że brakujące wartości traktowano jako brak odpowiedzi dla zmiennych binarnych lub wyliczano je jako powtórzenie pomiarów modelem efektów mieszanych (MMRM) dla zmiennych ciągłych do 20 tyg. badania. W badaniu EMBARK dla brakujących danych stosowano wartości z ostatniej obserwacji (LOCF).
- W AKL wnioskodawcy odnaleziono rozbieżności w wynikach porównania pośredniego. Gdy nie można ich było wytłumaczyć sposobem zaokrąglania danych, w niniejszej AWA podawano wyliczenia analityka Agencji. Ponadto nieprawidłowo przypisano wyniki RR dla jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych i poważnych zdarzeń niepożądanych (na odwrót) kalkulowanych w oparciu o dane z badania EMBARK. Mimo to, zidentyfikowane nieprawidłowości, nie powodowały zmiany wnioskowania z analizy. W niniejszej AWA przedstawiono poprawione wyliczenia.

⁹ syntetyczne LMPCh są zalecane do stosowania w obwodowej postaci choroby, a nie osiowej SpA.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Tabela 14. Wyniki porównania pośredniego w zakresie skuteczności – zmienne dichotomiczne

Punkt końcowy	porównanie bezpośrednie				porównanie pośrednie
	SEK vs PLC (w 16 tyg.)		ETA vs PLC (w 12 tyg.)		SEK vs ETA
	n/N (%)	RR (95% CI)	n/N (%)	RR (95% CI)	RR (95% CI)
odpowiedź ASAS40	74/185 (40) vs 52/186 (28)	1,43 (1,07; 1,91)	35/105 (33) vs 16/108 (15)	2,25 (1,33; 3,81)	0,64 (0,35; 1,17)
odpowiedź BASDAI50	69/185 (37) vs 39/186 (21)	1,78 (1,27; 2,49)	46/105 (44) vs 26/109 (24)	1,84 (1,23; 2,74)	0,97 (0,57; 1,65)
odpowiedź ASAS20	105/185 (57) vs 85/186 (46)	1,24 (1,02; 1,52)	55/105 (52) vs 39/108 (36)	1,45 (1,06; 1,98)	0,85 (0,59; 1,24)
odpowiedź ASAS5/6	74/185 (40) vs 44/186 (24)	1,69 (1,24; 2,31)	35/105 (33) vs 11/109 (10)	3,30 (1,77; 6,15)	0,51 (0,25; 1,04)
częściowa remisja wg ASAS (ASAS-PR)	40/185 (22) vs 13/186 (7)	3,09 (1,71; 5,59)	26/105 (25) vs 13/109 (12)*	2,08 (1,13; 3,82)	1,49 (0,64; 3,47)
nieaktywna choroba wg ASDAS (ASDAS-CRP)	38/185 (21) vs 15/186 (8)	2,55 (1,45; 4,47)	42/105 (40) vs 19/109 (17)	2,29 (1,43; 3,68)	1,11 (0,54; 2,28)

*wg NCT01258738.

Przeprowadzone porównanie pośrednie dla sekukinumabu z etanerceptem nie wykazało różnic istotnych statystycznie pod względem wystąpienia odpowiedzi na leczenie (wg ASAS40, ASAS20, ASAS5/6, BASDAI50), częściowej remisji (wg ASAS) czy nieaktywnej choroby (wg ASDAS-CRP).

Tabela 15. Wyniki porównania pośredniego w zakresie skuteczności – zmienne ciągłe

Punkt końcowy	porównanie bezpośrednie				porównanie pośrednie
	SEK vs PLC (w 16 tyg.)		ETA vs PLC (w 12 tyg.)		SEK vs ETA
	Średnia* (SD)	MD (95% CI)	Średnia* (SD)	MD (95% CI)	MD (95% CI)
wynik ASQoL	-4,52 (4,90) vs -2,76 (4,49)	-1,76 (-2,72; -0,80)	-1,9 (5,15) vs -1,4 (5,22)	-0,50 (-1,89; 0,89)	-1,26 (-3,09; 0,57)
wynik SF-36 PCS	7,05 (9,06) vs 4,06 (6,68)	2,99 (1,37; 4,61)	6,2 (10,30) vs 3,8 (9,40)	2,40 (-0,24; 5,04)	0,59 (-2,51; 3,69)**
ocena aktywności choroby wg BASDAI	-2,70 (2,65) vs -1,79 (2,27)	-0,91 (-1,41; -0,41)	-2,0 (3,09) vs -1,3 (3,13)	-0,70 (-1,53; 0,13)	-0,21 (-1,18; 0,76)**
oceny aktywności choroby wg ASDAS-CRP	-1,29 (1,25) vs -0,74 (0,97)	-0,55 (-0,78; -0,32)	-1,1 (1,03) vs -0,5 (1,04)**	-0,60 (-0,88; -0,32)**	0,05 (-0,31; 0,41)**
ocena funkcjonowania wg BASFI	-2,23 (2,89) vs -1,43 (2,34)	-0,80 (-1,34; -0,26)	-1,4 (2,06) vs -0,8 (2,09)	-0,60 (-1,15; -0,05)	-0,20 (-0,97; 0,57)**
stężenie hsCRP (mg/l)	-7,90 (26,17) vs -2,42 (14,83)	-5,48 (-9,81; -1,15)	-3,0 (11,33) vs 0,1 (10,44)**	-3,10 (-6,01; -0,19)**	-2,38 (-7,60; 2,84)**

*średnia zmiana względem wartości początkowych. ** podano zgodnie z oszacowaniami analityka Agencji.

W porównaniu pośrednim dla sekukinumabu z etanerceptem nie wykazano różnic znamienych statystycznie w średniej zmianie (w porównania z wartościami początkowymi badania) oceny jakości życia (wg ASQoL, SF-36 PCS), aktywności choroby (wg BASDAI, ASDAS-CRP), oceny funkcjonowania fizycznego (wg BASFI) czy stężenia hsCRP.

Ponadto poniżej przedstawiono wyniki¹⁰ z badania PREVENT dla dostępnego okresu obserwacji dla SEK (z dawką nasycającą) dla punktów końcowych wskazanych w ocenianym programie lekowym lub jakości życia (stanowiącej główny cel terapii według wytycznych klinicznych).

Tabela 16. Wyniki skuteczności SEK z dostępnych obserwacji (badanie PREVENT) – zmienne dichotomiczne

Punkt końcowy		w 16 tyg.	w 52 tyg.*	w 52 tyg.**
		SEK (150 mg z dawką nasycającą), n/N (%)		
BASDAI50	ITT	69/185 (37)	57/185 (31)	bd
	wg obserwacji	69/181 (38)	57/78 (73)	90/153 (59)
nieaktywna choroba wg ASDAS-CRP	ITT	38/185 (21)	29/185 (16)	bd
	wg obserwacji	38/178 (21)	29/78 (37)	49/151 (33)

*pacjenci leczeni SEK 150 z dawką nasycającą, którzy nie zmienili terapii. **pacjenci leczeni SEK 150 z dawką nasycającą, którzy nie zmienili terapii oraz którzy ją zmienili (przeszli do otwartego otrzymywania SEK lub terapii standardowej).

Tabela 17. Wyniki skuteczności SEK z dostępnych obserwacji (badanie PREVENT) – zmienne ciągłe

Punkt końcowy	w 16 tyg.	w 52 tyg.*	w 52 tyg.**
	SEK (150 mg z dawką nasycającą), średnia zmiana (SD) w stosunku do wartości początkowych		
wynik ASQoL	-4,52 (4,90), N=181	-7,08 (4,77), N=83	-5,88 (5,11), N=161
wynik SF-36 PCS	7,05 (9,06), N=182	11,83 (10,44), N=83	9,68 (10,59), N=161
BASDAI	-2,70 (2,65), N=181	-4,60 (2,36), N=78	-3,71 (2,75), N=153
ASDAS-CRP	-1,29 (1,25), N=176	-2,17 (1,32), N=78	-1,75 (1,38), N=150

*pacjenci leczeni SEK 150 z dawką nasycającą, którzy nie zmienili terapii. **pacjenci leczeni SEK 150 z dawką nasycającą, którzy nie zmienili terapii oraz którzy ją zmienili (przeszli do otwartego otrzymywania SEK lub terapii standardowej).

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Tabela 18. Wyniki porównania pośredniego w zakresie bezpieczeństwa

Punkt końcowy	porównanie bezpośrednie				porównanie pośrednie
	SEK vs PLC (do 20 tyg.)		ETA vs PLC (do 12 tyg.)		SEK vs ETA
	n/N (%)	RR (95% CI)	n/N (%)	RR (95% CI)	RR (95% CI)
poważne zdarzenia niepożądane	2/185 (1) vs 5/186 (3)	0,40 (0,08; 2,05)	2/111 (2) vs 2/113 (2)	1,02 (0,15; 7,10)*	0,39 (0,03; 4,87)*
jakkolwiek zdarzenia niepożądane	119/185 (64) vs 101/186 (54)	1,18 (1,00; 1,40)	63/111 (57) vs 51/113 (45)	1,26 (0,97; 1,63)*	0,94 (0,69; 1,28)*
przerwanie leczenia z powodu jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych	0/185 (0) vs 3/186 (2)	0,14 (0,01; 2,76)	3/111 (3) vs 1/113 (1)	3,05 (0,32; 28,92)	0,05 (0,001; 1,68)*
poważne infekcje	1/185 (1) vs 0/186 (0)	3,02 (0,12; 73,57)	0/111 (0) vs 1/113 (1)	0,34 (0,01; 8,24)	8,88 (0,09; 923,66)*

* podano zgodnie z oszacowaniami analityka Agencji.

Wykonane porównanie pośrednie dla sekukinumabu z etanerceptem nie wykazało różnic istotnych statystycznie pod względem wystąpienia analizowanych zdarzeń niepożądanych (poważnych, jakichkolwiek, prowadzących do przerwania leczenia, czy poważnych infekcji).

Ponadto poniżej przedstawiono wyniki z badania PREVENT obejmujące ≥ 52 tyg. ekspozycji dla wszystkich pacjentów i do 104 tyg. ekspozycji dla niektórych pacjentów (data odcięcia: 01.07.2019 r.). Skumulowana ekspozycja wyniosła 286,1 pacjento-lat w grupie SEK z dawką nasycającą.

Tabela 19. Wyniki bezpieczeństwa SEK z dostępnych obserwacji (badanie PREVENT)

Punkt końcowy	SEK (150 mg z dawką nasycającą), N=185 n (EAIR/100 pacjento-lat)
jakkolwiek zdarzenia niepożądane	162 (87,6)
poważne zdarzenia niepożądane	20 (10,8)
przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	7 (3,8)

¹⁰ Podano zgodnie z obserwacją (wg załącznika do publikacji Deodhar 2020) i analizą ITT (jeżeli były dostępne wyniki w publikacji Deodhar 2020).

	zgon	0 (0)
Najczęstsze ZN*	zapalenie nosogardzieli	56 (25,4)
	ból głowy	26 (10,1)
	zakażenie górnych dróg oddechowych	25 (9,6)
	biegunka	23 (8,8)
	infekcje układu moczowego	20 (7,5)
	ból stawów**	20 (7,5)
	ból pleców**	19 (7,1)
	ból jamy ustnej i gardła**	14 (5,2)
Wybrane ZN	poważne infekcje	5 (1,8)
	zapalenie błony naczyniowej oka	5 (1,8)
	choroba zapalna jelit	3 (1,1)
	poważne niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe	0 (0)
	nowotwory	0 (0)
	próba samobójcza	0 (0)

EAIR – zapadalność dopasowana do ekspozycji. * EAIR>5 przypadków na 100 pacjento-lat w jakiegokolwiek grupie SEK przez cały okres obserwacji, ** podano wg raportu oceniającego EMA 2020.

W publikacji Deodhar 2020 poinformowano również o pojedynczym przypadku neutropenii¹¹ 3. stopnia w grupie SEK (z dawką nasycającą).

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Nie dotyczy.

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

W AKL wnioskodawcy poinformowano, że nie odnaleziono dodatkowych informacji o bezpieczeństwie SEK na stronie internetowej: Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) oraz Amerykańskiej Agencji Leków (FDA). Na stronie EMA odnaleziono informację z 2019 r. o aktualizacji ChPL Cosentyx o występowanie uogólnionego złuszczonego zapalenia skóry (wpisano jako rzadko występujące działanie niepożądane leku). Analityk Agencji przeszukał strony internetowe ww. organizacji rejestracyjnych (w dniu 08.07.20221 r.) i nie odnalazł komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania SEK skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne. Przy czym odnalazł zalecenie odnoszące się do dodania do ChPL zapalenia naczyń z nadwrażliwości jako rzadkiego działania niepożądanego SEK (PRAC 2021) [na dzień 28.07.2021 r. niniejszej informacji nie zawarto w ChPL Cosentyx].

Według ChPL Cosentyx profil bezpieczeństwa SEK jest spójny we wszystkich ocenianych dotychczas wskazaniach (SEK podawano ponad 18 tys. pacjentom w łuszczycy plackowatej, łuszczycowym zapaleniu stawów, spondyloartropatii osiowej i innych chorobach autoimmunologicznych, w tym ponad 11,7 tys. chorych otrzymywało SEK przez ≥ 1 rok). Do bardzo częstych ($\geq 1/10$) działań niepożądanych SEK należą: zakażenia górnych dróg oddechowych. Natomiast częstymi ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) są: opryszczka jamy ustnej, grzybica stóp, ból głowy, wodnisty wyciek z nosa, biegunka, nudności, zmęczenie.

