



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Taltz (iksekizumab)
w ramach programu lekowego:**

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

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4231.37.2021

Data ukończenia: 30 września 2021 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Eli Lilly Polska 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 r. 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: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców: nie dotyczy.

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r. 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: nie dotyczy.

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 r. poz. 2176) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

ADA	adalimumab
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
AIAT	aminotransferaza alanionowa
AR	analiza racjonalizacyjna
ASAS	Assessment of SpondyloArthritis international Society
ASDAS	Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score
AspAT	aminotransferaza asparaginianowa
ASQoL	Ankylosing Spondylitis Quality of Life
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB/BIA	analiza wpływu na budżet
axSpA	spondyloartropatia osiowa
BASDAI	Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
BASFI	Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index
BASMI	Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index
bd.	brak danych
bDMARDS	leki biologiczne modyfikujące przebieg choroby
BSC	najlepsze leczenie wspomagające
CD	cena detaliczna
CER	certolizumab pegol
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	charakterystyka produktu leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
CRP	białko C-reaktywne
CZN	cena zbytu netto
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
ETA	etanercept
EULAR	European League Against Rheumatism
GOL	golimumab
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
hs-CRP	białko ostrej fazy o wysokiej wrażliwości

Igm	immunoglobulina M
IKS	iksekizumab
INF	infliksymbab
IL-17	inhibitor interleukiny 17
IS	istotność statystyczna
iTNF	inhibitor czynnika martwicy nowotworów
ITT	populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
ksLMPCh/csDMARD	klasyczne syntetyczne leki modyfikujące przebieg choroby
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2021 r., poz. 974, z późn. zm.)
LMPCH/DMARD	leki modyfikujące przebieg choroby
LSM	różnica średnich najmniejszych kwadratów
ŁZS	łuszczykowe zapalenie stawów
MCID	minimalna istotna klinicznie różnica
MRI	obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego;
MZ	Ministerstwo Zdrowia
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NLPZ	niesteroidowe leki przeciwzapalne
NRS	skala numeryczna;
Obs	okres obserwacji
PLC	placebo
PR	częściowa remisja
RB	korzyść względna (relative benefit)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
RMP	Plan Zarządzania Ryzykiem (ang. Risk Management Plan)
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 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o 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)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
RTG	badanie rentgenowskie
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)

SAE	poważne zdarzenia niepożądane
SC	podanie podskórne
SE	błąd standardowy (standard error)
SEK	sekukinumab
SF-36	kwestionariusz oceny jakości życia
SpA	spondyloartropatia osiowa
SPARCC	Spondyloarthritis Research Consortium of Canada
SPR	Sociedade Portuguesa de Reumatologia
SSR	Spanish Society of Rheumatology
TEAE	zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r. poz. 523, z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r. poz. 1398, z późn. zm.)
VAS	wizualna skala analogowa
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
WPAI	Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
ZZSK	zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. 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	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	12
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	12
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	12
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	14
3.2. Problem zdrowotny	15
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej.....	16
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	17
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	17
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych.....	22
3.5. Refundowane technologie medyczne	24
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	25
4. Ocena analizy klinicznej	26
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	26
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia.....	26
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania.....	27
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy.....	27
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	28
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	33
4.1.4. Wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	35
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	36
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	37
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	37
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	40
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł.....	42
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.....	42

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	43
4.3.	Komentarz Agencji	44
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	46
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	46
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy	46
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	46
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	48
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	48
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	48
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości	49
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	49
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	50
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	50
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	51
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	52
5.4.	Komentarz Agencji	54
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	56
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	56
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	56
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	56
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	58
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	58
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	59
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości	61
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	63
6.4.	Komentarz Agencji	64
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	65
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	66
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	67
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	70
11.	Kluczowe informacje i wnioski	72
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	76
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	78
14.	Źródła	79
Załączniki	81	

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 20.07.2021 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.1319.2021.10.RBO

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Taltz, ixekizumab, roztwór do wstrzykiwań, 80 mg/ml, 2, wstrzykiwacze 1 ml., kod GTIN 05909991282950
 - Wnioskowane wskazanie:
w ramach programu lekowego „Leczenie aktywnej postaci zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M 45)”
-

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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie
-

Proponowana cena zbytu netto:

-
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza problemu decyzyjnego
 - analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na system ochrony zdrowia
 - analiza racjonalizacyjna
-

Podmiot odpowiedzialny

Eli Lilly Nederland B.V.
Papendorpseweg 83,
3528 BJ Utrecht,
Holandia

Wnioskodawca

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.
ul. Żwirki i Wigury 18A
02-092 Warszawa,
Polska

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 20.07.2021 r., znak PLR.4500.1319.2021.10.RBO (data wpływu do AOTMiT 27.07.2021 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, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Taltz, ixekizumab, roztwór do wstrzykiwań, 80 mg/ml, 2, wstrzykiwacze 1 ml., kod GTIN: 05909991282950 w ramach programu lekowego „Leczenie aktywnej postaci zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M 45)”.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 17.08.2021 r., znak OT.4231.37.2021.AKI.2. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 7.09.2021 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- [REDAKTOWANE] Taltz (iksekizumab) stosowany w leczeniu zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa. Analiza problemu decyzyjnego. Wersja 1.1. MAHTA. Warszawa, 28.04.2021 r.
- [REDAKTOWANE], Taltz (iksekizumab) stosowany w leczeniu zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa. Analiza kliniczna. Wersja 1.2. MAHTA. Warszawa, 6.09.2021 r.
- [REDAKTOWANE] Taltz (iksekizumab) stosowany w leczeniu zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa. Analiza ekonomiczna. Wersja 1.1. MAHTA. Warszawa, 28.04.2021 r.
- [REDAKTOWANE] Taltz (iksekizumab) stosowany w leczeniu zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Wersja 1.1. MAHTA. Warszawa, 28.04.2021 r.
- [REDAKTOWANE]. Taltz (iksekizumab) stosowany w leczeniu zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa. Analiza racjonalizacyjna. Wersja 1.0. MAHTA. Warszawa, 28.04.2021 r.
- Odpowiedź na wezwanie do uzupełnienia minimalnych wymagań zawartych w piśmie OT.4231.37.2021.AKI.2 z dnia 7.09.2021 r.

Zgodność przedłożonych analiz z wymaganiami minimalnymi przedstawiono w rozdziale 12 niniejszej analizy.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Taltz, roztwór do wstrzykiwań, 80 mg/ml, 2 wstrzykiwacze 1 ml, kod EAN: 05909991282950
Kod ATC	L04AC13, leki immunosupresyjne, inhibitor interleukiny
Substancja czynna	iksekizumab
Wnioskowane wskazanie	Zgodne z treścią wnioskowanego programu lekowego: „B.36. „Leczenie aktywnej postaci zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M45)” obejmującego pacjentów spełniających wszystkie wymienione kryteria: <ul style="list-style-type: none"> z rozpoznaniem ZZSK ustalonym na podstawie zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich z uwzględnieniem sacroiliitis w badaniu RTG, z aktywną i ciężką postacią choroby, udokumentowaną podczas dwóch wizyt lekarskich w odstępie przynajmniej 4 tygodni, przy braku zmian leczenia w tym okresie z niezadowolającą odpowiedzią na co najmniej dwa niesteroidowe leki przeciwzapalne, z których każdy zastosowany był w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez chorego dawce przez co najmniej 4 tygodnie w monoterapii. Niezadowolająca odpowiedź na leczenie oznacza utrzymywanie się aktywnej i ciężkiej postaci choroby pomimo zastosowanego leczenia.
Dawkowanie	Zalecana dawka to 160 mg (dwa wstrzyknięcia po 80 mg) we wstrzyknięciach podskórnych w tygodniu 0, a następnie 80 mg co 4 tygodnie. W przypadku pacjentów, u których po 16 do 20 tygodniach terapii stwierdzony zostanie brak odpowiedzi, należy rozważyć przerwanie leczenia. U niektórych pacjentów wykazujących początkowo odpowiedź częściową może później nastąpić poprawa w miarę kontynuacji leczenia przez ponad 20 tygodni.
Droga podania	Podanie podskórne. Miejsca wstrzyknięć można kolejno zmieniać. Nie wolno wstrząsać roztworem i (lub) strzykawką. Pacjenci mogą samodzielnie wstrzykiwać produkt leczniczy Taltz po odpowiednim przeszkoleniu w zakresie techniki wykonywania wstrzyknięć podskórnych, jeśli lekarz uzna to za stosowne. Dawki mniejsze niż 80 mg, które wymagają przygotowania, powinny być podawane wyłącznie przez przedstawiciela fachowego personelu medycznego.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Iksekizumab jest przeciwciałem monoklonalnym należącym do podklasy 4 immunoglobuliny G (IgG4), które z wysokim powinowactwem (< 3 pM) i swoistością wiąże się z interleukiną 17A (zarówno IL-17A, jak i IL-17A/F). Podwyższone stężenie IL-17A odgrywa pewną rolę w patogenezie łuszczycy, pobudzając proliferację i aktywację keratynocytów, jak również w patogenezie łuszczycowego zapalenia stawów i spondyloartropatii osiowej przez indukowanie stanu zapalnego prowadzącego do erozyjnego uszkodzenia kości i patologicznego tworzenia nowej kości. Neutralizacja IL-17A przez iksekizumab hamuje to działanie. Iksekizumab nie wiąże się z ligandami IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E lub IL-17F. W badaniach wiązania in vitro potwierdzono, że iksekizumab nie wiąże się z ludzkimi receptorami Fcγ typu I, IIa i IIIa ani z elementem C1q układu dopełniacza.