4.3. Komentarz Agencji

W AKL wnioskodawcy porównano pośrednio SEK z ETA w populacji dorosłych pacjentów z osiową, nieradiograficzną SpA. Wyniki porównania pośredniego (metodą Buchera) nie wykazały różnic istotnych statystycznie między ocenianymi technologiami w analizowanych punktach końcowych dotyczących skuteczności (odsetku odpowiedzi na leczenie, częściowej remisji czy nieaktywnej choroby) i bezpieczeństwa (zdarzeniach

¹¹ Neutropenia wg ChPL Cosentyx należy do niezbyt częstych działań niepożądanych.

niepożądanych: jakichkolwiek, poważnych, prowadzących do przerwania terapii czy poważnych infekcji). Niniejsze wyniki związane są z niepewnością, ze względu na obserwowane różnice kliniczne (np. w charakterystykach populacji) i metodologiczne (np. sposób analizowania wyników i radzenia sobie z danymi brakującymi) między badaniami włączonymi do przedmiotowego porównania pośredniego.

Nie odnaleziono dowodów naukowych oceniających SEK w części wnioskowanej populacji, tj. chorych z obwodową postacią choroby.

Nie odnaleziono innych przeglądów systematycznych dla ocenianej technologii lekowej. W rekomendacji NICE 2021 poinformowano o wykonaniu metaanalizy sieciowej porównującej SEK z innymi inhibitorami TNF-alfa (ETA, ADA, GOL, CER) w leczeniu pacjentów z nr-axSpA. Jej wyniki nie wykazały różnic istotnych statystycznie w analizowanych punktach końcowych (nie podano ich numerycznie, ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy). Przy czym zwrócono uwagę na występowanie heterogeniczności między badaniami (w odpowiedziach na leczenie w grupach placebo czy wyjściowych charakterystykach pacjentów) oraz niemożliwość wykonania pełnej oceny (np. zaburzenia wyników, spójności sieci, oszacowania heterogeniczności), ze względu na brak lub małą ilość dostępnych danych. Podkreślono, że wyniki są niepewne i nie można wykluczyć, że SEK jest mniej skuteczny niż inhibitory TNF-alfa. Podobnie w rekomendacji SMC 2020 poinformowano o przeprowadzonej metaanalizie sieciowej porównującej SEK z innymi inhibitorami TNF-alfa w leczeniu pacjentów z nr-axSpA. Nie zaprezentowano jej wyników (ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy), ale wskazano, że były one niepewne (z powodu, m.in.: małej liczby połączeń, heterogeniczności między badaniami odnoszącymi się do charakterystyki pacjentów, odpowiedzi na leczenie w grupach PLC, zastosowanych metod imputacji). W rekomendacji PBAC 2020 podano informacje o porównaniu pośrednim SEK z GOL lub CER w leczeniu pacjentów z nr-axSpA. Wyniki wykonanego porównania w populacji ITT wskazały mniejszą korzyść SEK w porównaniu do CER w odpowiedzi BASDAI50 i ASAS20 oraz do GOL w odpowiedzi ASAS20. Między porównywanymi terapiami nie wykazano różnic znamienych statystycznie w analizowanych zdarzeniach niepożądanych. Przy czym zwrócono uwagę na kilka kluczowych różnic w projektach uwzględnionych badań, które mogły zakłócać otrzymane wyniki. Ostatecznie PBAC uznał za zasadne kliniczne twierdzenie o „nie gorszości” porównywanych leków pod względem skuteczności i bezpieczeństwa.

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

Celem analizy ekonomicznej (AE) wnioskodawcy była ocena ekonomiczna stosowania sekukinumabu (SEK, produkt leczniczy Cosentyx) w leczeniu spondyloartropatii w ramach zaproponowanego programu lekowego w porównaniu z etanerceptem (ETA).

Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA) z perspektywy płatnika publicznego¹² w dwuletnim horyzoncie czasowym

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z wykorzystaniem modelu przygotowanego w programie Microsoft Office Excel.

5.1.1. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Wnioskodawca wskazał, że analizę minimalizacji kosztów przeprowadzono „ze względu na istnienie dowodów pochodzących z analizy klinicznej (...), wskazujących na równoważność sekukinumabu w porównaniu z etanerceptem w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa (...)”. Zasadność przyjęcia powyższej techniki omówiono w rozdz. 5.3. niniejszej AWA.

W związku z powyższym w AE wnioskodawcy założono taką samą skuteczność i bezpieczeństwo porównywanych technologii i nie szacowano efektów zdrowotnych terapii.

Na potrzeby przedstawienia QALY w oszacowaniu ilorazu kosztu stosowania technologii do jej wyniku zdrowotnego (CUR) wnioskodawca wykorzystał dane z publikacji McLeod 2007¹³ oraz z badania PREVENT, na podstawie których oszacowano użyteczność w momencie rozpoczęcia leczenia, po 16 i 52 tygodniach leczenia. „Założono liniową zmianę wartości użyteczności. Założono, że pacjenci zaprzestający leczenia mają użyteczność na poziomie przed rozpoczęciem leczenia.” Wnioskodawca nie różnicował użyteczności między pacjentami leczonymi sekukinumabem, etanerceptem i certolizumabem pegol z uwagi na przyjęcie założenia o porównywalnej skuteczności i bezpieczeństwie leczenia (na podstawie APD i AKL wnioskodawcy).

Uwzględnione koszty

Wnioskodawca w ramach AE uwzględnił następujące koszty:

- koszty leków,
- koszty leczenia w programie (w tym kwalifikacji do programu, diagnostyki i monitorowania oraz porad ambulatoryjnych).

Dawkowanie SEK przyjęto zgodnie z ChPL Cosentyx, tj. podanie 150 mg w 0., 1., 2., 3., 4. tygodniu, a następnie raz na miesiąc¹⁴. Dawkowanie ETA założono zgodnie z ChPL Enbrel, tj. 50 mg raz w tygodniu¹⁵.

Dyskontowanie

W analizie podstawowej przyjęto stopy dyskontowe na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych (zgodnie z Wytycznymi AOTMiT 2016).

¹² W AE wnioskodawcy wskazano, iż „zleceniodawca ubiega się o refundację leku Cosentyx w ramach programu lekowego B.82, co nie będzie wiązało się z wydatkami pacjentów. Stąd też wyniki analizy z perspektywy wspólnej (płatnik + pacjent) będą takie same jak z perspektywy płatnika publicznego.”

¹³ W publikacji McLeod 2007 opisano wyniki przeglądu systematycznego oraz oceny ekonomicznej adalimumabu, etanerceptu oraz infliksymabu stosowanych w leczeniu zeszytyniającego zapalenia stawów kręgosłupa.

¹⁴ 1 miesiąc = 30 dni

¹⁵ „Etanercept w PL należy stosować zgodnie z ChPL. Zalecane dawkowanie polega na podawaniu dwa razy w tygodniu 25 mg produktu Enbrel lub 50 mg raz w tygodniu (ChPL Enbrel).”

Tabela 20. Koszty uwzględnione w analizie podstawowej

Kategorie kosztów		Wartość [PLN]			Źródło danych
koszty leków	SEK	Lek	z RSS	bez RSS	SEK: dane wnioskodawcy, Obwieszczenie MZ z dn. 21.10.2020 r. ETA: Obwieszczenie MZ z dn. 21.10.2020 r.
		koszt opakowania		4 688,24	
	koszt dawki		2 344,12		
	ETA	koszt opakowania	2 154,60	2 154,60	
		koszt dawki	538,65	538,65	
koszty leczenia w programie	kwalifikacja do programu lekowego	338,00 (jedorazowo)			Zarządzenie NFZ 162/2020/DGL
	diagnostyka i monitorowanie leczenia	879,88 (ryczałt roczny)			
	porada ambulatoryjna (związana z wykonaniem programu)	324,48 (raz na 3 mies.)			

Należy zaznaczyć, że wnioskodawca w ramach uzupełnień dot. wymagań minimalnych uzupełnił swoją analizę ekonomiczną m.in. o wariant analizy wrażliwości uwzględniający koszt etanerceptu w oparciu o dane DGL. Przy czym zaznaczył, że „oszacowanie bazujące na cenie etanerceptu z danych DGL jest wariantem analizy wrażliwości z uwagi na:

- sposób publikowania danych. Dane DGL dotyczą etanerceptu stosowanego w różnych PL. W programie lekowym B.82 są obecnie dostępne 2 leki (Enbrel oraz Erelzi), w innych programach lekowych są dostępne 3 leki (Enbrel, Erelzi, Benepali). Leki nabywane są przez szpitale poprzez przetargi. Udział w przetargach 3 oferentów zamiast 2 wymusza większą konkurencję i tym samym wpływa na finalną cenę etanerceptu. Cena etanerceptu w danych DGL (wszystkie PL) może nie odpowiadać cenie rzeczywistej etanerceptu stosowanego w ramach PL B.82;
- ceny uzyskiwane w przetargach nie są wartością stałą w czasie i mogą podlegać zmianom do wartości określonej limitem w obwieszczeniu MZ;
- sekukinumab podobnie jak etanercept będzie nabywany przez szpitale w drodze przetargów i podobnie jak w przypadku etanerceptu cena sekukinumabu w przetargu może być mniejsza niż limit określony w obwieszczeniu MZ.”

Cena ETA w oparciu o dane DGL wyniosła 269,46 PLN za dawkę.

Ceny dla CER do szacowania CUR zaczerpnięto z AWB, tj. na podstawie Obwieszczenia MZ w wariantcie bez RSS oraz danych NFZ w wariantcie z RSS (patrz. rozdz. 6.1.2. AWA).

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 21. Wyniki analizy podstawowej

Parametr	Perspektywa płatnika i wspólna (z RSS / bez RSS) [PLN]		
	SEK	ETA	analiza inkrementalna SEK vs ETA
Koszty leku	/ 61 951,74	/ 54 084,86	/ 7 866,89
Łączne koszty	/ 66 541,64	/ 58 674,75	/ 7 866,89

Jedynym kosztem różniącym porównywane interwencje był koszt produktów leczniczych. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie SEK w miejsce ETA jest tańsze o [redacted] PLN w wariantcie z RSS PLN i droższe o 7,87 tys. w wariantcie bez RSS w dwuletnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego, która jest tożsama z perspektywą wspólną.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

W związku z brakiem randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości wnioskowanej technologii medycznej nad obecnie refundowanym komparatorem, w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**.

Wnioskodawca wskazał, iż „z uwagi na porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo cena zbytu netto, o której mowa w §5 ust. 6 pkt 3 będzie taka sama jak cena zbytu netto opisana w §5 ust. 4 (...)” Rozporządzenia ws. wymagań minimalnych. „Tym samym cena progowa w niniejszej analizie oznacza cenę zbytu netto leku Cosentyx, przy której koszty całkowite leczenia lekiem Cosentyx będą takie same jak koszty całkowite leczenia technologią opcjonalną, tj. lekiem Enbrel.”

Cena zbytu netto, przy której koszt stosowania SEK nie jest wyższy od kosztu stosowania ETA wynosi **PLN**. Oszacowana maksymalna cena zbytu preparatu Cosentyx (sekukinumab) jest niższa od zaproponowanej ceny zbytu netto (**PLN**) zarówno z uwzględnieniem mechanizmu RSS, jak i bez RSS z perspektywy płatnika i wspólnej.

Tabela 22. Wyniki analizy CUR

Parametr	Perspektywa płatnika i wspólna (z RSS / bez RSS) [PLN]		
	SEK	ETA	CER
CUR	PLN / 46 661,69	41 145,11 / 41 145,11	36 731,65 / 57 503,86

Według oszacowań wnioskodawcy technologią o najkorzystniejszym CUR jest ETA. Natomiast, należy mieć na uwadze, że wnioski te zostały wyciągnięte na podstawie wariantu bez uwzględnienia RSS dla ETA. Tym samym, analizując wariant RSS należałoby rozważyć CER jako komparator. Uwzględniając jednak alternatywne ceny ETA i CER (na podstawie otrzymanych danych z NFZ – patrz. rozdz. 5.3.4. oszacowania własne Agencji), ETA pozostaje technologią o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów do kosztów.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości badano wpływ niepewnych parametrów dotyczących zaprzestania leczenia w programie lekowym. Rozważano cztery scenariusze. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli (pogrubieniem czcionki zaznaczono wariant, który powodował zmianę wniosku z analizy podstawowej).

Tabela 23. Wyniki analizy wrażliwości – koszty całkowite

Scenariusz	Perspektywa płatnika i wspólna [PLN]		
	SEK (z RSS / bez RSS)	ETA (bez RSS)	Różnica SEK vs ETA (z RSS / bez RSS dla SEK i bez RSS dla ETA)
Analiza podstawowa	PLN / 66 541,64	58 674,75	PLN / 7 866,89
Miesięczne ryzyko zaprzestania leczenia na poziomie 0,16% oszacowane na podstawie danych z protokołów Zespołu Koordynującego	PLN / 65 481,54	57 629,66	PLN / 7 851,88
Zaprzestanie leczenia z powodu nieskuteczności u 37,3% pacjentów na podstawie wyników badania klinicznego	PLN / 34 191,91	26 781,27	PLN / 7 410,64
Stopy dyskontowe na poziomie 0%	PLN / 67 984,84	60 097,60	PLN / 7 887,24
Koszt ETA na podstawie danych NFZ	PLN / 66 541,64	31 645,91	PLN / 34 895,73

Wyniki analiz wrażliwości zmieniają wnioskowanie z analizy w przypadku testowania jednego ze scenariuszy – przy przyjęciu cen ETA na podstawie danych NFZ terapia SEK staje się droższa zarówno w wariantcie z uwzględnieniem RSS, jak i bez RSS.