Źródło: ChPL Taltz (data dostępu: 09.09.2021 r.)

Obecnie w Polsce dopuszczone do obrotu są także następujące opakowania produktu leczniczego Taltz:

- Taltz, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg, 2 ampułko-strzykawki, kod EAN: 05909991282929,
- Taltz, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg, 1 wstrzykiwacz, kod EAN: 05909991282943.
- Taltz, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg, 3 ampułko-strzykawki, kod EAN: 05909991282936,
- Taltz, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg, 3 wstrzykiwacze, kod EAN: 05909991282967,
- Taltz roztwór do wstrzykiwań, 1 mg, 1 ampułko-strzykawka, kod EAN: 05909991282912.

Źródło: URPL 2021

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	25 kwietnia 2016, EMA
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p><u>Łuszczyca plackowata</u> Produkt leczniczy Taltz jest wskazany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej u dorosłych wymagających leczenia ogólnego.</p> <p><u>Łuszczyca plackowata u dzieci i młodzieży</u> Produkt leczniczy Taltz jest wskazany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej u dzieci w wieku od 6 lat o masie ciała wynoszącej co najmniej 25 kg oraz u młodzieży wymagającej leczenia ogólnego.</p> <p><u>Łuszczycowe zapalenie stawów</u> Produkt leczniczy Taltz jest wskazany do stosowania w monoterapii lub w skojarzeniu metotreksatem w leczeniu aktywnego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych pacjentów, którzy nie odpowiedzieli w wystarczającym stopniu na terapię jednym lub wieloma lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (ang. DMARD - disease-modifying antirheumatic drug) albo nie tolerują takiego leczenia.</p> <p><u>Spondyloartropatia osiowa</u> Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (spondyloartropatia osiowa ze zmianami radiograficznymi): produkt leczniczy Taltz jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, u których odpowiedź na leczenie konwencjonalne była niedostateczna.</p> <p>Spondyloartropatia osiowa bez zmian radiograficznych: produkt leczniczy Taltz jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych z obiektywnymi objawami stanu zapalnego, o czym świadczy podwyższenie stężenia białka C-reaktywnego (CRP) i (lub) wynk rezonansu magnetycznego (MR), u których odpowiedź na niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) była niedostateczna.</p>
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	<p>Brak.</p> <p>Niniejszy produkt leczniczy jest dodatkowo monitorowany (oznaczono go znakiem odwróconego trójkąta), co umożliwi szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie.</p> <p>Znakiem czarnego trójkąta są oznaczane leki, dla których nie ma wystarczających informacji o bezpieczeństwie np.: brak jest dla nich długoterminowych danych dotyczących stosowania. Produkt ten wymaga przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania. Produkt leczniczy objęty Planem Zarządzania Ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP).</p>

Źródło: ChPL Taltz

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Taltz nie był przedmiotem oceny Agencji we wnioskowanym wskazaniu, natomiast w 2019 r. był oceniany w ramach programu lekowego B.35. "Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L40.5, M07.1, M07.2, M07.3)". Zarówno w Stanowisku Rady Przejrzystości nr 67/2019 z dnia 5 sierpnia 2019 r. jak i Rekomendacji Prezesa AOTMiT nr 64/2019 z dnia 5 sierpnia 2019 r. uznano za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Taltz (iksekizumab), w ramach proponowanego programu lekowego (zlecenie nr 100/2019 w BIP Agencji). W Stanowisku Rady Przejrzystości wskazano, iż „lek mógłby być potencjalnie włączony do systemu refundacji po obniżeniu jego ceny”. Natomiast w Rekomendacji Prezesa podkreślono, że analiza ekonomiczna oraz wpływ na budżet płatnika publicznego wnioskodawcy obarczone były wieloma ograniczeniami. Poważnym ograniczeniem analizy był brak uwzględnienia wszystkich komparatorów dla iksekizumabu, tj.: adalimumabu, golimumabu i etanerceptu, które łącznie posiadają ponad 91,1% udziałów w tym programie (dane dla 2018 r.), które mogą zostać zastąpione przez wnioskowaną technologię.

Produkt Taltz podlegał również ocenie Agencji w 2017 r. w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0), uzyskując pozytywne Stanowisko Rady Przejrzystości nr 138/2017 z dnia 13 listopada 2017 r. oraz Rekomendację Prezesa Agencji nr 75/2017 z dnia 16 listopada 2017 r. pod warunkiem zapewnienia efektywności kosztowej.

Aktualnie toczy się również w Agencji ocena produktu leczniczego Taltz w ramach programu lekowego: B.82. „Leczenie pacjentów z aktywną postacią spondyloartropatii (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10 M46.8)” (zlecenie nr 119/2021 w BIP Agencji).

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	W ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	Istniejąca grupa limitowa 1184.0 Iksekizumab
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Leczenie aktywnej postaci zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M 45)
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	<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 spełniających wszystkie poniższe kryteria: <ol style="list-style-type: none"> z rozpoznaniem ZZSK ustalonym na podstawie zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich z uwzględnieniem sacroiliitis w badaniu RTG, z aktywną i ciężką postacią choroby, udokumentowaną podczas dwóch wizyt lekarskich w odstępie przynajmniej 4 tygodni, przy braku zmian leczenia w tym okresie, z niezadowolającą odpowiedzią na co najmniej dwa niesteroidowe leki przeciwzapalne, z których każdy zastosowany był w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez chorego dawce przez co najmniej 4 tygodnie w monoterapii. Niezadowolająca odpowiedź na leczenie oznacza utrzymywanie się aktywnej i ciężkiej postaci choroby pomimo zastosowanego leczenia Aktywną i ciężką postać choroby definiuje się jako spełnienie wszystkich wymienionych niżej kryteriów: <ol style="list-style-type: none"> wartość BASDAI ≥ 4 lub wartość ASDAS $\geq 2,1$, określona w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 4 tygodni, ból kręgosłupa ≥ 4 na wizualnej skali od 0 do 10 cm, określony w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 4 tygodni, ogólna ocena stanu choroby (aktywności, ciężkości i dalszej prognozy choroby oraz aktywności zawodowej), dokonana przez lekarza prowadzącego oraz drugiego lekarza – eksperta, specjalistę reumatologa, doświadczonego w leczeniu chorób z kręgu spondyloartropatii zapalnych lekami biologicznymi - więcej niż 5 cm na skali od 0 do 10 cm. 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. W przypadku kobiet wymagana jest zgoda na świadomą kontrolę urodzeń, zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, którym odbywa się leczenie biologiczne.
Kryteria stanowiące przeciwwskazania do udziału w programie	Przeciwwskazania do udziału w programie wynikają z przeciwwskazań do stosowania określonych w Charakterystykach Produktów Lecznicznych poszczególnych leków ujętych w programie lekowym, z uwzględnieniem rekomendacji EULAR/ASAS.