Dodatkowo, dla każdego wariantu analizy wrażliwości oszacowano minimalną cenę zbytu netto, która w każdym scenariuszu była niższa od wnioskowanej ceny (od **PLN** w scenariuszu, gdzie koszty ETA przyjęto na podstawie danych NFZ do **PLN** w scenariuszu z zerowymi stopami dyskontowymi).

Oszacowanie CUR w wariantach analizy wrażliwości dla SEK oraz ETA przedstawiono w rozdz. 3.2. (tab. 12) AE wnioskodawcy.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 24. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	?	Należy zwrócić uwagę, iż wnioskowana populacja obejmuje pacjentów z postacią osiową i obwodową spondyloartropatii. Natomiast, wyniki AKL wnioskodawcy, na których oparto założenia AE dotyczą subpopulacji z postacią osiową, czyli wskazania węższego niż wnioskowane.
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	?	
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Brak uwag.
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	?	Wybór komparatorów został oceniony w rozdz. 3.6. AWA
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	NIE	Przyjęto technikę minimalizacji kosztów, w oparciu o założenie wnioskodawcy o porównywalnej skuteczności SEK z ETA (w AKL wnioskodawcy wskazano brak różnic istotnych statystycznie pomiędzy SEK a ETA). Biorąc jednak pod uwagę niepewność otrzymanych wyników w ramach przeprowadzonego porównania pośredniego, wybór techniki analitycznej może budzić wątpliwości.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	-
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	W AKL wnioskodawcy wykonano porównanie pośrednie, do którego włączono badania, odnalezione w wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Horyzont 2-letni, co jest związane z techniką analityczną zastosowaną w analizie wnioskodawcy – CMA.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	Brak uwag.
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Dyskontowania dokonano zgodnie z wytycznymi AOTMiT 2016.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	nd	Ze względu na wybór techniki analitycznej – CMA, nie przeprowadzono przeglądu użyteczności.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	nd	Ze względu na wybór techniki analitycznej – CMA, nie wybrano zestawu użyteczności stanów zdrowia.
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono jednoczynnikową analizę wrażliwości.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się a bo brak danych umożliwiających weryfikację; wątpliwości należy podać w kolumnie „Komentarz oceniającego”)

Ograniczenia AE przedstawione przez wnioskodawcę:

- „Ograniczeniem analizy jest **brak szczegółowych danych odnośnie czasu leczenia w PL**. W ramach scenariusza podstawowego porównano koszty 2-letniej terapii. Zgodnie z proponowanymi zapisami PL leczenie będzie można prowadzić bez limitu czasu. Dane z protokołów Zespołu Koordynującego wskazują na niewielki odsetek pacjentów zaprzestających terapii w PL. Tym samym należy przyjąć, że leczenie przewlekłe będzie dotyczyło większości pacjentów wchodzących do PL. W ramach analizy wrażliwości przeanalizowano 2 scenariusze skracające czas leczenia w PL. Zmiana założeń nie zmieniła wniosków z analizy.”

Komentarz analityka Agencji: Wnioskodawca oszacował miesięczne ryzyko zaprzestania leczenia na podstawie liczby wniosków i liczby pacjentów kończących leczenie w programie B.82. z protokołu ze spotkania Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych nr 135, z października 2020 r. Dane zweryfikowano i porównano z informacjami z najnowszych dostępnych protokołów (nr 136-142, z okresu od listopada 2020 r. do maja 2021 r.). Aktualizacja modelu zgodnie z najnowszymi danymi nie zmienia wnioskowania z analizy podstawowej wnioskodawcy.

W celu oszacowania odsetka osób przerywających leczenie w programie wnioskodawca wykorzystał odsetek odpowiadających na leczenie w badaniu PREVENT wg BASDAI50 w 16 tyg. leczenia (37,3%), gdyż „uznano, że ten punkt końcowy najbardziej odpowiada definicji odpowiedzi w PL”. Analitycy Agencji wykorzystali również wartości tego punktu końcowego dla 52 tyg. (30,8%). Wprowadzenie alternatywnych danych do modelu nie zmienia wnioskowania z analizy podstawowej wnioskodawcy.

Należy jednak mieć na uwadze, że w analizie wrażliwości wnioskodawca nie uwzględnił rzeczywistej ceny ETA. Analitycy Agencji w ramach obliczeń własnych przyjęli alternatywne ceny ETA na podstawie danych otrzymanych od NFZ i zastosowali je również w ramach w/w scenariuszy opracowanych przez wnioskodawcę – **w obu przypadkach wnioskowanie z AE wnioskodawcy ulegało zmianie i SEK stał się terapią droższą od komparatora.**

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną w formie analizy minimalizacji kosztów (CMA), uzasadniając ten wybór wynikami analizy klinicznej. Należy jednak zwrócić uwagę, iż w AKL wnioskodawcy nie wykazano równoważności klinicznej, braku różnic istotnych klinicznie pomiędzy porównywanymi terapiami czy równorzędności terapeutycznej w wynikach zdrowotnych porównywanych substancji (patrz. wytyczne AOTMiT 2016). Wnioskodawca w ramach analizy efektywności klinicznej przedstawił wyniki porównania pośredniego między SEK i ETA, gdzie wykazano brak różnic istotnych statystycznie pomiędzy substancjami. Brak jest badań bezpośrednio porównujących powyższe interwencje (ograniczenia AKL wnioskodawcy omówiono szczegółowo w rozdz. 4 AWA). Ze względu na brak wiarygodnych dowodów naukowych potwierdzających równorzędną skuteczność i bezpieczeństwo SEK oraz ETA (lub nawet ogółem inhibitorów TNF α), istnieje niepewność odnośnie poprawności wyboru przez wnioskodawcę techniki analitycznej, tj. CMA. Jednocześnie, warto zwrócić uwagę, iż w zaleceniach UpToDate 2021 wskazano, iż przeciwciała IL-17 i inhibitory TNF α mają podobną skuteczność w leczeniu SpA osiowej (patrz. rozdz. 3.4.1. AWA).

Model wykorzystany na potrzeby niniejszej analizy uwzględnia jedynie szacowanie kosztów porównywanych interwencji – ze względu na przyjętą technikę analityczną nie szacowano efektów zdrowotnych (patrz. wyżej).

Do ograniczeń AE wnioskodawcy należy również wysoka niepewność, co do czasu terapii. Należy zauważyć, iż uzgodniony program lekowy nie precyzuje dokładnie czasu leczenia dla wszystkich pacjentów włączonych do programu (patrz. również „Ograniczenia przedstawione przez wnioskodawcę”, rozdz. 5.3. AWA).

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Należy zwrócić szczególną uwagę, iż wnioskodawca w analizie podstawowej przyjął dla komparatora (ETA) ceny wyłącznie na podstawie Obwieszczenia MZ (w tym dla oszacowań wariantu z RSS). Analiza wrażliwości wykazała, że **przyjęcie cen ETA na podstawie danych NFZ, które przybliżają cenę rzeczywistą leku** (patrz. rozdz. 6.1.2. AWA) **zmienia wnioskowanie z analizy podstawowej i terapia SEK staje się droższa.**

Jak wskazał wnioskodawca „cena etanerceptu w danych DGL (wszystkie PL) może nie odpowiadać cenie rzeczywistej etanerceptu stosowanego w ramach PL B.82”. Według danych z bazy świadczeń NFZ cena za dawkę ETA (50 mg) stosowanego w ramach programu lekowego B.82, była zbliżona do tej, którą oszacował wnioskodawca (odpowiednio 252,50 PLN vs 269,46 PLN). Ponadto, wnioskodawca zaznaczył, że „ceny uzyskiwane w przetargach nie są wartością stałą w czasie i mogą podlegać zmianom do wartości określonej limitem w obwieszczeniu MZ”. Według najnowszego komunikatu DGL obejmującego okres od stycznia 2018 r. do kwietnia 2021 r.¹⁶ efektywna cena ETA uległa obniżeniu (w porównaniu z komunikatem DGL uwzględnionym przez wnioskodawcę obejmującym okres od stycznia 2018 r. do września 2020 r.¹⁷), co sugeruje jeszcze niższy koszt ETA niż uwzględniony w analizie wrażliwości wnioskodawcy (patrz. rozdz. 5.3.4. AWA).

Ponadto, analitycy Agencji zwrócili się bezpośrednio do NFZ z prośbą o udostępnienie szczegółowych informacji dot. m.in. kosztów leczenia ETA i CER w programie B.82. Według otrzymanych informacji rzeczywisty koszt dawek każdej z tych substancji (do oszacowania wykorzystano dane za styczeń-maj 2021 r.) jest niższy

¹⁶ Komunikat DGL: Średni koszt rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do kwietnia 2021 r., <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,8017.html>

¹⁷ Komunikat DGL: Średni koszt rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do września 2020 r., <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7861.html>

niż uwzględniony przez wnioskodawcę i wynosi: ETA (50 mg): █████ PLN i CER (400 mg): █████ PLN (w porównaniu z oszacowaniami wnioskodawcy, dla ETA por. wyżej, dla CER z RSS: 1 956,39 PLN).

Warto zauważyć, że w AWB wnioskodawca uwzględnił już cenę ETA szacowaną na podstawie danych NFZ w wariancie z RSS w analizie podstawowej. Analitycy Agencji nie znajdują uzasadnienia różnicy w podejściach w poszczególnych analizach ocenianego wniosku.

Ceny SEK oraz ETA wg aktualnego Obwieszczenia MZ (z 21.06.2021 r.) nie uległy zmianie.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca wskazał, iż w celu zapewnienia wiarygodności modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną poprzez wprowadzenie wartości zerowych dla kosztów interwencji i komparatora oraz sprawdzenie wyników przy zmianie parametrów na wartości graniczne. W związku z brakiem raportu z walidacji, nie jest możliwa weryfikacja przedstawionych przez wnioskodawcę informacji.

W ramach walidacji konwergencji wnioskodawca nie odnalazł innych analiz ekonomicznych dotyczących wnioskowanego wskazania.

Wnioskodawca nie przeprowadził walidacji zewnętrznej uzasadniając to zastosowaną w analizie techniką minimalizacji kosztów.

Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. Zakres przeprowadzonej walidacji można uznać za wystarczającą. W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali istotnych błędów w formułach użytych w modelu.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Według najnowszego komunikatu DGL obejmującego okres od stycznia 2018 r. do kwietnia 2021 r.¹⁸ efektywna cena ETA do kwietnia 2021 r. uległa obniżeniu (w porównaniu z komunikatem DGL uwzględnionym przez wnioskodawcę obejmującym okres od stycznia 2018 r. do września 2020 r.¹⁹) – cena za 50 mg ETA wyniosła 246,50 PLN. Według otrzymanych z NFZ informacji rzeczywisty koszt dawek ETA (50 mg) jest jeszcze niższy i wynosi █████ PLN.

Poniżej przedstawiono wyniki analizy CMA i scenariuszy analizy wrażliwości wnioskodawcy (dotyczących długości leczenia w programie) z uwzględnieniem alternatywnych cen ETA najbliższych cenie rzeczywistej leku (wariant z RSS).

Tabela 25. Obliczenia analityka Agencji

Parametr	Perspektywa płatnika i wspólna (z RSS) [PLN]		
	SEK	ETA	analiza inkrementalna SEK vs ETA
Przyjęcie cen ETA na podstawie aktualnego komunikatu DGL			
Łączne koszty	█████	29 340,51	█████
CUR	█████	20 574,75	
Ceny maksymalne	█████		
Przyjęcie cen ETA na podstawie danych otrzymanych od NFZ			
Łączne koszty	█████	█████	█████
CUR	█████	█████	
Ceny maksymalne	█████		
Miesięczne ryzyko zaprzestania leczenia na poziomie 0,16% oszacowane na podstawie danych z protokołów Zespołu Koordynującego z uwzględnieniem cen ETA na podstawie danych otrzymanych od NFZ			

¹⁸ Komunikat DGL: Średni koszt rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do kwietnia 2021 r., <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,8017.html>

¹⁹ Komunikat DGL: Średni koszt rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do września 2020 r., <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7861.html>

Parametr	Perspektywa płatnika i wspólna (z RSS) [PLN]		
	SEK	ETA	analiza inkrementalna SEK vs ETA
Łączne koszty			
CUR			
Ceny maksymalne			
Zaprzestanie leczenia z powodu nieskuteczności u 37,3% pacjentów na podstawie wyników badania klinicznego z uwzględnieniem cen ETA na podstawie danych otrzymanych od NFZ			
Łączne koszty			
CUR			
Ceny maksymalne			

Ponadto, na potrzeby porównania CUR, w ramach oszacowań własnych przyjęto również alternatywne ceny CER na podstawie danych otrzymanych z NFZ (koszt dawki CER: ████████ PLN). CUR dla CER wyniósł ████████ PLN.

5.4. Komentarz Agencji

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy minimalizacji kosztów (CMA). Wybór techniki analitycznej uzasadniono wynikami analizy porównawczej (porównanie pośrednie) efektywności klinicznej sekukinumabu oraz etanerceptu w terapii SpA osiowej, która wykazała brak różnic istotnych statystycznie pomiędzy porównywanymi lekami.

W ocenie analityków Agencji wnioskodawca jako główny komparator powinien wybrać certolizumab pegol, a porównanie z ETA jako najtańszym komparatorem powinno stanowić porównanie dodatkowe (obie substancje są aktualnie stosowane w ramach programu lekowego B.82 „Leczenie pacjentów z aktywną postacią spondyloartropatii (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10 M46.8)”).

Ze względu na brak wiarygodnych dowodów naukowych potwierdzających równorzędną skuteczność i bezpieczeństwo stosowania sekukinumabu oraz etanerceptu, istnieje niepewność odnośnie wyboru przez wnioskodawcę techniki analitycznej, tj. CMA.

Zgodnie z oszacowaniami analizy podstawowej Wnioskodawcy stosowanie SEK w miejsce terapii ETA w wariantcie z uwzględnieniem zaproponowanego mechanizmu RSS jest tańsze o ████████ PLN i droższe o 7,87 tys. PLN w wariantcie bez RSS w dwuletnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego, która jest tożsama z perspektywą wspólną. Należy jednak zwrócić szczególną uwagę, iż wnioskodawca w analizie podstawowej przyjął dla komparatora (ETA) ceny wyłącznie na podstawie Obwieszczenia MZ. Natomiast analiza wrażliwości wykazała, że przyjęcie cen ETA na podstawie danych NFZ zmienia wnioskowanie z analizy podstawowej i terapia SEK staje się droższa.

W raportach innych agencji HTA, opracowanych na potrzeby oceny sekukinumabu w osiowej SpA (w odnalezionych dokumentach nie analizowano postaci obwodowej) przedstawiano zarówno analizy minimalizacji-kosztów (SMC 2021, PBAC 2020), jak i kosztów-użyteczności (SMC 2021, NICE ERG 2021). Przy czym należy zaznaczyć, że jako odpowiednie komparatory wskazywano inhibitory TNF- α ²⁰.

W dokumencie PBAC 2020 wskazano, iż koszt SEK jest akceptowalny, gdy jest zminimalizowany do najtańszego biologicznego leku przeciwreumatycznego modyfikującego przebieg choroby (bDMARD) w ocenianym wskazaniu. Technikę analityczną uznano za zasadną (przy przyjęciu dawek jednakowo skutecznych dla SEK i komparatorów). Wskazano, że terapia SEK w porównaniu z CER lub golimumabem nie będzie związana ze znaczącą i klinicznie istotną poprawą skuteczności lub zmniejszeniem toksyczności, ani nie spełni warunków niezaspokojonych potrzeb zdrowotnych biorąc pod uwagę obecność terapii alternatywnych. W raporcie SMC 2021 wskazano, że pomimo ograniczeń analiz (brak porównania bezpośredniego SEK vs TNF- α , niepewność co do długości terapii i częstości przerywania terapii) wykazano zasadność ekonomiczną dla SEK w analizowanym wskazaniu (Komitet uznał jednak, że wyniki CUA mają większe znaczenie w podejmowaniu decyzji). W raporcie NICE ERG 2021 wskazano, że w populacji ogólnej z SpA osiową, SEK jest terapią droższą i mniej efektywną niż inhibitory TNF- α .

²⁰ W dokumentach NICE 2021 i SMC 2021: adalimumab, certolizumab pegol, etanercept oraz golimumab, w dokumencie PBAC 2020: golimumab i certolizumab pegol.

W toku weryfikacji zidentyfikowano również analizy dla ETA (AOTMiT Erelzi 2018) i CER (AOTMiT Cimzia 2016)²¹, ocenianych w Agencji w ciężkiej, aktywnej postaci spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK. W AWA dot. produktu Cimzia, CER w populacji chorych z aktywną postacią nr-axSpA, którzy nie odpowiedzieli na leczenie co najmniej jednym NLPZ bądź nie tolerują NLPZ i o początkowej wartości BASDAI 6,5 i BASGI 4,9 porównano z opieką standardową i wykonano analizę kosztów-użyteczności, natomiast w populacji dorosłych chorych z ciężką postacią osiowej SpA bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK CER porównywano z ETA, adalimumabem oraz golimumabem i wykonano analizę minimalizacji kosztów. Wyniki CUA wykazały, że terapia produktem leczniczym Cimzia nie jest kosztowo użyteczna w porównaniu ze standardową opieką, zaś wyniki CMA wykazały, że koszty terapii CER były niższe od terapii w/w komparatorami w wariancie z RSS. Analitycy wówczas wskazali, że kluczowym ograniczeniem analizy była niepewność związana z odsetkami pacjentów pozostających aktywnie leczonych w czasie (założenia przyjęte przez autorów weryfikowanych analiz były korzystne dla ocenianego leku). Natomiast, w AWA dot. produktu Erelzi, ETA porównywano z CER i również wykonano analizę minimalizacji kosztów, w której wykazano, że ETA jest tańszy od CER w wariancie uwzględniającym RSS. W ramach ograniczeń zwrócono uwagę na niepewność związaną z założeniem o braku różnic klinicznych pomiędzy porównywanymi technologiami, a co za tym idzie z przyjęciem CMA jako techniki analitycznej.

²¹ Zidentyfikowano również analizy dla adalimumabu (AOMiT Humira 2016) oraz golimumabu (AOTMiT Simponi 2018), natomiast nie weryfikowano ich w kontekście niniejszej analizy, gdyż substancje te nie stanowią komparatorów w przedmiotowej ocenie.

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

Celem analizy wpływu na budżet (AWB) wnioskodawcy było „oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego związanego z refundacją preparatu Cosentyx (sekukinumab) w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z ciężką, aktywną postacią spondyloartropatii (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10 M46.8). Analizę kosztów terapii sekukinumabem przeprowadzono na tle kosztów terapii lekami finansowanymi w ramach aktualnego programu lekowego B.82 – certolizumabu pegol i etanerceptu.”

Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ²². Przyjęto 3-letni horyzont czasowy (w AWB określone jako I-III rok refundacji, obejmujący okres od września 2021 r. do sierpnia 2024 r.²³).

Porównywano dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. Scenariusz istniejący obrazował sytuację obecną, w której wnioskowana technologia nie jest finansowana ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu, natomiast pacjenci objęci programem B.82 otrzymują certolizumab pegol lub etanercept. Scenariusz nowy zakłada sytuację, w której produkt leczniczy Cosentyx jest objęty finansowaniem we wnioskowanym wskazaniu, w ramach istniejącej grupy limitowej i będzie częściowo przejmować udziały CER. Powyższe założenie związane jest z faktem, iż ETA dostępny jest w refundacji stosunkowo krótko, tj. od września 2020 r. Wnioskodawca wskazał, iż „(...) po wejściu sekukinumabu do refundacji, będzie więc możliwość zmiany terapii z certolizumabu pegol na dwa inne leki – na tańszy etanercept lub sekukinumab o odmiennym mechanizmie działania. Zmiana leku stosowanego przez pacjentów w programie będzie zachodziła netto z certolizumabem, który stopniowo będzie tracił udziały. Założenie to można uzasadnić bardzo niskim udziałem certolizumabu pegol w programach ŁZS i ZZSK, na poziomie nie przekraczającym 5% (...). W każdym analizowanym wariantcie analizy założono więc, że rozpoczęcie refundacji sekukinumabu nie wpłynie na udział etanerceptu w programie B.82. Udział etanerceptu w poszczególnych latach nie będzie zmieniał się więc względem scenariusza istniejącego.”

Dla scenariusza nowego rozpatrywano 3 alternatywne warianty w zależności od oszacowanych udziałów SEK i CER, a co za tym idzie liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana: najbardziej prawdopodobny, minimalny oraz maksymalny.

Obliczenia analizy przeprowadzono w programie Microsoft Office Excel.

6.1.1. Dane wejściowe do modelu

Populację docelową analizy stanowią pacjenci z ciężką, aktywną postacią spondyloartropatii (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10: M46.8), spełniający kryteria selekcji do zaproponowanego programu lekowego.

Oszacowanie liczebności populacji docelowej wykonano w ramach obliczeń własnych, w oparciu o dane z protokołów posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych (protokoły nr 105-135). Dokonano estymacji (liniowej) rocznej liczby pacjentów na kolejne lata założonego horyzontu czasowego.

Wielkości dotyczące rozpowszechnienia SEK, ETA i CER szacowano w oparciu o

²² W AWB wnioskodawcy wskazano, że „ze względu na realizację świadczenia w ramach programu lekowego, a co za tym idzie brak współpłacenia pacjenta za otrzymywane świadczenie, perspektywa płatnika publicznego jest tożsama z perspektywą wspólną płatnika publicznego oraz pacjenta.”

²³ „od IX 2021 do VIII 2022 roku (I rok), od IX 2022 do VIII 2023 (II rok) oraz od IX 2023 do VIII 2024 (III rok)”

Tabela 26. Rozpowszechnienie leków na rynku wg oszacowań wnioskodawcy

Technologia lekowa	Scenariusz istniejący			Scenariusz nowy		
	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
SEK	0%					
CER						
ETA						

Uwzględniano koszty interwencji oraz koszty leczenia w programie (w tym kwalifikacji do programu, diagnostyki i monitorowania oraz porad ambulatoryjnych). Koszty SEK z i bez RSS oraz koszty leczenia w programie przyjęto analogicznie, jak w AE wnioskodawcy. Natomiast koszty ETA i CER szacowano na podstawie Obwieszczenia MZ z dn. 21.10.2020 r. w wariancie bez RSS oraz danych NFZ w wariancie z RSS (DGL za I.2018-IX.2020 r.²⁴ oraz za I-VI.2020 r.²⁵ i sprawozdanie z działalności NFZ – Uchwała 11/2020/IV).

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 27. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji (min-max)

Populacja	I rok	II rok	III rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	500	603	706
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	1 054		
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym			

Tabela 28. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ z RSS / bez RSS		
	I rok	II rok	III rok
Scenariusz istniejący			
Koszty SEK	0,00	0,00	0,00
Koszty CER			
Koszty ETA			
Koszty pozostałe			
Koszty sumaryczne			
Scenariusz nowy			
Koszty SEK			
Koszty CER			
Koszty ETA			
Koszty pozostałe			
Koszty sumaryczne			
Koszty inkrementalne			
Koszty SEK			
Koszty CER			
Koszty ETA			

²⁴ Komunikat DGL: Średni koszt rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do września 2020 r., <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl.7861.html>

²⁵ Komunikat DGL: Wartość refundacji leków według kodów EAN (GTIN) za okres od stycznia do czerwca 2020 r. – programy lekowe i chemioterapia, <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl.7795.html>

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ z RSS / bez RSS		
	I rok	II rok	III rok
Koszty pozostałe			
Koszty sumaryczne			

Objęcie refundacją preparatu Cosentyx będzie wiązać się z obniżeniem wydatków płatnika publicznego o

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 29. 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	Większość założeń wnioskodawcy zostało wystarczająco uzasadnione. Natomiast należy zaznaczyć, że ankietowana przez AOTMiT ekspertka wskazała na wyższą liczbę pacjentów spełniających kryteria selekcji do programu lekowego, u których oceniana technologia mogłaby być zastosowana po objęciu jej refundacją.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wnioskodawca założył, że 3-letni horyzont czasowy jest wystarczający do ustalenia się stanu równowagi i wskazał, że wynika on z czasu obowiązywania decyzji refundacyjnej. Zaproponowany horyzont czasowy analizy jest zgodny z wytycznymi AOTMiT 2016.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	Określenie rzeczywistego tempa przejmowania rynku przez SEK nie jest możliwe (patrz. dalsze części niniejszego rozdziału AWA).
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	NIE	W AWB w przeciwieństwie do AKL i AE wnioskodawcy w ramach komparatorów uwzględniono również certolizumab pegol. W AKL i AE jako komparator analizowano jedynie etanercept.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	SEK nie jest aktualnie refundowany w analizowanym wskazaniu, natomiast na podstawie dostępnych danych nie można jednoznacznie stwierdzić, w jaki sposób będzie kształtowała się jego przyszła sprzedaż.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	?	Dane z wniosku określające roczną wielkość dostaw, w przypadku objęcia refundacją wnioskowanej technologii obejmują wyłącznie pierwsze dwa lata założonego horyzontu czasowego analizy wnioskodawcy i są one spójne z założeniami dotyczącymi prognozowanej w analizach przyszłej sprzedaży wnioskowanych leków. Natomiast, wniosek nie zawiera informacji o rocznej wielkości dostaw obejmującej trzeci rok horyzontu czasowego przyjętego w AWB.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Lek miałby być dostępny bezpłatnie dla pacjenta w ramach programu lekowego.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	Wnioskowana substancja miałaby być dostępna w ramach istniejącej już grupy limitowej.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono analizę scenariuszy skrajnych oraz analizę wrażliwości.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się a bo brak danych umożliwiających weryfikację)

Ograniczenia AWB przedstawione przez wnioskodawcę:

- „(...) brak szczegółowych danych dotyczących udziałów etanerceptu w programie lekowym nr-SpA. Etanercept jest refundowany w programie B.82 od września 2020 roku, wobec czego na dzień przygotowywania analizy brak jest danych o odsetku pacjentów stosujących ten lek w programie. Wobec powyższego konieczne było przyjęcie założeń co do proporcji pacjentów leczonych etanerceptem. Etanercept jest dopiero drugim lekiem w programie B.82,

.”

Komentarz analityka Agencji: Dodatkowo warto zauważyć, że według najnowszego komunikatu DGL obejmującego okres od stycznia 2018 r. do kwietnia 2021 r.²⁶ efektywna cena ETA uległa obniżeniu. W analizie wnioskodawcy uwzględniono koszt ETA za 1 mg równy 5,39 PLN, natomiast aktualnie wynosi on 4,93 PLN (patrz. rozdz. 6.3.3. AWA).