Badania przy kwalifikacji	<ol style="list-style-type: none"> 1. 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 anti-HCV; 13) obecność antygenu wirusa HIV (HIV Ag/Ab Combo); 15) RTG klatki piersiowej z opisem (maksymalnie do 6 miesięcy przed kwalifikacją); 16) EKG z opisem; 17) Badanie obrazowe RTG stawów krzyżowo-biodrowych, które potwierdza obecność sacroiliitis umożliwiające rozpoznanie ZZSK na podstawie zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich.
Dawkowanie	<p>Adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliksymab, sekukinumab i iksekizumab należy podawać zgodnie z dawkowaniem określonym w aktualnej na dzień wydania decyzji Charakterystyce Produktu Leczniczego z uwzględnieniem rekomendacji EULAR/ASAS, w tym możliwości zmniejszenia dawki leku lub wydłużenia odstępu pomiędzy kolejnymi dawkami u pacjentów, u których uzyskano cel terapii.</p>
Monitorowanie leczenia	<ol style="list-style-type: none"> 1) Monitorowanie terapii - po 3 miesiącach (± 1 miesiąc) i 6 miesiącach (± 1 miesiąc) od pierwszego podania substancji czynnej należy wykonać: <ol style="list-style-type: none"> a) morfologię krwi; b) odczyn Biernackiego (OB); c) stężenie białka C-reaktywnego (CRP); d) stężenie kreatyniny w surowicy; e) AspAT i AIAT <p>oraz dokonać oceny skuteczności zastosowanej terapii.</p> <p>Jeżeli terapia jest kontynuowana powyższe powtarzać po każdym kolejnych 6 miesiącach (± 1 miesiąc).</p>
Adekwatna odpowiedź na leczenie	<ol style="list-style-type: none"> 1) 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; 2) po 6 miesiącach (± 1 miesiąc) terapii uzyskanie niskiej aktywności choroby mierzonej wartością BASDAI < 3 albo ASDAS $< 1,3$.
Kryteria i warunki zamiany terapii na inną	<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 lub utrata adekwatnej odpowiedzi stwierdzona w trakcie dwóch kolejnych wizyt monitorujących. 2) W ramach programów lekowych dotyczących leczenia ZZSK nie jest możliwe zastosowanie więcej niż pięciu leków, w tym czterech leków biologicznych, w tym nie więcej niż dwóch inhibitorów TNF alfa w przypadku ich nieskuteczności oraz nie więcej niż trzech inhibitorów TNF alfa, jeśli przyczyną odstawienia przynajmniej jednego z nich była nietolerancja lub działania niepożądane. 3) W ramach programu nie dopuszcza się możliwości ponownej kwalifikacji do terapii substancją czynną, którą pacjent był leczony w przeszłości nieskutecznie. 4) Kwalifikacja pacjenta do drugiego leku i kolejnych w ramach programu lekowego nie wymaga zgody Zespołu Koordynacyjnego, jeśli jest zgodna z opisem.
Kryteria wyłączenia z programu	<ol style="list-style-type: none"> 1) brak uzyskania adekwatnej odpowiedzi na leczenie; 2) utrata adekwatnej odpowiedzi na leczenie stwierdzona w trakcie dwóch kolejnych 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>1) Kryteria kwalifikacji i wyłączenia z programu określają czas leczenia w programie.</p> <p>2) W przypadku istotnej czasowej przerwy w leczeniu daną substancją czynną, schemat monitorowania ulega modyfikacji z uwzględnieniem okresu przerwy w podawaniu leku.</p> <p>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, szczególnie u pacjentów z wyjściową bardzo dużą aktywnością choroby i/lub występowaniem czynników złej prognozy. Bez zgody Zespołu Koordynacyjnego dalsze leczenie daną substancją czynną w przypadku braku uzyskania niskiej aktywności choroby po 6 miesiącach (± 1 miesiąc) terapii nie jest możliwe.</p> <p>4) Pacjenci z sacroilitis stwierdzonym na podstawie badania rezonansu magnetycznego (MR) bez zmian radiograficznych, u których nadal aktywne zmiany zapalne obecne są tylko w badaniu MR, którzy zostali zakwalifikowani do programu lekowego B.36. w przeszłości, mogą kontynuować terapię daną substancją czynną tak długo, jak leczenie jest skuteczne i dobrze tolerowane.</p>
Kryteria ponownego włączenia do programu	<p>1) Pacjent, u którego zaprzestano podawania substancji czynnej leku biologicznego zastosowanego zgodnie z zapisami programu z powodu uzyskania niskiej aktywności choroby i u którego w trakcie badania kontrolnego stwierdzono nawrót aktywnej choroby zgodny z kryteriami udziału w programie, jest włączany do leczenia w ramach programu bez kwalifikacji.</p> <p>2) Pacjent jest włączany do ponownego leczenia substancją czynną, której zastosowanie wywołało niską aktywność choroby.</p> <p>3) Do programu może być ponownie włączony pacjent, u którego zaprzestano podawania substancji czynnej wymienionej w programie i zastosowanej zgodnie z jego treścią z powodu wystąpienia działań niepożądanych, które ustąpiły po odstawieniu leku bądź zastosowanym leczeniu i w opinii lekarza prowadzącego powrót do terapii tą samą substancją czynną nie stanowi ryzyka dla pacjenta.</p>
Monitorowanie programu	<p>1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;</p> <p>2) uzupełnianie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;</p> <p>3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.</p>

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

Zgodnie z ChPL produkt leczniczy Taltz jest wskazany w leczeniu postaci aktywnej zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa u dorosłych pacjentów, u których odpowiedź na leczenie konwencjonalne jest niewystarczająca. Wnioskowane wskazanie jest zatem zawężone względem wskazania rejestracyjnego zgodnie z treścią proponowanego programu lekowego opisanego powyżej.

Grupa limitowa

Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Taltz zakładają finansowanie w ramach obecnie istniejącej grupy limitowej 1184,0, Iksekizumab. Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ z dn. 20.08.2021 r. technologia lekowa Taltz refundowana jest w dwóch programach lekowych B.35. „Leczenie aktywnej postaci łuszczycowego zapalenia stawów (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M 07.3)” oraz B.47. „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD - 10 L 40.0)”, w ramach grupy limitowej 1184,0, Iksekizumab.

Analitycy Agencji nie zgłaszają uwag do przyjętych założeń, które są zgodne z art. 15 Ustawy o refundacji.

Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

Produkt leczniczy Taltz ma być refundowany w ramach istniejącego programu lekowego B.36 „Leczenie aktywnej postaci zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M 45)” i być dostępny dla pacjentów bezpłatnie. Analitycy Agencji nie zgłaszają uwag w zakresie wnioskowanych warunków objęcia refundacją.

Dodatkowo w opinii prof. dr hab. n med. Joanny Makowskiej, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie reumatologii: „*zniesienie programów lekowych i wejście leków (przynajmniej części leków biologicznych) na listy refundacyjne, poprawiłoby dostęp pacjentów do leków, ograniczyło czasochłonność biurokracji, umożliwiło przede wszystkim równy dostęp pacjentów do leczenia*”. Również dr n. med. Maciej Stajszyk, Kierownik Oddziału Reumatologii i Chorób Autoimmunologicznych w Śląskim Centrum Reumatologii, Rehabilitacji i Zapobiegania Niepełnosprawności im. Gen. J. Ziętka zaznaczył, iż „*w przyszłości wszystkie leki z programów lekowych powinny być dostępne także w lecznictwie otwartym w aptekach ogólnodostępnych*”.

Instrument dzielenia ryzyka

3.2. Problem zdrowotny

ICD-10: M45 Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Definicja

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK)

Przewlekły, przeważnie postępujący proces zapalny o nieznannej etiologii, obejmujący głównie stawy krzyżowo-biodrowe, stawy kręgosłupa, pierścienie włókniste i więzadła kręgosłupa, prowadzący do ich stopniowego usztywnienia.

Klasyfikacja

Spondyloartropatie (SpA), czyli zapalenia stawów z zajęciem stawów kręgosłupa: zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK), łuszczykowe zapalenie stawów, reaktywne zapalenie stawów, spondyloartropatia młodzieńcza, zapalenia stawów w przebiegu nieswoistych zapaleń jelit, zespół SAPHO (synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis), zapalenie stawów związane z ostrym zapaleniem przedniego odcinka błony naczyniowej gałki ocznej i spondyloartropatie niezróżnicowane – to choroby, w których dochodzi do zapalenia stawów kręgosłupa i tkanek okołokręgosłupowych, stawów obwodowych, przyczepów ścięgniastych oraz zmian zapalnych w wielu innych układach i narządach.

Odróżnia się:

- 1) postać osiową SpA (dominują objawy ze strony kręgosłupa) i
- 2) postać obwodową (głównie zapalenie stawów [najczęściej niesymetryczne] kończyn dolnych, także stawów krzyżowo-biodrowych oraz zapalenie ścięgien i palców [dactylitis]). Zapalenie stawów kręgosłupa w przebiegu spondyloartropatii może współistnieć z zapaleniem stawów krzyżowo-biodrowych, wyprzedzać je lub (rzadziej) występować samodzielnie.

U chorych z klinicznymi objawami SpA odróżnia się także postać osiową „nieradiograficzną” lub „preradiograficzną”, gdy w obrębie stawów krzyżowo-biodrowych nie można wykazać zmian zapalnych obrazowaniem rentgenowskim.

W surowicy nie stwierdza się czynnika reumatoidalnego klasy IgM. Często występuje antygen HLA B27.

Epidemiologia

Liczba pacjentów w Polsce szacowana jest na ok. 150 tys. Choroba rozpoczyna się przed 40. r.ż., ale w większości przypadków pierwsze jej objawy pojawiają się przed 30. r.ż.

Rokowanie

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK) należące do grupy spondyloartropatii zapalnych (SpA), to przewlekła, postępująca choroba zapalna, która nie leczona prowadzi do stopniowego zesztywnienia stawów krzyżowo-biodrowych i kręgosłupa. (...) Oczekiwana długość życia u chorych z ZZSK jest krótsza w porównaniu do populacji ogólnej z uwagi na występujące powikłania, w tym kardiologiczne. Dodatkowo w związku z postępującym ograniczeniem sprawności ok. 10–30% chorych rezygnuje z pracy zawodowej po 10 latach trwania choroby. ZZSK może przebiegać z objawami zapalenia jelit oraz błony naczyniowej oka (ASAS-EULAR 2016).

Zagrożenie kalectwem związane jest głównie z zajęciem stawów biodrowych i zesztywnieniem szyjnego odcinka kręgosłupa. Skrócony czas przeżycia wskutek amyloidozy, złamań kręgosłupa i zmian narządowych oraz częstszego współistnienia chorób sercowo-naczyniowych.

Źródło: AWA nr OT.4231.25.2021 Rinvoq

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Według danych NFZ liczba pacjentów ogółem leczonych w ramach programu lekowego B.36 „Leczenie aktywnej postaci zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M 45)” wyniosła kolejno 3 115 w 2018 r., 3 777 w 2019 roku oraz 4 053 w 2020 r.

Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 5. Liczebność pacjentów w programie lekowym B.36 w latach 2018-2021

Liczba pacjentów		2018	2019	2020
Substancja czynna	ADA	1 481	1 689	1 737
	ETA	929	1002	968
	INF	164	172	161
	GOL	469	528	580
	CER	70	117	139
	SEK	2	269	468
	Ogółem	3 115	3 777	4053

Skróty: ADA – adalimumab, CER – certolizumab pegol; ETA – etanercept; GOL – golimumab; INF – infliksymab; SEK – sekukinumab.

W celu weryfikacji przedstawionych przez wnioskodawcę oszacowań populacji docelowej Agencja zwróciła się również do ekspertów klinicznych z prośbą o przedstawienie oszacowań własnych w zakresie wielkości populacji we wnioskowanym wskazaniu. W opinii prof. dr hab. n. med. Brygidy Kwiatkowskiej, Konsultanta Krajowego w dziedzinie reumatologii, po objęciu refundacją iksekizumabu w ramach PL B.36 będzie on stosowany u ok. 500-600 pacjentów, a zdaniem prof. dr hab. n. med. Joanny Makowskiej, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie reumatologii, u ok. 350 pacjentów. Natomiast wg dr Marcina Stajszyka populacja leczona iksekizumabem w ramach wnioskowanego programu lekowego będzie w okresie 2 lat „porównywalna lub mniejsza do populacji leczonej obecnie sekukinumabem (mniejsza liczba leczonych pacjentów może wynikać z faktu, że będzie to druga technologia lekowa będąca inhibitorem IL-17)”.

Szczegóły oszacowań ekspertów przedstawia poniższa tabela.

Tabela 6. Liczebność populacji docelowej zgodnej z kryteriami włączenia do wnioskowanego PL B.36 Leczenie aktywnej postaci zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa wg ekspertów klinicznych

Parametr	Prof. dr hab. n. med. Brygida Kwiatkowska* Konsultant Krajowy w dziedzinie reumatologii	Prof. dr hab. n. med. Joanna Makowska** Konsultant Wojewódzki w dziedzinie reumatologii	Dr n. med. Marcin Stajszyk Kierownik Oddziału Reumatologii i Chorób Autoimmunologicznych w Śląskim Centrum Reumatologii, Rehabilitacji i Zapobiegania Niepełnosprawności
Obecna liczba chorych w Polsce	Okolo 38 000	Stan na 2017 r. – 8,11/10000 Liczba pacjentów: – 150 tys. (wg Obarska I. oraz Stajszyk M.), – 30,5 tys. (wg Pentek M. 2014). Biorąc pod uwagę częstość ZZSK (0,2-0,5% w USA i w Europie): populacja 76-190 tys.	ok. 100-150 tys.
Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	ok. 11/10 000	Brak danych z Polski. W USA zapadalność 3,1-7,3 na 100 tys. Mieszkańców (Arthritis Care Research 2015; 67:836). Dane ekstrapolowane: 1178-2774 pacjentów rocznie	-
Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	ok. 500-600 osób	W chwili obecnej leczeniem biologicznym w Polsce objęte są 3 564 osoby (dane z 2019 r.), czyli 1,9%-11,6% populacji z ZZSK. Zdecydowana większość leczona jest lekami z grupy inhibitorów TNF (90%), pozostałe 10% to inhibitory IL17. Szacunkowo - oceniana technologia mogłaby dotyczyć około 10% pacjentów leczonych w programie (350 osób), choć należy zauważyć, że zmiany w programie, które zaszyły w 2020 r. zapewne w perspektywie zwiększą istotnie liczbę pacjentów leczonych w programie (chwilowo brak danych na ile zmiany w programie przełożyły się na wzrost liczby pacjentów).	W okresie 2 lat w stopniu porównywalnym lub mniejszym do populacji leczonej obecnie sekukinumabem (mniejsza liczba leczonych pacjentów może wynikać z faktu, że będzie to druga technologia lekowa będąca inhibitorem IL-17).