- „(...) docelowy udział sekukinumabu po wprowadzeniu do refundacji w ramach programu B.82, oszacowano na podstawie udziałów obserwowanych w programach lekowych leczenia ŁZS i ZZSK. W obu programach odsetek pacjentów leczonych sekukinumabem wzrasta dynamicznie tj. w programie ŁZS od 16,9% w pierwszym pełnym roku refundacji do 23,2% na koniec I półrocza drugiego roku oraz od 7,1% w pierwszym pełnym roku refundacji do 10,2% na koniec I półrocza drugiego roku w programie ZZSK (Uchwała 6/2020/III, Uchwała 11/2020/IV). W obu programach sekukinumab dodany został w momencie gdy refundowane było 5 innych inhibitorów TNF- α . Sekukinumab jest inhibitorem interleukiny 17, wobec czego jest jedynym lekiem o innym mechanizmie działania niż pozostałe leki w programach lekowych ŁZS i ZZSK.

Zarówno nr-SpA jak i ŁZS i ZZSK należą do grupy chorób posiadających wspólne cechy kliniczne, a których wspólnym komponentem jest zapalenie obejmujące zapalny ból pleców, objawy obwodowe (dna moczaniowa, entezopatia, zapalenie palców) oraz pozastawowe (łuszczyca, nieswoiste zapalenie jelita, zapalenie błony naczyniowej) (Kontny 2014, Sieper 2016).”

Komentarz analityka Agencji: Mając na uwadze powyższe informacje i ograniczenia, określenie kształtowania się udziałów analizowanych leków w rynku jest bardzo utrudnione, a co za tym idzie wnioskowanie z niniejszej analizy obarczone jest wysoką niepewnością.

- „(...) brak danych o odsetku pacjentów rozpoczynających leczenie certolizumabem pegol (a więc stosujących więcej dawek leku w ciągu roku, ze względu na konieczność indukcji leczenia w pierwszym miesiącu terapii). Zgodnie z zapisami programu lekowego B.82, dotyczącego leczenia nr-SpA, a także w innych programach lekowych leczenia chorób reumatycznych, takich jak ZZSK (B.36), zmiana leku stosowanego w programie nie wymaga zgody Zespołu Koordynacyjnego. Tym samym pacjenci, którzy zmienili leczenie w programie nie są wykazywani w protokołach ZK. Wykorzystanie danych z badań klinicznych wydaje się nie być uzasadnione z uwagi na różnice w przebiegu leczenia w badaniu względem programu lekowego. Według zapisów programu lekowego B.82., Zespół Koordynacyjny ds. Leczenia Chorób Reumatycznych ma kompetencje do kwalifikacji pacjentów, którzy nie spełniają wszystkich kryteriów włączenia do programów lekowych, a dla których leczenie jest niezbędne i zgodne z aktualnymi wytycznymi praktyki klinicznej (CEESTAH/CTR 2020). Lekarz prowadzący może zwrócić się do Zespołu Koordynacyjnego o wyrażenie zgody na kontynuację leczenia daną substancją czynną w uzasadnionych sytuacjach klinicznych w przypadku nieuzyskania przez chorego niskiej aktywności choroby. Wszystkie powyższe czynniki sprawiają, że część pacjentów w programie lekowym B.82 może być leczona w sposób indywidualny.

.”

²⁶ Komunikat DGL: Średni koszt rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do kwietnia 2021 r., <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,8017.html>

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Należy zwrócić uwagę na niepewność liczebności populacji docelowej. Wnioskodawca swoje oszacowania oparł o protokoły Zespołu Koordynującego ds. Leczenia Biologicznego dostępne na czas przygotowywania analizy, które obejmowały okres do października 2020 r. (Protokół nr 135). Dotychczas opublikowano nowsze dokumenty (Protokoły 136-142) obejmujące okres do maja 2021 r. Przedstawiona w najnowszych dokumentach liczba pacjentów w programie leczenia nr-SpA (B.82) jest nieco wyższa niż ta prognozowana przez wnioskodawcę (maj 2021 r. wg protokołów: 410 pacjentów, maj 2021 r. wg prognozy wnioskodawcy: 371 pacjentów). Jeszcze wyższą liczebność populacji (osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją) wskazała Konsultant Krajowa w dziedzinie reumatologii (prof. Brygida Kwiatkowska) – od 2 000 do 4 000. Jednocześnie wg danych z udostępnionej przez NFZ Agencji bazy świadczeń liczba pacjentów, u których zrealizowano świadczenie „leki w programie lekowym – Leczenie pacjentów z aktywną postacią spondyloartropatii (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK” w latach 2018-2020 jest niższa od tej oszacowanej przez wnioskodawcę (wyniosła od 110 do 257 pacjentów, patrz. rozdz. 3.3. AWA).

Jak wspomniano w poprzednim rozdziale, prognozowane udziały SEK, ETA i CER są niepewne i mogą nie odzwierciedlać rzeczywistości. Alternatywne wartości testowano w analizie wrażliwości (patrz rozdz. 6.3.2. AWA) i powodowały one umiarkowany wpływ na wyniki (wyniki analizy nadal wskazywały na oszczędności zarówno w wariancie bez jak i z RSS; różnice w porównaniu z analizą podstawową wynosiły ok. 39%).

Według analityków Agencji, założenie, że udział ETA w kolejnych latach analizy nie będzie się zmieniał, jest błędne. Mając na uwadze zapisy programu lekowego („Do programu kwalifikuje się pacjentów (...) z ustalonym rozpoznaniem spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiograficznych, wcześniej leczonych biologicznie w programie „Leczenie pacjentów z aktywną postacią spondyloartropatii (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD – 10 M46.8)”, u których wystąpił brak skuteczności leczenia w trakcie terapii jednym inhibitorem TNF alfa lub wystąpiły działania niepożądane w trakcie terapii maksymalnie dwoma inhibitorami TNF alfa i którzy obecnie spełniają pozostałe kryteria kwalifikacyjne do niniejszego programu lekowego”), wydaje się, że SEK będzie konkurował z jednym z leków (CER lub ETA) w zależności od tego, który zostanie zastosowany w I linii.

Mając również powyższe ograniczenia na uwadze, przyjęty horyzont czasowy może nie być wystarczający do ustalenia się rzeczywistej równowagi na rynku, szczególnie biorąc pod uwagę fakt, iż ETA w ocenianym wskazaniu został objęty refundacją stosunkowo niedawno (we wrześniu 2020 r.). Ponadto, założono, że SEK zostały objęte refundacją od września 2021 r., co jest scenariuszem mało rzeczywistym. Co za tym idzie udziały ETA w rynku będą najprawdopodobniej wyższe, niż te uwzględnione w AWB wnioskodawcy.

Według danych z udostępnionej przez NFZ Agencji bazy świadczeń, ceny za 1 mg zarówno ETA jak i CER, są nieznacznie niższe w porównaniu z cenami oszacowanymi przez wnioskodawcę (ETA wnioskodawca: 5,39 PLN vs NFZ: 5,05 PLN; CER wnioskodawca: 4,89 vs NFZ: 4,87 PLN). Uwzględnienie w/w cen nie zmienia wnioskowania z AWB wnioskodawcy. Natomiast, według otrzymanych bezpośrednio z NFZ informacji rzeczywisty koszt dawek ETA (50 mg) jest jeszcze niższy i wynosi ██████ PLN, a CER (400 mg) – ██████ PLN, a ich uwzględnienie zmienia wnioskowanie w I roku horyzontu analizy (patrz. rozdz. 6.3.3. AWA).

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca w ramach analizy wrażliwości wykonał analizę scenariuszy skrajnych.

Wielkości dotyczące rozpowszechnienia SEK szacowano w oparciu o sprawozdania z działalności NFZ (patrz. rozdz. 6.1.2. AWA). W wariancie minimalnym oszacowano udział SEK na podstawie ██████ (██████████ odpowiednio w I, II i III roku refundacji) natomiast w wariancie maksymalnym – na podstawie ██████ (██████████ odpowiednio w I, II i III roku refundacji).

Tabela 30. Wyniki analizy wrażliwości według wnioskodawcy – koszty inkrementalne

Parametry	Perspektywa NFZ [tys. PLN]					
	z RSS			bez RSS		
	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
Wariant podstawowy	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Wariant minimalny: minimalna liczebność populacji na podstawie ██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████

Wariant maksymalny oparty na maksymalna liczebność populacji na podstawie [redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
--	------------	------------	------------	------------	------------	------------

Wyniki analizy wariantów skrajnych wskazały, że objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej będzie związane z obniżeniem wydatków płatnika publicznego o:

[redacted]
[redacted]
[redacted]

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Według danych z udostępnionej przez NFZ Agencji bazy świadczeń, ceny za 1 mg zarówno ETA jak i CER, są nieznacznie niższe w porównaniu z cenami oszacowanymi przez wnioskodawcę (ETA wnioskodawca: 5,39 PLN vs NFZ: 5,05 PLN; CER wnioskodawca: 4,89 vs NFZ: 4,87 PLN).

Natomiast, według otrzymanych bezpośrednio z NFZ informacji rzeczywisty koszt dawek ETA (50 mg) jest jeszcze niższy i wynosi [redacted] PLN, a CER (400 mg) – [redacted] PLN.

Tabela 31. Oszacowania Agencji – koszty inkrementalne, wariant z RSS

Parametry	Perspektywa NFZ [tys. PLN]		
	I rok	II rok	III rok
Wariant podstawowy	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Uwzględnienie cen ETA i CER w wariacie z RSS na podstawie bazy danych NFZ	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Uwzględnienie cen ETA i CER w wariacie z RSS na podstawie danych otrzymanych z NFZ	[redacted]	[redacted]	[redacted]

6.4. Komentarz Agencji

Wyniki AWB wnioskodawcy wskazują, że wprowadzenie do refundacji SEK będzie wiązać się z obniżeniem wydatków płatnika publicznego w każdym z rozpatrywanych wariantów. Wynikałoby to z przejmowania udziałów droższego certolizumabu pegol. Głównymi ograniczeniami AWB dotyczą niepewności odnośnie wielkości populacji docelowej oraz oszacowania rozwoju rynku leków w kolejnych latach. Obliczenia własne Agencji wskazały, że po uwzględnieniu efektywnych cen ETA i CER szacowanych na podstawie danych dostarczonych przez NFZ, w I roku analizy generowane będą dodatkowe koszty ponoszone przez płatnika (w kolejnych latach analizy analogicznie, jak w analizie podstawowej wnioskodawcy wykazano oszczędności).

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Wnioskodawca nie wykonał analizy racjonalizacyjnej z uwagi na brak dodatkowych kosztów w związku z refundacją ocenianej technologii lekowej w AWB.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Leczenie SpA jest aktualnie finansowane w Polsce w ramach programu lekowego B.82 „Leczenie pacjentów z aktywną postacią spondyloartropatii (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10 M46.8)”, który obejmuje etanercept i certolizumab pegol. Oceniany program lekowy odpowiada w większości zapisom aktualnie obowiązującego programu lekowego. W przypadku wprowadzenia do refundacji SEK, zasadne wydaje się połączenie wnioskowanego programu z obowiązującym, wymaga to jednak ujednolicenia zapisów obu programów.

Tabela 32. Zidentyfikowane rozbieżności między porównywanymi programami

Obowiązujący program lekowy B.82.	Wnioskowany program lekowy w nr-SpA	Komentarz
<p><u>A. Kryteria kwalifikacji, pkt. 2, podpkt. 2.2</u></p> <p>„Do programu kwalifikuje się pacjentów (...) z ustalonym rozpoznaniem spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiograficznych, wcześniej leczonych biologicznie w programie „Leczenie inhibitorami TNF alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M45)”, u których wystąpił brak skuteczności leczenia w trakcie terapii jednym inhibitorem TNF alfa lub wystąpiły działania niepożądane w trakcie terapii maksymalnie dwoma inhibitorami TNF alfa i którzy obecnie spełniają pozostałe kryteria kwalifikacyjne do niniejszego programu lekowego.”</p>	<p><u>A. Kryteria kwalifikacji, pkt. 2, podpkt. 2.2</u></p> <p>„Do programu kwalifikuje się pacjentów (...) z ustalonym rozpoznaniem spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiograficznych, wcześniej leczonych biologicznie w programie „Leczenie pacjentów z aktywną postacią spondyloartropatii (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD – 10 M46.8)”, u których wystąpił brak skuteczności leczenia w trakcie terapii jednym inhibitorem TNF alfa lub wystąpiły działania niepożądane w trakcie terapii maksymalnie dwoma inhibitorami TNF alfa i którzy obecnie spełniają pozostałe kryteria kwalifikacyjne do niniejszego programu lekowego.”</p>	<p>W toku przygotowywania wniosku o objęcie refundacją ocenianej technologii ekspertka opiniująca program lekowy dla MZ (Brygida Kwiatkowska – Konsultant Krajowa w dziedzinie reumatologii) wskazała, iż: „projekt programu akceptuję z jedną uwagą – poprawką dotyczącą kryteriów kwalifikacji – punkt A. 2.2, w którym powinien być wymieniony w/w program a nie program B. 36 „Leczenie inhibitorami TNF alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD10 M45)”, gdyż obecność typowych dla ZZSK zmian radiologicznych w stawach krzyżowobiodrowych uniemożliwia rozpoznanie nieradiograficznej SpA i jest kryterium wykluczającym włączenie do programu B.82.”</p>
<p><u>D. Kryteria i warunki zamiany terapii na inną, pkt. 2</u></p> <p>„W ramach programu lekowego dotyczącego leczenia SpA nie jest możliwe zastosowanie więcej niż dwóch inhibitorów TNF alfa w przypadku postaci osiowej (certolizumab pegol, etanercept) oraz nie więcej niż jednego inhibitora TNF alfa w przypadku postaci obwodowej (certolizumab pegol)”</p>	<p><u>D. Kryteria i warunki zamiany terapii na inną</u></p> <p>Brak zapisu – nie dotyczy.</p>	<p>Zapis dotyczy inhibitorów TNF alfa, zaś wnioskowana substancja należy do inhibitorów interleukiny 17. Pominięcie niniejszego zapisu we wnioskowanym programie lekowym jest zasadne.</p>
<p>Dawkowanie</p> <p>2. U pacjentów z zapaleniem stawów obwodowych należy rozważyć łączne stosowanie certolizumabu pegol z metotreksatem lub sulfasalazyną w skutecznych klinicznie i dobrze tolerowanych dawkach.</p>	<p>Dawkowanie</p> <p>2) U pacjentów z zapaleniem stawów obwodowych należy rozważyć łączne stosowanie certolizumabu pegol, etanerceptu i sekukinumabu z metotreksatem lub sulfasalazyną w skutecznych klinicznie i dobrze tolerowanych dawkach.</p>	<p>Nie odnaleziono dowodów naukowych, które pozwalałyby na odniesienie się do niniejszych zapisów.</p>

Ekspertka ankietowana przez Agencję, prof. dr hab. n. med. Brygida Kwiatkowska (Konsultantka Krajowa w dziedzinie reumatologii) w swojej opinii zaznaczyła, że stosowanie 2 NLPZ przez okres 4 tyg. każdy jest niezasadne w przypadku dominacji komponenty osiowej oraz przy zapaleniu ścięgien. Zdaniem ekspertki okres ten należałoby skrócić do 2 tyg. na każdy NLPZ.