* Oszacowanie własne eksperta na podstawie: 1. Śliwczyński A, Rac borski F, Kłak A i wsp. Prevalence of ankylosing spondylitis in Poland and costs generated by AS patients in the public healthcare system. Rheumatology International. 2015; 35: 1361-1367.; 2. Tlustochowicz M, Brzozowska M, Wierzbaw i wsp. Prevalence of axial spondyloarthritis in Poland. Rheumatology Int. 2020; 40(2): 323-330

** Dodatkowe źródło szacunków eksperta: Rheum Int 2020; 40:323-330

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Reumatologiczne (<http://www.reumatologia.ptr.net.pl/>),
- National Health and Medical Research Council, (<https://www.nhmrc.gov.au/>),
- Agency for Health Research and Quality (<http://www.ahrq.gov/>),
- European League Against Rheumatism (<https://www.eular.org/>),
- American College of Rheumatology (<https://www.rheumatology.org/>),
- French Society for Rheumatology (<https://sfr.larhumatologie.fr/>),
- Assessment of SpondyloArthritis international Society (www.asas-group.org)
- National Institute for Health and Care Excellence (www.nice.org.uk)
- British Society for Rheumatology (www.rheumatology.org.uk)
- Scottish Society of Rheumatology (www.scottishrheumatology.org.uk)
- Canadian Rheumatology Association (www.rheum.ca)

- Spondyloarthritis research Consortium of Canada (www.sparcc.ca/index.html)
- Dokonano również przeszukania zasobów internetowych z wykorzystaniem wyszukiwarki google.com.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 14 września 2021 r. przy użyciu wyszukiwarki internetowej z zastosowaniem słów kluczowych: ankylosing spondylitis, spondyloarthritis, axial spondyloarthropathy. Do analizy włączono opracowania najnowszych wytycznych opublikowane w latach 2016-2021.

Odnaleziono 8 wytycznych dotyczących spondyloartropatii osiowej ze zmianami radiograficznymi opublikowanych w latach 2016-2021: polskie PTR 2021, brytyjskie NICE 2021, amerykańskie ACR/SAA/SPARTAN 2019, francuskie SFR 2018, hiszpańskie SSR 2018, brytyjskie BSR-BHPR 2017, portugalskie SPR 2016. Ponadto zdecydowano się uwzględnić najbardziej aktualne wytyczne ogólnoeuropejskie ASAS-EULAR 2016.

Terapia iksekizumabem rekomendowana jest przez wytyczne ACR/SAA/SPARTAN 2019 oraz NICE 2021 w przypadku nieskuteczności lub, gdy występują przeciwwskazania do zastosowania inhibitora TNF-alfa, u pacjentów z aktywną postacią ZZSK, a także u pacjentów, u których nie uzyskano pożądanych efektów leczenia po zastosowaniu terapii inhibitorem TNF-alfa. Dodatkowo w stanowisku Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego z 1.06.2021 r. zwrócono uwagę, że aktualnie najpilniejsze, oczekiwane przez pacjentów i lekarzy pozytywne decyzje dot. zainicjowanych procesów refundacyjnych obejmują m.in. iksekizumab dla pacjentów z ZZSK oraz osiową i obwodową postacią SpA.

W części odnalezionych wytycznych odniesiono się ogólnie do leków biologicznych (inhibitory TNF i IL-17). Wytyczne PTR 2021 i SFR 2018 wymieniają inhibitory IL-17 jako opcje terapii, u osób ze zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, gdy terapia klasyczna NLPZ jest nieskuteczna. Ponadto w stanowisku PTR 2021, powołując się na wytyczne ASAS-EULAR 2016 wskazano, iż aktualną praktykę stanowi rozpoczęcie leczenia lekami biologicznymi od iTNF. Wynika to z długiej obecności leków z tej grupy w praktyce klinicznej i zebranego doświadczenia dotyczącego ich skuteczności i bezpieczeństwa. W wytycznych wskazano również, że nie ogranicza to możliwości zastosowania leku z grupy iIL17 w pierwszej linii leczenia biologicznego.

Wytyczne PTR 2021, ACR/SAA/SPARTAN 2019, SFR 2018, SSR 2018 i ASAS-EULAR 2016 rekomendują po niepowodzeniu pierwszego iTNF- α zastosowanie innego iTNF lub iIL17.

Wytyczne BSR-BHPR 2017 oraz SPR 2016 nie wymieniają inhibitorów IL-17 jako rekomendowanej opcji terapii biologicznej. Warto jednak zwrócić uwagę na fakt, że wytyczne te zostały opracowane przed datą kiedy iksekizumab został zarejestrowany we wnioskowanym wskazaniu (data rejestracji EMA: 28.04.2020 r.).

Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>PTR 2021 (Polska)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>	<p><u>Leczenie spondyloartropatii osiowej (zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Lekami pierwszego rzutu są NLPZ stosowane w maksymalnej zalecanej i tolerowanej dawce. W przypadku pacjentów z zajęciem stawów obwodowych, przyczepów ścięgniętych lub palców, oprócz stosowania NLPZ w łagodnych przypadkach, zaleca się sulfasalazyne lub metotreksat oraz w uzasadnionych przypadkach leczenie miejscowe glikokortykosteroidami; Niepowodzenie terapii klasycznej jest wskazaniem do zastosowania: <ul style="list-style-type: none"> leków biologicznych z grupy inhibitorów czynnika nowotworów alfa (TNF-alfa, tj. adalimumab, etanercept, certolizumab pegol i golimumab), kwalifikacja do terapii infl ksymbem wymaga obecności uszkodzenia strukturalnego w stawach krzyżowo-biodrowych, odpowiadającego zmodyfikowanym kryteriom nowojorskim ZZSK w konwencjonalnym badaniu radiograficznym; leku biologicznego hamującego aktywność IL-17A (rekomendacje z 2016 roku wskazują na warunek strukturalnego uszkodzenia stawów w przypadku leczenia SEK). <p>Leczenie biologiczne powinno być rozważone u pacjentów z utrzymującą się wysoką aktywnością choroby pomimo leczenia tradycyjnego. Aktualną praktyką jest rozpoczynanie leczenia od iTNF, wynika to z długiej obecności leków z grupy iTNF w praktyce klinicznej i zebranego doświadczenia dotyczącego ich skuteczności i bezpieczeństwa. Zapis ten nie ogranicza możliwości zastosowania leku z grupy iIL17 w pierwszej linii leczenia biologicznego.</p> <p>Stopień rekomendacji dla iTNF i iIL-17 w pierwszej linii to A, a poziom dowodów to 1a dla iTNF oraz 1b dla iIL-17. W przypadku niepowodzenia terapii iTNF w pierwszej linii należy rozważyć zastosowanie drugiego iTNF lub iIL-17.</p> <p>Głównym celem terapii jest poprawa jakości życia pacjentów poprzez kontrolę objawów klinicznych, takich jak przewlekły ból, hamowanie zapalenia, zapobieganie uszkodzeniu strukturalnemu stawów, zachowanie/przywrócenie sprawności i funkcjonowania w społeczeństwie. Leczenie powinno obejmować metody niefarmakologiczne oraz farmakologiczne.</p> <p>Dodatkowo w stanowisku Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego z 1.06.2021 r. zwrócono uwagę, że aktualnie najpilniejsze oczekiwane przez pacjentów i lekarzy pozytywne decyzje dot. zainicjowanych procesów refundacyjnych obejmują:</p> <ul style="list-style-type: none"> sekukinumab dla pacjentów z osiową i obwodową postacią SpA, iksekizumab dla pacjentów z ZZSK oraz osiową i obwodową postacią SpA, upadacytynib dla pacjentów z RZS, ZZSK i ŁZS. <p>Dodano również, że wszystkie leki w m.in. programie lekowym B.36 powinny być dostępne dla pacjentów zarówno w pierwszej, jak i kolejnych liniach leczenia.</p> <p><i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: przytoczono kryteria z wytycznych ASAS-EULAR 2017</i></p>
<p>NICE 2021 (Wielka Brytania)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> część autorów zadeklarowała konflikt interesów</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>	<p><u>Leczenie spondyloartropatii osiowej u dorosłych</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Lekami pierwszego rzutu są leki z grupy NLPZ w najniższej skutecznej dawce. Jeśli NLPZ-y są stosowane w maksymalnej tolerowanej dawce przez 2-4 tygodni i nie powodują odpowiedniego łagodzenia bólu należy zmienić lek na inny NLPZ. Inhibitory TNF-alfa tj. adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab i infl ksymb są zalecane, zgodnie z rejestracją, w leczeniu aktywnej postaci ZZSK o ciężkim stopniu nasilenia u dorosłych, u których wykazano niewystarczającą odpowiedź lub nietolerancję NLPZ. Leczenie innym inhibitorem TNF-alfa jest zalecane dla osób, które nie tolerują lub których choroba nie zareagowała na leczenie pierwszym inhibitorem TNF-alfa lub których choroba przestała odpowiadać po początkowej odpowiedzi. W przypadku nieskuteczności lub nietolerancji inhibitorów TNF-alfa rekomendowane jest zastosowanie: sekukinumabu, iksekizumabu u pacjentów z aktywną postacią ZZSK. <p>Odpowiedź na leczenie należy ocenić 12 tygodni od rozpoczęcia leczenia. Leczenie należy kontynuować tylko jeśli występują jasne dowody skuteczności, definiowane jako redukcja wyniku BASDAI o 50% względem wartości początkowej lub o 2 bądź więcej jednostek i redukcja bólu kręgosłupa na skali VAS o 2 cm lub więcej.</p> <p><i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie podano.</i></p>
<p>ACR/SAA/SPARTAN 2019 (USA)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali konflikt interesów</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> American College of Rheumatology, Spondylitis Association of America, and the Spondyloarthritis Research and Treatment</p>	<p><u>Leczenie zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) u dorosłych</u></p> <ul style="list-style-type: none"> NLPZ zalecane są u chorych z aktywną postacią ZZSK. Żaden NLPZ nie jest rekomendowany jako lek pierwszego wyboru. (Poziom dowodów: niski do umiarkowanego); zastosowanie inhibitorów TNF-alfa przed terapią sekukinumabem lub iksekizumabem zalecane jest w przypadku nieskuteczności NLPZ (Poziom dowodów: bardzo niski); u pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania inhibitora TNF-alfa rekomendowane jest zastosowanie terapii iksekizumabem lub sekukinumabem (Poziom dowodów: bardzo niski); warunkowo zalecane jest zastosowanie csDMARD tj.: sulfasalazyne, metotreksat lub tofacytynib, u pacjentów z zapaleniem stawów obwodowych, u których terapia NLPZ jest nieskuteczna oraz gdy leczenie inhibitorem TNF-alfa nie jest dostępne (Poziom dowodów: niski do umiarkowanego);