Tabela 33. Uwagi do ocenianego programu lekowego wg eksperta klinicznego

Oceniany program lekowy	prof. dr hab. n. med. Brygida Kwiatkowska Konsultant Krajowa w dziedzinie reumatologii
Kryteria kwalifikacji	„Konieczność stosowania 2 NLPZ przez okres 4 tygodni każdy przy dominacji osiowej oraz przy zapaleniu ścięgien, co jest niezgodne z aktualnymi europejskimi rekomendacjami, w których rekomenduje się czas stosowania każdego NLPZ na okres 2 tygodni. Ponadto NLPZ są lekami szybko działającymi, jeżeli nie osiąga się poprawy po 2 tygodniach stosowania to nie osiągnie się poprawy przedłużając terapię do 4 tygodni.”

Uwagi analityków Agencji do ocenianego programu lekowego:

- Proponuje się dodanie badań umożliwiających włączenie do programu pacjentów z zapaleniem stawów obwodowych lub przyczepów ścięgienistych z rozpoznaniem obwodowej SpA – w kryteriach kwalifikacji

wskazano, iż ww. grupa pacjentów miałaby być włączana do programu na podstawie kryteriów klasyfikacyjnych SpA wg ASAS (obejmujących m.in. ocenę stanu zdrowia i bólu przez pacjenta w skali VAS czy ocenę niepełnosprawności wg BASFI).

- Zgodnie z ChPL Cosentyx sekukinumabu nie należy stosować w ciąży, a kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie leczenia i przez 20 tygodni po ostatniej dawce produktu leczniczego Cosentyx. W ocenianym programie w badaniach przy kwalifikowaniu do leczenia nie uwzględniono wykluczenia ciąży. Ponadto w kryteriach wykluczenia nie wskazano ciąży jako warunku wyłączenia z programu lekowego. W związku z powyższym, proponuje się dodanie zapisu dotyczącego kobiet w ciąży do kryteriów wyłączenia.
- W ChPL Cosentyx poinformowano, że pacjentów leczonych SEK należy monitorować pod kątem występowania zakażeń (szczególnie u pacjentów z przewlekłymi lub nawracającymi zakażeniami w wywiadzie) oraz nieswoistych zapaleń jelit (w tym choroby Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejącego zapalenia jelita grubego). W związku z powyższym proponuje się dodanie w monitorowaniu leczenia możliwości wykonywania innych badań – w razie wskazań klinicznych, co dałoby możliwość wykonywania badań w kierunku wykrycia objawów związanych z ww. chorobami.
- Ponadto w ChPL Cosentyx podano dawkowanie dla części wnioskowanego wskazania (tj. nr-axSpA). Tym samym nie jest jasne czy będzie się ono odnosiło także do postaci obwodowej choroby. Proponuje się doprecyzować dawkowanie dla pacjentów z pSpA.
- W monitorowaniu leczenia znajduje się punkt dotyczący oceny skuteczności leczenia. Proponuje się doprecyzowanie kryteriów oceny skuteczności terapii u wszystkich pacjentów wskazując, że chodzi o adekwatną odpowiedź na leczenie.
- Proponuje się dodanie oceny jakości życia pacjentów przy kwalifikacji i podczas monitorowania leczenia w programie, by uzyskać rzeczywiste dane z polskiej praktyki klinicznej (główny cel terapii u pacjentów z SpA).

Warto zwrócić uwagę, że zarówno w aktualnie obowiązującym, jak i wnioskowanym programie lekowym nie określono maksymalnego czasu leczenia.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Cosentyx (sekukinumab) we wskazaniu zgodnym z zaproponowanym programem lekowym, tj. w spondyloartropatii bez zmian radiograficznych 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/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 06.07.2021 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: Cosentyx, sekukinumab / secukinumab. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 rekomendacji pozytywnych, w tym jedną warunkowo pozytywną. W rekomendacji NICE 2021 wskazano, że SEK jest rekomendowany jako opcja leczenia SpA osiowej pod następującymi warunkami: SEK może być stosowany jeżeli nie ma możliwości zastosowania inhibitorów TNF- α lub ich stosowanie nie prowadzi do wystarczającej kontroli choroby oraz lek będzie dostarczany po obniżonej cenie.

W dwóch rekomendacjach wskazano, że refundacja SEK jest uzasadniona ekonomicznie. Poza tym o pozytywnych decyzjach refundacyjnych decydowało również wykazanie korzyści klinicznej, porównywalna skuteczność z golimumabem i certolizumabem pegol czy szansa na alternatywną terapię pacjentom, u których nie można zastosować inhibitorów TNF- α lub odpowiedź na nie jest niewystarczająca.

Wszystkie odnalezione rekomendacje dotyczyły postaci osiowej SpA. Nie odnaleziono dokumentów, które odnosiłyby się do postaci obwodowej choroby.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 34. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Cosentyx (sekukinumab)

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść, uzasadnienie
SMC 2021²⁷ (Szkocja)	aktywna postać nr-axSpA z obiektywnymi objawami zapalenia (wykazanego poprzez zwiększone stężenie CRP i/lub wynik MRI) u osób dorosłych z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie NLPZ	Decyzja: Scottish Medicines Consortium rekomenduje wprowadzenie SEK (produkt leczniczy Cosentyx) w ramach Patient Access Scheme NHSScotland, który zapewnia osiągnięcie efektywności kosztowej. Główne argumenty decyzji: W randomizowanym badaniu III fazy SEK w porównaniu z PLC wykazał istotną poprawę w zakresie objawów choroby u dorosłych pacjentów z aktywną postacią nr-axSpA. Pomimo ograniczeń analizy (brak danych bezpośrednio porównujących SEK z iTNF α w zakresie klinicznej efektywności, brak danych długoterminowych w zakresie skuteczności SEK, brak uwzględnienia przerwania terapii w analizie minimalizacji kosztów), wykazano uzasadnienie ekonomiczne.
GBA 2021²⁸ IQWIG 2020²⁹ (Niemcy)	aktywna postać nr-axSpA z obiektywnymi objawami zapalenia (wykazanego poprzez zwiększone stężenie CRP i/lub wynik MRI) u osób dorosłych z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie NLPZ	Decyzja: Komitet GBA pozytywnie opiniuje umieszczenie ocenianej technologii lekowej na liście leków refundowanych, pomimo braku wykazanej dodatkowej korzyści w porównaniu z odpowiednimi komparatorami. Główne argumenty decyzji: Wskazano, że nie została wykazana dodatkowa korzyść w porównaniu z odpowiednimi komparatorami, jakimi są iTNF α (ETA, CER, adalimumab lub golimumab). W raporcie IQWIG wskazano, że nie odnaleziono RCT pozwalających na bezpośrednie porównanie SEK z iTNF α , natomiast wykonanie porównania pośredniego uznano za niemożliwe z uwagi na liczne ograniczenia (np. brak wspólnych komparatorów, różnice w metodyce badań).

²⁷ SMC 2021: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/secukinumab-cosentyx-full-smc2308/> (data dostępu: 15.07.2021 r.)

²⁸ GBA 2021: <https://www.g-ba.de/beschluesse/4712/> (data dostępu: 15.07.2021 r.)

²⁹ IQWIG 2020: <https://www.iqwig.de/en/projects/a20-79.html> (data dostępu: 15.07.2021 r.)

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść, uzasadnienie
NICE 2021³⁰ (Wielka Brytania)	aktywna postać nr-axSpA z obiektywnymi objawami zapalenia (wykazanego poprzez zwiększone stężenie CRP lub wynik MRI) u osób dorosłych z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie NLPZ	Decyzja: Wskazano, że SEK jest rekomendowany jako opcja leczenia w w/w wskazaniu, pod następującymi warunkami: 1) brak możliwości zastosowania iTNFα lub ich stosowanie nie prowadzi do wystarczającej kontroli choroby, 2) firma dostarczy SEK zgodnie z ustaleniami handlowymi, tj. po obniżonej cenie. Główne argumenty decyzji: brak opcji leczenia dla pacjentów, u których nie można zastosować iTNFα lub odpowiedź na nie jest niewystarczająca; w badaniu wykazano skuteczność SEK w porównaniu do placebo (brak badań bezpośrednio porównujących SEK z iTNFα, a porównanie pośrednie sugeruje na niższą skuteczność SEK vs iTNFα, przy czym podkreślono niepewność tego dowodu naukowego); SEK w porównaniu z iTNFα nie został uznany za kosztowo efektywny w ocenianej populacji (wykazano kosztową efektywność SEK wyłącznie w grupie pacjentów, którzy nie mogą otrzymać iTNFα lub są one nieskuteczne).
HAS 2020³¹ (Francja)	aktywna postać nr-axSpA z obiektywnymi objawami zapalenia, u osób dorosłych z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie NLPZ	Decyzja: Komisja opiniuje pozytywnie objęcie refundacją leku Cosentyx (sekukinumab) we wskazaniu: aktywna postać nr-axSpA z obiektywnymi objawami zapalenia, u osób dorosłych z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie NLPZ. Główne argumenty decyzji: Komisja uznała, że korzyść kliniczna leku jest umiarkowana w ocenianym wskazaniu. Jednocześnie w decyzji zaznaczono, iż mając na uwadze umiarkowaną korzyść kliniczną w porównaniu z placebo w ocenie odsetka odpowiedzi wg ASAS40 oraz w pozostałych, drugorzędowych punktach końcowych, w szczególności jakości życia (badanie PREVENT), a także brak porównania z innymi iTNF (mimo, iż uznano to za wykonalne), Komitet ds. Przejrzystości uznaje, iż produkt Cosentyx (sekukinumab) nie zapewnia klinicznej wartości dodanej w porównaniu z iTNF w leczeniu aktywnej nr-axSpA z obiektywnymi objawami zapalenia u dorosłych, u których odpowiedź na NLPZ była niewystarczająca.
PBAC 2020³² (Australia)	nr-axSpA (zdefiniowana wg kryteriów ASAS) z obiektywnymi objawami zapalenia (wykazanego poprzez zwiększone stężenie CRP i wyn k MRI) u osób nietolerujących NLPZ lub z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie co najmniej dwoma NLPZ przez okres 3 mies.	Decyzja: PBAC rekomenduje wprowadzenie na listę refundacyjną SEK do leczenia nr-axSpA. Główne argumenty decyzji: Decyzję oparto między innymi na ocenie, że kosztowa efektywność terapii SEK będzie akceptowalna, gdy jej koszty zostaną zminimalizowane do najtańszego biologicznego leku przeciwreumatycznego modyfikującego przebieg choroby w ocenianym wskazaniu. Uznano, że założenie o porównywalnej skuteczności i bezpieczeństwie LMPCh (SEK, CER i golimumabu) jest zasadne.

Dodatkowo, zgodnie z informacjami agencji walijskiej AWMSG³³, procedura oceny produktu leczniczego Cosentyx (sekukinumab) we wskazaniu dotyczącym aktywnej postaci nr-axSpA z obiektywnymi objawami zapalenia (wykazanego poprzez zwiększone stężenie CRP i/lub wynik MRI), u osób dorosłych z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie NLPZ, spełnia kryteria wykluczenia (z teże oceny) z uwagi na prowadzony proces przez instytucję brytyjską – NICE [NICE 2021].

³⁰ NICE 2021: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10457> (data dostępu: 21.07.2021 r.)

³¹ HAS 2020: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3211082/en/cosentyx (data dostępu: 15.07.2021 r.)

³² PBAC 2020: <https://www.pbs.gov.au/medicinesstatus/document/155.html> (data dostępu: 15.07.2021 r.)

³³ AWMSG 2020: <https://awmsg.nhs.wales/medicines-appraisals-and-guidance/medicines-appraisals/secukinumab-cosentyx3/> (data dostępu: 15.07.2021 r.)