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>Network, National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases</p>	<ul style="list-style-type: none"> w przypadku pacjentów, u których wystąpiła oporność wtórna (czyli nawrót choroby po wcześniejszym uzyskaniu odpowiedzi) na leczenie inhibitorem TNF rekomendowane jest leczenie innym lekiem z tej grupy przed zastosowaniem leczenia lekiem biologicznym. (Poziom dowódów: bardzo niski); leki biologiczne: iksekizumabu lub sekukinumabu rekomendowane są u pacjentów, u których nie uzyskano pożądanego efektu leczenia (oporność pierwotna) po zastosowaniu terapii inhibitorem TNF-alfa (Poziom dowódów: bardzo niski). <p><i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji</i></p> <p>wysoka – wysokiej jakości dowody w badaniach, które zapewniają dużą pewność oszacowania efektu, a także nowe dane z przyszłych badań dające prawdopodobnie ten sam efekt;</p> <p>umiarkowana/średnia – wysokiej jakości dowody w badaniach dające pewność, że rzeczywisty skutek prawdopodobnie będzie bliski szacunkowi, ale może znacznie się różnić;</p> <p>niska – jakość dowodów w badaniach daje ograniczoną pewność co do rzeczywistego efektu, który może znacząco różnić się od oszacowania;</p> <p>bardzo niska – jakość dowodów w badaniach daje bardzo małą pewność co do rzeczywistego efektu, który może być zupełnie inny od oszacowania.</p>
<p>SFR 2018 (Francja)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali konflikt interesów</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> French Society for Rheumatology</p>	<p><u>Aktualizacja z 2018 wytycznych dotyczących leczenia pacjentów ze spondyloartropatią osiową</u></p> <ul style="list-style-type: none"> U pacjentów z aktywną axSpA pomimo leczenia NLPZ należy rozważyć leczenie biologiczne (inhibitory TNF lub IL-17). Preferowane są inhibitory TNF-alfa (siła rekomendacji: A, poziom zgodności: 9,41). Leki biologiczne nie są wskazane w nieradiograficznej ax-SpA bez zapalenia w wynikach laboratoryjnych lub MRI, z wyjątkiem wybranych pacjentów (siła rekomendacji: A, poziom zgodności: 9,41). U pacjentów z aktywną obwodową SpA pomimo konwencjonalnego leczenia należy rozważyć leczenie biologiczne (za pomocą inhibitorów TNF, IL23 lub IL17), zazwyczaj inhibitor TNF-alfa. (W szczególnych przypadkach można rozważyć podanie inhibitora fosfodiesterazy 4) (siła rekomendacji: A, poziom zgodności: 8,91). 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); U chorych z remisją choroby lub niskim poziomem aktywności utrzymującym się przez co najmniej 6 miesięcy w trakcie terapii biologicznej, można rozważyć stopniowe wydłużanie odstępów między dawkami lub zmniejszenie dawki leku (siła rekomendacji: B, poziom zgodności: 9,75); U większości chorych ogólnoustrojowe leczenie glikokortykoidami nie jest uzasadnione, zwłaszcza w leczeniu objawów osiowych. W leczeniu zapalenia stawów i zapalenia przyczepów ścięgniętych można rozważyć miejscowe wstrzyknięcia glikokortykoidów (siła rekomendacji: D, B, poziom zgodności: 9,58). Konwencjonalne syntetyczne leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby (ksLMPCh, w tym metotreksat, leflunomid i sulfasalazyna) należy rozważyć u chorych z zapaleniem stawów obwodowych nieodpowiadających na leczenie objawowe, ale nie są one wskazane u chorych z izolowanymi objawami osiowymi lub entezi (siła rekomendacji: A, poziom zgodności: 9,41). <p><i>Poziom dowodów i siła rekomendacji:</i></p> <p>A – zalecenia oparto na dowodach poziomu 1 (metaanaliza badań z randomizacją lub przynajmniej jednym badaniem z randomizacją);</p> <p>B – zalecenia oparto na dowodach na poziomie 2 (przynajmniej jedno badanie kontrolowane bez randomizacji lub badanie quasi-eksperymentalne) lub ekstrapolacja dowodów na poziomie 1;</p> <p>C – zalecenia oparto na dowodach poziomu 3 (badanie opisowe) lub ekstrapolacja dowodów poziomu 1 lub 2;</p> <p>D – zalecenia oparte dotyczące dowodów poziomu 4 (opinia eksperta) lub ekstrapolacja dowodów poziomu 1, 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>SSR 2018 (Hiszpania)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali konflikt interesów</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Spanish Rheumatology Foundation</p>	<p><u>Zastosowanie leczenia biologicznego w spondyloartropatii osiowej.</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Rozpoczęcie leczenia biologicznego rekomendowane jest u pacjentów z axSpA, u których choroba jest aktywna mimo stosowania NLPZ. U pacjentów z axSpA bez zmian radiologicznych 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 ≥4: 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 ≥4: 98%); Po niepowodzeniu pierwszego iTNF-α pacjenta leczyć innym iTNF lub iIL17 (stopień rekomendacji: D; poziom dowodów: 5; stopień zgody ≥4: 100%).

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> Zmniejszenie dawki inhibitora TNF-alfa zalecane jest u pacjentów, którzy osiągnęli i utrzymali remisję lub niską aktywność choroby (stopień rekomendacji: D; poziom dowodów: 2b, 4; stopień zgody ≥ 4: 100%). <p><u>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji</u></p> <p>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/ocebml-levels-of-evidence).</p> <p>Poziom rekomendacji opracowano na podstawie kwestionariusza Delphi.</p> <p>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.</p>
<p>BSR-BHPR 2017 (Wie ka Brytania)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali konflikt interesów</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak zewnętrznego źródła finansowania</p>	<p><u>Wytyczne dotyczą terapii w axSpA w tym ZZSK lekami biologicznymi</u></p> <ul style="list-style-type: none"> W przypadku nieskuteczności terapii standardowej należy rozważyć stosowanie leków biologicznych tj. inhibitor TNF-alfa. Po 3-6 miesiącach terapii w przypadku nieskuteczności lub działań niepożądanych należy rozważyć zmianę na inny lek biologiczny. Terapia iTNF jest skuteczna w zmniejszaniu aktywności choroby i bólu kręgosłupa w axSpA (poziom dowodów: 1+; siła rekomendacji A; poziom zgodności autorów 9,6). Obecnie nie ma wystarczających dowodów, aby zalecić stosowanie innych leków biologicznych w axSpA (poziom dowodów: 1+; siła rekomendacji B; poziom zgodności autorów 9,3). 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><u>Jakość dowodów naukowych:</u></p> <p>1++ – metaanalizy RCT, przeglądy systematyczne RCT lub badania RCT z bardzo niskim ryzykiem błędu systematycznego;</p> <p>1+ - dobrze przeprowadzone metaanalizy, przeglądy systematyczne lub RCT z niskim ryzykiem błędu systematycznego;</p> <p>1 – metaanalizy, przeglądy systematyczne lub RCT z wysokim ryzykiem błędu systematycznego;</p> <p>2++ – wysokiej jakości przeglądy badań kliniczno-kontrolnych lub kohortowych;</p> <p>2+ – dobrze przeprowadzone badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe z niskim ryzykiem błędu systematycznego i z umiarkowanym prawdopodobieństwem, że związek jest przyczynowy;</p> <p>2 – badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe w wysokim ryzykiem błędu systematycznego i wysokim prawdopodobieństwem, że związek nie jest przyczynowy;</p> <p>3 – badania nieanalityczne (opisy przypadków, serie przypadków);</p> <p>4 – opinie ekspertów.</p> <p><u>Kategorie rekomendacji:</u> 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>ASAS-EULAR 2016 (Europa)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> część autorów zadeklarowała konflikt interesów</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> European League Against Rheumatism and Assessment of SpondyloArthritis international Society</p>	<p><u>Leczenie spondyloartropatii osiowej, w tym również ZZSK</u></p> <ul style="list-style-type: none"> NLPZ stanowią I linię leczenia u chorych na ZZSK, odznaczającą się bólem i sztywnością stawów. NLPZ powinny być stosowane w maksymalnej możliwej dawce. Chorzy którzy prawidłowo reagują na leczenie powinni stosować NLPZ przewlekle (stopień rekomendacji: A; poziom dowodów: 1a, stopień zgody 9,4); Leki przeciwbólowe, takie jak paracetamol i opioidy, mogą być stosowane do kontroli bólu u pacjentów, u których NLPZ są niewystarczające, przeciwwskazane i/lub źle tolerowane (stopień rekomendacji: D; poziom dowodów: 5, stopień zgody 8,8); Glikokortykosteroidy można rozważyć jako lokalne wstrzyknięcia do miejsc objętych procesem zapalnym. Nie zaleca się długookresowego zastosowania terapii tego typu (stopień rekomendacji: B, D; poziom dowodów: 2, 5, stopień zgody 9,4); Nie zaleca się stosowania cDMARD (włączając w to sulfasalazynę i metotreksat) u chorych na osiową SpA (stopień rekomendacji: A, poziom dowodów: 1, stopień zgody 9,2); Przy braku efektów konwencjonalnego leczenia i wysokiej aktywności choroby należy rozpocząć leczenie biologiczne (za pomocą inhibitorów TNF-alfa lub iL17) zazwyczaj zalecany jest inhibitor TNF-alfa (stopień rekomendacji: A, poziom dowodów: 1a, 1b, stopień zgody 9,6), w przypadku niepowodzenia rekomendowane jest przejście na terapię innym inhibitorem TNF lub inhibitorem iL17. W przypadku długotrwałej remisji można rozważyć zmniejszenie dawki otrzymywanej terapii (stopień rekomendacji: B, A, poziom dowodów: 2, 1b, stopień zgody 9,6). <p><u>Jakość dowodów naukowych:</u></p> <p>1 - przeglądy systematyczne badań RCT, randomizowane badania kliniczne</p> <p>2 - przeglądy systematyczne badań kohortowych, badania kohortowe</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>3 - przeglądy systematyczne badań kliniczno-kontrolnych, badania kliniczno-kontrolne</p> <p>4 - opisy przypadków</p> <p>5 - opinie ekspertów</p> <p><u>Kategorie rekomendacji:</u></p> <p>A - Rekomendacja poparta dowodami z badań poziomu 1 (przeglądy systematyczne badań RCT, randomizowane badania kliniczne)</p> <p>B - Rekomendacja poparta dowodami z badań poziomu 2 (przeglądy systematyczne badań kohortowych, badania kohortowe) lub 3 (przeglądy systematyczne badań kliniczno-kontrolnych, badania kliniczno-kontrolne) albo ekstrapolacji wyników badań poziomu 1</p> <p>C - Rekomendacja poparta dowodami z badań poziomu 4 (opisy przypadków) albo ekstrapolacji wyników badań poziomu 2 lub 3</p> <p>D - Rekomendacja poparta dowodami z badań poziomu 5 (opinie ekspertów) lub niespójnymi dowodami z badań innych poziomów.</p> <p>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.</p>
<p>SPR 2016 (Portugalia)</p> <p><u>Konflikt interesów: brak informacji</u></p> <p><u>Źródło finansowania: brak informacji</u></p>	<p><u>Wytyczne dotyczą stosowania leczenia biologicznego u pacjentów z axSpA</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Terapia biologiczna jest zalecana dla pacjentów z aktywną chorobą pomimo optymalnego konwencjonalnego leczenia (niepowodzenie leczenia ≥ 2 NLPZ) (zgodność ekspertów: 9,6; 97,4%). • U pacjentów nieopowiadających na właściwą dawkę ciągłego 3-6 miesięcznego leczenia zalecana jest zmiana na inny lek biologiczny (zgodność ekspertów: 9,3; 94,7%). • W przypadku spondyloartropatii osiowej nie jest wymagane zastosowanie leków csDMARD przed wdrożeniem terapii lekami biologicznymi (zgodność ekspertów: 9,0; 87,2%). <p><u>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.</u></p>

Skróty: ASAS - Assessment of SpondyloArthritis international Society; ACR – American College of Rheumatology; EULAR – European League Against Rheumatism; NICE – National Institute for Health and Care Excellence; SFR – French Rheumatology Society; SSR - Spanish Society of Rheumatology, csDMARD – konwencjonalne syntetyczne leki modyfikujące przebieg choroby (ang. *conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs*), SPR - Sociedade Portuguesa de Reumatologia, axSpA - spondyloartropatia osiowa, NLPZ - niesteroidowe leki przeciwzapalne (ang. *NSAIDs, nonsteroidal anti-inflammatory drugs*), SpA – spondyloartropatia, ZZSK - zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, iTNF – inhibitor TNF-alfa, iIL17 – inhibitor interleukiny 17

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

W procesie przygotowywania raportu otrzymano opinie trzech ekspertów klinicznych dotyczące ocenianej interwencji. Opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Wg ekspertów, prof. B. Kwiatkowskiej oraz prof. J. Makowskiej, w ramach wnioskowanego programu lekowego (zarówno w I jak i dalszych liniach leczenia) najczęściej stosowane są inhibitory TNF-alfa. Obie ekspertki wskazują, że w związku z wprowadzeniem leków biopodobnych są to też technologie najtańsze dostępne we wnioskowanym wskazaniu.