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 35. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	refundowany (bd o poziomie refundacji)	„ocena przypadek-po-przypadku”	■
Belgia	nierefundowany, dostępny w obrocie	nd	■
Bułgaria	nierefundowany, dostępny w obrocie	nd	■
Chorwacja	refundowany (bd o poziomie refundacji)	„brak ograniczeń”	■
Cypr	refundowany (bd o poziomie refundacji)	„2 linia”	■
Czechy	nierefundowany, dostępny w obrocie	nd	■
Dania	nierefundowany, dostępny w obrocie	nd	■
Estonia	nierefundowany, dostępny w obrocie	nd	■
Finlandia	refundowany (bd o poziomie refundacji)	„brak ograniczeń”	■
Francja	nierefundowany, dostępny w obrocie	nd	■
Grecja	nierefundowany, dostępny w obrocie	nd	■
Hiszpania	nierefundowany, dostępny w obrocie	nd	■
Holandia	refundowany (bd o poziomie refundacji)	„brak ograniczeń”	■
Irlandia	nierefundowany, dostępny w obrocie	nd	■
Islandia	niedostępny w obrocie	nd	■
Liechtenstein	refundowany (bd o poziomie refundacji)	„brak ograniczeń”	■
Litwa	nierefundowany, dostępny w obrocie	nd	■
Luksemburg	nierefundowany, dostępny w obrocie	nd	■
Łotwa	refundowany (bd o poziomie refundacji)	„2 linia”	■
Malta	nierefundowany, dostępny w obrocie	nd	■
Niemcy	nierefundowany, dostępny w obrocie	nd	■
Norwegia	nierefundowany, dostępny w obrocie	nd	■
Portugalia	nierefundowany, dostępny w obrocie	nd	■
Rumunia	nierefundowany, dostępny w obrocie	nd	■
Słowacja	nierefundowany, dostępny w obrocie	nd	■
Słowenia	refundowany (bd o poziomie refundacji)	„brak ograniczeń”	■
Szwajcaria	refundowany (bd o poziomie refundacji)	„brak ograniczeń”	■
Szwecja	nierefundowany, dostępny w obrocie	nd	■
Węgry	nierefundowany, dostępny w obrocie	nd	■
Wielka Brytania	nierefundowany, dostępny w obrocie	nd	■
Włochy	nierefundowany, dostępny w obrocie	nd	■

* Pogrubieniem czcionki zaznaczono kraje o zbliżonym PKB na podstawie danych EUROSTAT za lata 2019 i 2020 (https://ec.europa.eu/eurostat/databrowser/view/sdg_08_10/default/table?lang=en, dostęp: 16.07.2021 r.). Za kraje o poziomie PKB zbliżonym do Polski uznano kraje europejskie o produkcie krajowym brutto przypadającym na jednego mieszkańca (PKB *per capita*) w granicach +/-15% PKB *per capita* Polski.

bd - brak danych; nd – nie dotyczy;

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Cosentyx jest finansowany w 9 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). Nie podano informacji o poziomach refundacji. W dwóch krajach finansowanie leku Cosentyx jest ograniczone do II linii leczenia, a w jednym kraju lek refundowany jest na zasadzie „oceny przypadek-po-przypadku”. We wszystkich krajach [redacted]. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych (bądź nie) instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 4.06.2021 r., znak PLR.4500.1584.2020.11.RBO Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT odnośnie objęcia refundacją produktu leczniczego: Cosentyx (sekukinumab), 150 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań, 2 amp.-strzyk. 1 ml. EAN (GTIN): 05909991203832³⁴ w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z aktywną postacią spondyloartropatii (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10 M46.8)”.

Niniejsza technologia lekowa jest po raz pierwszy przedmiotem oceny Agencji. Oceniany lek miałby się znaleźć w już istniejącej grupie limitowej (znajduje się już w refundacji w innych wskazaniach). Zaproponowano dla niego RSS.

Problem zdrowotny

Spondyloartropatie zapalne (SpA) to grupa chorób, w których dochodzi do zapalenia stawów kręgosłupa i tkanek okołokręgosłupowych, stawów obwodowych, przyczepów ścięgniastych oraz zmian zapalnych w wielu innych układach i narządach. Odróżnia się postać osiową (axSpA), w której dominują objawy ze strony kręgosłupa oraz obwodową (pSpA) manifestującą się głównie zapaleniem stawów (najczęściej niesymetrycznym) kończyn dolnych, a także stawów krzyżowo-biodrowych oraz zapaleniem ścięgien i palców. Objawy dotyczą wielu układów w tym: ruchu, wzroku, krążenia, oddechowego, moczowo-płciowego, nerwowego i pokarmowego.

Rozpoznanie nieradiograficznego SpA ustala się na podstawie obecności zmian w obrazie rezonansu magnetycznego lub/i obecności ludzkiego antygeny leukocytarnego B27 (HLA-B27) oraz innych objawów klinicznych i laboratoryjnych.

Nieradiograficzna axSpA według różnych badań dotyczy od około 0,1-0,5% do nawet powyżej 1% populacji.

Obciążenie chorobą i jej wpływ na jakość życia w obu postaciach – radiograficznej i nieradiograficznej – nie różni się istotnie. Oczekiwana długość życia u chorych z ZZSK jest krótsza w porównaniu z populacją ogólną z uwagi na występujące powikłania, w tym kardiologiczne. Dodatkowo w związku z postępującym ograniczeniem sprawności około 10-30% chorych rezygnuje z pracy zawodowej po 10 latach trwania choroby.

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako technologię alternatywną dla SEK we wnioskowanym wskazaniu wybrał etanercept. Ponadto w analizie wpływu na budżet uwzględnił także certolizumab pegol.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

W analizie klinicznej porównano pośrednio (metodą Buchera) SEK z ETA w populacji dorosłych pacjentów z osiową, nieradiograficzną SpA. Między ocenianymi technologiami lekowym nie wykazano różnic istotnych statystycznie w odsetku pacjentów z odpowiedziami na leczenie (ASAS40, ASAS20, ASAS5/6, BASDAI50), częściową remisją (ASAS), nieaktywną chorobą (ASDAS) oraz w ocenie jakości życia, aktywności choroby (BASDAI, ASDAS-CRP), funkcjonowania i stężenia hsCRP. Niniejsze wyniki są niepewne, ze względu na obserwowane heterogeniczności (kliniczne i metodologiczne) wśród badań włączonych do przeprowadzonego porównania.

Nie odnaleziono dowodów naukowych oceniających SEK w części wnioskowanej populacji, tj. chorych z obwodową postacią choroby.

Analiza bezpieczeństwa

Wyniki porównania pośredniego między SEK a ETA nie wykazały różnic istotnych statystycznie w zdarzeniach niepożądanych: jakichkolwiek, poważnych, prowadzących do przerwania terapii czy poważnych infekcji. Niniejsze wyniki są niepewne, ze względu na obserwowane heterogeniczności (kliniczne i metodologiczne) wśród badań włączonych do przeprowadzonego porównania. W badaniu klinicznym po SEK raportowano najczęściej: zapalenie nosogardzieli, ból głowy, zakażenie górnych dróg oddechowych.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

W analizie ekonomicznej wykonano analizę minimalizacji kosztów, w której porównano SEK z ET w ramach zaproponowanego programu lekowego. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ, zakładając że będzie ona odpowiadała perspektywie wspólnej) w 2-letnim horyzoncie czasowym.

³⁴ Podano zgodnie ze zleceniem Ministra Zdrowia. W piśmie przewodnim z dnia 18.12.2020 r. do przedmiotowego wniosku refundacyjnego przedstawiciel Novartis Polska Sp.z o.o. jako ocenianą interwencję podał: Cosentyx (sekukinumab) roztwór do wstrzykiwań; 150 mg/ml; 2 amp.-strz.; 2 wstrz.; kod EAN: 5909991203832.

Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy wykazały, że stosowanie SEK w miejsce ETA jest tańsze o [REDAKTOWANE] PLN w wariancie z RSS PLN i droższe o 7,87 tys. PLN w wariancie bez RSS w dwuletnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego. Cena zbytu netto, przy której koszt stosowania SEK nie jest wyższy od kosztu stosowania ETA wynosi [REDAKTOWANE] PLN.

Należy jednak zwrócić szczególną uwagę, iż wnioskodawca w analizie podstawowej przyjął dla komparatora (ETA) ceny wyłącznie na podstawie Obwieszczenia MZ (w tym dla oszacowań wariantu z RSS). W opinii analityków Agencji to dane otrzymane z NFZ najlepiej obrazują rzeczywiste ceny leków. Przyjęcie cen ETA na podstawie danych NFZ zmienia wnioskowanie z analizy podstawowej i terapia SEK staje się droższa (co wskazano zarówno w analizie wrażliwości wnioskodawcy, jak i oszacowaniach własnych analityka Agencji). Cena maksymalna SEK po uwzględnieniu danych NFZ wynosi od [REDAKTOWANE] PLN do [REDAKTOWANE] PLN.

Poza tym, w ramach ograniczeń analizy należy mieć na uwadze niepewność odnośnie wyboru przez wnioskodawcę techniki analitycznej, ze względu na brak wiarygodnych dowodów naukowych potwierdzających równorzędną skuteczność i bezpieczeństwo stosowania SEK oraz ETA.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wpływu na budżet wnioskodawcy było oszacowanie prognozowanych wydatków NFZ związanych z objęciem refundacją SEK w ramach zaproponowanego programu lekowego. Założono, że SEK będzie przejmował rynek certolizumabu pegol oraz nie wpłynie na udziały etanerceptu. Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ w 3-letnim horyzoncie czasowym.

Według oszacowań wnioskodawcy objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej będzie związane z obniżeniem wydatków płatnika publicznego o [REDAKTOWANE].

Główne ograniczenia analizy wynikają z niepewności oszacowania populacji oraz kształtowania się udziałów w rynku analizowanych leków.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Ekspertka prof. Brygida Kwiatkowska (Konsultantka Krajowa w dziedzinie reumatologii) w kryteriach włączenia do leczenia proponuje skrócić czas wcześniejszej terapii do 2 tyg. na każdy NLPZ.

Ponadto analitycy Agencji proponują dodanie: badań umożliwiających włączenie do programu pacjentów z zapaleniem stawów obwodowych lub przyczepów ścięgniastych z rozpoznaniem obwodowej SpA, kobiet w ciąży do kryteriów wyłączenia oraz informacji, że kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie leczenia i przez 20 tygodni po ostatniej dawce produktu leczniczego Cosentyx, innych badań – w razie wskazań klinicznych (np. w kierunku zakażeń czy nieswoistych zapaleń jelit) do monitorowania leczenia, jakości życia przy kwalifikacji i podczas monitorowania leczenia w programie, a także proponują doprecyzować dawkowanie SEK dla pacjentów z pSpA.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 5 rekomendacji (szkocką SMC 2021, angielską NICE 2021, niemiecką GBA 2021, francuską HAS 2020 oraz australijską PBAC 2020), które odnosiły się pozytywnie do refundowania SEK w nr-axSpA. Rekomendacja NICE 2021 była rekomendacją warunkową ograniczoną do sytuacji, w której nie ma możliwości zastosowania inhibitorów TNF- α lub ich stosowanie nie prowadzi do wystarczającej kontroli choroby oraz o ile SEK będzie dostarczany po obniżonej cenie. W dwóch rekomendacjach wskazano, że refundacja SEK jest uzasadniona ekonomicznie. Poza tym, o pozytywnych decyzjach refundacyjnych decydowało również wykazanie korzyści klinicznej, porównywalna skuteczność z golimumabem i certolizumabem pegol czy szansa na dodatkową terapię pacjentom, u których nie można zastosować inhibitorów TNF- α lub odpowiedź na nie jest niewystarczająca.

Nie odnaleziono dokumentów, które odnosiłyby się do postaci obwodowej SpA.

Uwagi dodatkowe

Nie dotyczy.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

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

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Poniżej przedstawiono wykaz niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

Informacje wstępne: brak uwag.

Analiza problemu decyzyjnego: przy opisie interwencji nie wskazano: szczególnych warunków dopuszczenia do obrotu (tj. konieczności przedstawiania PSUR) i niezbędnych informacji, które należy przekazać pacjentowi/opiekunowi; nie uwzględniono komparatora (tj. certolizumabu pegol), który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię;

Analiza kliniczna: strategia wyszukiwania nie została opracowana odpowiednio do zdefiniowanego problemu decyzyjnego (zastosowano w niej hasła tekstowe i słownikowe odnoszące się do ZZSK, tylko hasła tekstowe odnoszące się do osiowej SpA oraz żadnych haseł odnoszących się do obwodowej SpA).

Analiza ekonomiczna: wykonano analizę minimalizacji kosztów, pomimo niewykazania równoważności klinicznej, braku różnic istotnych klinicznie pomiędzy porównywanymi terapiami czy równorzędności terapeutycznej w wynikach zdrowotnych porównywanych substancji.

Analiza wpływu na budżet: brak uwag.

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne	
Deodhar 2020	Deodhar A, et al. Secukinumab improves signs and symptoms of non-radiographic axial spondyloarthritis: primary results of a randomized controlled phase III study. <i>Arthritis Rheumatol.</i> 2020 Aug 7. https://www.researchgate.net/publication/343527089_Secukinumab_improves_signs_and_symptoms_of_non-radiographic_axial_spondyloarthritis_primary_results_of_a_randomized_controlled_phase_III_study
Dougados 2014	Dougados M, et al. Symptomatic efficacy of etanercept and its effects on objective signs of inflammation in early nonradiographic axial spondyloarthritis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. <i>Arthritis Rheumatol.</i> 2014 Aug;66(8):2091-102 https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/art.38721
Dougados 2015	Dougados M, et al. Evaluation of Health Outcomes with Etanercept Treatment in Patients with Early Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. <i>J Rheumatol.</i> 2015 Oct;42(10):1835-41 https://www.irheum.org/content/irheum/42/10/1835.full.pdf
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
ACR/SAA/SRTN 2019	2019 Update of the American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Non-radiographic Axial Spondyloarthritis <i>Arthritis Care Res (Hoboken).</i> 2019 October ; 71(10): 1285–1299.
ASAS-EULAR 2016	van der Heijde D, Ramiro S, Landewé R, Baraliakos X, Van den Bosch F, Sepriano A, Regel A, Ciurea A, Dagfinrud H, Dougados M, van Gaalen F, Géher P, van der Horst-Bruinsma I, Inman RD, Jongkees M, Kiltz U, Kvien TK, Machado PM, Marzo-Ortega H, Molto A, Navarro-Compán V, Ozgocmen S, Pimentel-Santos FM, Reveille J, Rudwaleit M, Sieper J, Sampaio-Barros P, Wiek D, Braun J. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2017 Jun;76(6):978-991. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210770. Epub 2017 Jan 13. PMID: 28087505.
BSR/BHPR 2017	Hamilton L., Barkham N., Bhalla A., Brittain R., Cook D., Jones G., Mackay K., Marshall D., Marzo-Ortega H., Murphy D., Riddell C., Sengupta R., Siebert S., Van Rossen L., Gaffney K. BSR and BHPR Standards, Guidelines and Audit Working Group. BSR and BHPR guideline for the treatment of axial spondyloarthritis (including ankylosing spondylitis) with biologics. <i>Rheumatology (Oxford).</i> 2017;56(2):313-316.
CRA/SRCC 2015	Rohekar S., Chan J., Tse SM., Haroon N., Chandran V., Bessette L., Mosher D., Flanagan C., Keen KJ., Adams K., Mallinson M., Thorne C., Rahman P., Gladman DD., Inman RD. 2014 Update of the Canadian Rheumatology Association/ Spondyloarthritis Research Consortium of Canada Treatment Recommendations for the Management of Spondyloarthritis. Part II: Specific Management Recommendations. <i>J Rheumatol.</i> 2015;42(4):665-81
GBA 2021	Gemeinsamer Bundesausschuss, Resolution of the Federal Joint Committee (G-BA) on an Amendment of the Pharmaceuticals Directive (AM-RL): Annex XII – Benefit Assessment of Medicinal Products with New Active Ingredients According to Section 35a SGB V, Secukinumab (New Therapeutic Indication: Axial Spondyloarthritis), 18 February 2021 Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V, Secukinumab (neues Anwendungsgebiet: axiale Spondyloarthritis), 18. Februar 2021 Gemeinsamer Bundesausschuss, Justification to the Resolution of the Federal Joint Committee (G-BA) on an Amendment of the Pharmaceuticals Directive (AM-RL): Annex XII – Benefit Assessment of Medicinal Products with New Active Ingredients According to Section 35a SGB V, Secukinumab (New Therapeutic Indication: Axial Spondyloarthritis), 18 February 2021 https://www.g-ba.de/beschluesse/4712/ (data dostępu: 15.07.2021 r.)
HAS 2020	COSENTYX, Opinions on drugs, Transparency Committee Summary, secukinumab, Cosentyx 150 mg solution for injection in pre-filled syringe and pen, New indication, Posted on Oct 07 2020 https://www.has-sante.fr/jcms/p_3211082/en/cosentyx (data dostępu: 15.07.2021 r.)
IQWiG 2020	IQWiG Reports – Commission No. A20-79, Secukinumab, (non-radiographic axial spondyloarthritis) – Benefit assessment according to §35a Social Code Book V, Extract of dossier assessment A20-79 Version 1.0, 27 November 2020 https://www.iqwig.de/en/projects/a20-79.html (data dostępu: 15.07.2021 r.)
NICE 2017	NICE. Spondyloarthritis in over 16s: diagnosis and management NICE guideline [NG65] https://www.nice.org.uk/guidance/ng65 (dostęp: 7.07.2021 r.)
NICE 2021	National Institute For Health and Care Excellence, Secukinumab for treating non-radiographic axial spondyloarthritis – Technology appraisal guidance, Published: 21 July 2021, https://www.nice.org.uk/guidance/TA719 (data dostępu: 21.07.2021 r.)
PBAC 2020	Public Summary Document – November 2020 PBAC Meeting, SECUKINUMAB, Injection 150 mg in 1 mL pre-filled pen, Cosentyx, Novartis Pharmaceuticals Australia Pty Ltd https://www.pbs.gov.au/medicinesstatus/document/155.html (data dostępu: 15.07.2021 r.)
PTR 2021	Sekukinumab w leczeniu pacjentów z osiową i obwodową spondyloartropatią — aktualizacja stanowiska ekspertów Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego <i>Forum Reumatol.</i> 2021, tom 7, nr 1, 1–12

SER 2018	Gratacós J., Díaz Del Campo Fontecha P., Fernández-Carballido C., Juanola Roura X., Linares Ferrando LF., de Miguel Mendieta E., Muñoz Fernández S., Rosales-Alexander JL., Zarco Montejo P., Guerra Rodríguez M., Navarro Compán V. Recommendations by the Spanish Society of Rheumatology on the Use of Biological Therapies in Axial Spondyloarthritis. <i>Reumatol Clin.</i> 2018;14(6):320-333.
SFR 2018	Wendling D, Lukas C, Prati C, Claudepierre P, Gossec L, Goupille P, Hudry C, Miceli-Richard C, Molto A, Pham T, Saraux A, Dougados M. 2018 update of French Society for Rheumatology (SFR) recommendations about the everyday management of patients with spondyloarthritis. <i>Joint Bone Spine.</i> 2018 May;85(3):275-284.
SMC 2021	The Scottish Medicines Consortium, secukinumab 150mg solution for injection in pre-filled syringe and 150 mg solution for injection in pre-filled pen (Cosentyx), Novartis Pharmaceuticals UK Limited, https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/secukinumab-cosentyx-full-smc2308/ (data dostępu: 15.07.2021 r.)
SPR 2016	Machado P., Cerqueira M., Ávila-Ribeiro P., Aguiar R., Bernardo A., Sepriano A., Águeda A., Cordeiro A., Raposo A., Rodrigues AM., Barcelos A., Malcata A, Lopes C, Vaz CC, Nour D, Godinho F, Alvarenga F, Pimentel-Santos F., Canhão H., Santos H., Cunha I., Neves JS., Fonseca JE., Gomes JL., Tavares-Costa J., Costa L., Cunha-Miranda L., Maurício L., Cruz M., Afonso MC., Santos MJ., Bernardes M., Valente P., Figueira R., Pimenta S., Ramiro S., Pedro-sa T., Costa TA., Vieira-Sousa E. Portuguese recommendations for the use of biological therapies in patients with axial spondyloarthritis – 2016 update. <i>Acta Reumatol Port.</i> 2017;42(3):209-218.
UpToDate 2021	David T Yu, MD, Astrid van Tubergen, MD, PhD; Treatment of axial spondyloarthritis (ankylosing spondylitis and nonradiographic axial spondyloarthritis) in adults Literature review current through: Jun 2021. This topic last updated: Nov 20, 2020. (dostęp: 8.07.2021 r.) David T Yu, MD, Astrid van Tubergen, MD, PhD Treatment of peripheral spondyloarthritis Literature review current through: Jun 2021. This topic last updated: Feb 26, 2021. (dostęp 8.07.2021 r.)
Pozostałe publikacje	
AOMiT Humira 2016	Wniosek o objęcie refundacją leku Humira (adalimumab) w ramach programu lekowego: leczenie ciężkiej, aktywnej postaci osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia, Analiza weryfikacyjna OT.4351.6/2016, 15 kwietnia 2016 r.
AOTMiT Cimzia 2016	Wniosek o objęcie refundacją leku Cimzia (certolizumab) w ramach programu lekowego: Leczenie certolizumabem pegol pacjentów z ciężką, aktywną postacią spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10 M46.8), Analiza weryfikacyjna OT.4351.13.2016, 11 sierpnia 2016 r.
AOTMiT Erelzi 2018	Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Erelzi (etanercept) w ramach programu lekowego: Leczenie pacjentów z ciężką, aktywną postacią spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10 M46.8), Analiza weryfikacyjna OT.4331.34.2018, 4 października 2018 r.
AOTMiT OT.4331.34.2018	Analiza weryfikacyjna Agencji nr OT.4331.34.2018 https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5703-170-2018-zlc
AOTMiT Simponi 2018	Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Simponi (golimumab) w ramach programu lekowego: Leczenie golimumabem pacjentów z ciężką, aktywną postacią spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK, Analiza weryfikacyjna OT.4331.8.2018, 4 maja 2018 r.
ChPL Cimzia	Charakterystyka Produktu Leczniczego Cimzia (data ostatniej aktualizacji: 07.04.2021 r.)
ChPL Cosentyx	Charakterystyka produktu leczniczego Cosentyx https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/cosentyx [dostęp: 28.07.2021 r.]
ChPL Erelzi	Charakterystyka Produktu Leczniczego Erelzi (data ostatniej aktualizacji: 23.06.2021 r.)
DGL za I.2018-IV.2021 r.	Komunikat DGL: Średni koszt rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do kwietnia 2021 r., https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl.8017.html
DGL za I.2018-IX.2020 r.	Komunikat DGL: Średni koszt rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do września 2020 r., https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl.7861.html
DGL za I-VI.2020 r.	Komunikat DGL: Wartość refundacji leków według kodów EAN (GTIN) za okres od stycznia do czerwca 2020 r. – programy lekowe i chemioterapia, https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl.7795.html
Doward 2003	Doward LC, et al. Development of the ASQoL: a quality of life instrument specific to ankylosing spondylitis. <i>Ann Rheum Dis</i> 2003;62(1):20–6
EMA	Strona internetowa European Medicines Agency https://www.ema.europa.eu/en

EMA 2020	European Medicines Agency. Cosentyx. Assessment report. Procedure No. EMEA/H/C/003729/II/0053/G https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/cosentyx-h-c-3729-ii-0053-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf
EULAR OML	European League Against Rheumatism. Outcome measure library. Ankylosing Spondylitis Quality of Life (ASQoL) http://oml.eular.org/oml_search_results.cfm?action=showResults
Machado 2011	Machado P, et al. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS): defining cut-off values for disease activity states and improvement scores. <i>Ann Rheum Dis</i> 2011;70:47-53
NICE ERG 2021	National Institute For Health and Care Excellence, Final appraisal document – Secukinumab for treating non-radiographic axial spondyloarthritis, Issue date: June 2021, https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10457 (data dostępu: 15.07.2021 r.)
Obwieszczenia MZ z dn. 21.06.2021 r	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 czerwca 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2021 r. https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-21-czerwca-2021-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-lipca-2021-r
Obwieszczenia MZ z dn. 21.10.2020 r	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2021 r. https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-21-pazdziernika-2020-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-listopada-2020-r
Pavy 2005	Pavy S, et al. Establishment of the minimum clinically important difference for the bath ankylosing spondylitis indices: a prospective study. <i>J Rheumatol.</i> 2005;32(1):80-85
PRAC 2021	European Medicines Agency. Sekukinumab – zapalenie naczyń związane z IgA (choroba Schönleina i Henocha), Nowa treść informacji o produkcie – fragmenty zaleceń PRAC dotyczących zgłoszeń, Przyjęte na posiedzeniu PRAC w dniach 3-6 maja 2021 r., EMA/PRAC/275353/2021, 31 May 2021
Protokoły ZKLBCbR	NFZ DGL, Protokoły z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, http://www.nfz.gov.pl/dla-swiaadczeniodawcy/zespolu-koordynujace/leczenie-biologiczne-w-chorobach-reumatycznych-protokoly-z-posiedzen.9.html
Sieper 2009	Sieper J, et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2009 Jun;68 Suppl 2:ii1-44
Sprawozdanie z działalności NFZ za II kwartał 2020 r. – Uchwała 11/2020/IV	Uchwała Nr 11/2020/IV Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 21 października 2020 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2020 r. https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-112020iv.6543.html
Sprawozdanie z działalności NFZ za IV kwartał 2018 r. – Uchwała 3/2019/III	Uchwała Nr 3/2019/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 15 marca 2019 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2018 r. https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-32019iii.6478.html
Sprawozdanie z działalności NFZ za IV kwartał 2019 r. – Uchwała 6/2020/III	Uchwała Nr 6/2020/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 marca 2020 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2019 r. https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-62020iii.6527.html
Sprawozdanie z działalności NFZ za IV kwartał 2020 r. – Uchwała 5/2021/IV	Uchwała Nr 5/2021/IV Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 12 marca 2021 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2020 r. https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-52021iv.6555.html
Szczekli k 2018	Szczekli k A. Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych. Medycyna Praktyczna, Kraków 2018
van Tubergen 2015	van Tubergen A, et al. Are patient-reported outcome instruments for ankylosing spondylitis fit for purpose for the axial spondyloarthritis patient? A qualitative and psychometric analysis. <i>Rheumatology (Oxford).</i> 2015;54(10):1842-1851
Wytyczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), Wersja 3.0, Warszawa, sierpień 2016

15. Załączniki

- Załącznik 1. Analiza problemu decyzyjnego dla leku Cosentyx (sekukinumab) stosowanego w leczeniu spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK, [REDACTED], Warszawa, 2020 r.,
- Załącznik 2. Analiza kliniczna dla leku Cosentyx (sekukinumab) stosowanego w leczeniu spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK, [REDACTED], Warszawa, 2020 r.,
- Załącznik 3. Analiza minimalizacji kosztów dla leku Cosentyx (sekukinumab) stosowanego w leczeniu spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK, [REDACTED], Warszawa, 2020 r.,
- Załącznik 4. Analiza wpływu na budżet dla leku Cosentyx (sekukinumab) stosowanego w leczeniu spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK, [REDACTED], Warszawa, 2020 r.,
- Załącznik 5. Odpowiedź na pismo nr OT.4231.33.2021.2.ALW dotycząca leku Cosentyx (sekukinumab) stosowanego w leczeniu spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK, [REDACTED], Warszawa 2021 r.