Zarówno prof. Kwiatkowska jak i prof. Makowska wskazują również, że wprowadzenie do refundacji iksekizumabu w ramach wnioskowanego PL może zwiększyć odsetek pacjentów leczonych inhibitorami IL-17 kosztem inhibitorów TNF-alfa. Prof. Makowska dodatkowo zauważa, że zmiany w zapisach programu lekowego B.36, które wprowadzono w 2020 roku zapewne w perspektywie zwiększą istotnie liczbę pacjentów leczonych w tym programie.

W opinii dr M. Stajszczyka „wszystkie technologie lekowe stosowane obecnie w programie, w tym wnioskowana technologia”, a „z uwagi na zróżnicowane ceny leków, w tym nieznane publicznie, a mogące mieć zastosowanie, instrumenty podziału ryzyka, nie można w przedmiotowej ocenie jednoznacznie wskazać technologii najtańszej, chociaż na podstawie najlepszej dostępnej wiedzy można wskazać, że jest nią adalimumab”.

Tabela 8. Odpowiedzi ekspertów klinicznych dot. technologii stosowanych we wnioskowanym wskazaniu

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Brygida Kwiatkowska Konsultant Krajowy w dziedzinie reumatologii	Prof. dr hab. n. med. Joanna Makowska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie reumatologii	Dr n. med. Marcin Stajszczyk Kierownik Oddziału Reumatologii i Chorób Autoimmunologicznych w Śląskim Centrum Reumatologii, Rehabilitacji i Zapobiegania Niepełnosprawności
<p>Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia</p>	<p>Późniejsze włączanie chorych do programów z powodu konieczności spełnienia kryteriów włączenia do programu wymagającego nieskutecznego stosowania 2 leków z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) przez 4 tygodnie każdy – podczas kiedy rekomendacje europejskie zalecają stosowanie 2 leków z grupę NLPZ przez 2 tygodnie każdy, a w przypadku ich nieskuteczności zastosowanie leków biologicznych.</p>	<ul style="list-style-type: none"> Najtańsza dostępna terapia wg badań (Lancet 2017: 390: 73-84) jest skuteczna u około 35% pacjentów z ZZSK w pierwszych latach choroby, i spada do 12-15% u pacjentów z wieloletnim ZZSK. Leki biologiczne dostępne w terapii ZZSK mają podobną skuteczność – ASAS 40 osiągany u 40-50% osób leczonych. Brak jest badań head to head porównujących skuteczność poszczególnych leków biologicznych. Ze względu na pierwotną i wtórną nieskuteczność aż 26% pacjentów zmienia lek z grupy anty TNF na inne leczenie (Arthritis Research Therapy 2019; 21:128). Po 5 latach 46% leczy się pierwszym lekiem – dane z rejestru szwedzkiego, brak danych z Polski. Zmiana terapii związana jest: w 27% z działaniem niepożądanym, 20% z pierwotną nieskutecznością, 19% z wtórną nieskutecznością (dane z Arthritis Research Therapy 2019; 21:128). W Polsce do 2021 r. pacjenci głównie przerywali terapię z powodu zapisów programu (przerwanie terapii po 18 miesiącach leczenia). 	<p>W programie lekowym dla chorych z ZZSK dostęp do leczenia biologicznego przez wiele lat ograniczony był do leków z grupy inhibitorów TNF alfa. Od 2018 r. chorzy zyskali dostęp do pierwszego leku o innym mechanizmie działania – inhibitora IL-17 – sekukinumabu. Nadal jednak istnieje potrzeba poszerzenia dostępu o kolejne leki, w tym drugi inhibitor IL-17. Leczenie ZZSK, podobnie jak innych chorób zapalnych stawów jest leczeniem sekwencyjnym. Pacjenci z uwagi na indywidualną odpowiedź na terapię i tolerancję leku wymagają w różnym czasie zmiany terapii na inną. Jeden lek biologiczny nigdy nie będzie u danego pacjenta skuteczny lub dobrze tolerowany przez całe życie. Utrzymanie chorego w stanie remisji lub niskiej aktywności choroby wymaga stałego dostępu do wielu leków o różnych mechanizmach działania, tak aby szybko móc dokonać zmiany terapii, kiedy sytuacja kliniczna tego wymaga. Obserwacje własne związane z refundacją iksekizumabu w ŁZS wskazują, że jest on skuteczną opcją terapeutyczną, zarówno w pierwszej linii leczenia, jak i po nieskuteczności inhibitorów TNF alfa oraz sekukinumabu. Brak kolejnych opcji leczenia stwarza mniejsze szanse na uzyskanie i utrzymanie remisji choroby u większej populacji pacjentów.</p>
<p>Rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia, które mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu</p>	<ul style="list-style-type: none"> Wczesne wykrywanie chorych na ZZSK poprzez utworzenie szybkiej ścieżki diagnostycznej; Stworzenie Ośrodków Referencyjnych z kompleksowym leczeniem chorych na ZZSK 	<ul style="list-style-type: none"> Wiele cennych rozwiązań zostało wprowadzonych w 2021 r. Zniesienie programów lekowych i wejście leków (przynajmniej części leków biologicznych) na listy refundacyjne – poprawiłoby to dostęp Pacjentów do leków, ograniczyłoby czasochłonną biurokrację, umożliwiło przede wszystkim równy dostęp pacjentów do leczenia (wyrównanie dostępu do leczenia osób mieszkających w małych miastach i na wsi). Zwiększenie puli dostępnych leków w terapii. 	<p>W kryteriach włączenia do programu lekowego powinna nastąpić zmiana definicji nieskuteczności wcześniejszego leczenia dwoma NLPZ – zamiast 4 tygodni leczenia każdym lekiem w monoterapii powinno być 4 tygodnie łącznie, co jest zgodne z rekomendacjami ASAS i stanowiskiem PTR.</p> <p>Programy lekowe powinny odpowiadać w pełni aktualnym rekomendacjom i wiedzy medycznej, co w przypadku omawianego wskazania ma miejsce z wyjątkiem jw.</p> <p>W przypadku leczenia pacjentów w programach lekowych poprawy wymaga system finansowania świadczeń z nimi związanych.</p> <p>W przyszłości wszystkie leki z programów lekowych powinny być dostępne także w lecznictwie otwartym w aptekach ogólnodostępnych.</p>

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Brygida Kwiatkowska Konsultant Krajowy w dziedzinie reumatologii	Prof. dr hab. n. med. Joanna Makowska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie reumatologii	Dr n. med. Marcin Stajszczyk Kierownik Oddziału Reumatologii i Chorób Autoimmunologicznych w Śląskim Centrum Reumatologii, Rehabilitacji i Zapobiegania Niepełnosprawności
Potencjalne problemy w związku ze stosowaniem ocenianej technologii	Nie dostrzegam żadnych problemów.	Nie dostrzegam.	Nie dotyczy
Możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii	Nie widzę żadnych możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związanych z objęciem refundacją ocenianej technologii	Nie widzę.	Nie dotyczy
Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii	Podobnie jak w przypadku inhibitorów TNF alfa chorzy, kiedy dopuszczone jest zastosowanie innego leku z tej grupy przy nieskuteczności lub objawach niepożądanych pierwszego, przy nieskutecznym zastosowaniu jednego inhibitora IL-17 można uzyskać efekt terapeutyczny po zastosowaniu innego inhibitora IL-17.	Pacjenci z nietolerancją/brakiem skuteczności iTNF	Nie dotyczy
Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystały ze stosowania ocenianej technologii	U części chorych z współistniejącą łuszczycą a nie spełniających kryteriów klasyfikacyjnych CASPAR dla rozpoznania ŁZS inhibitory IL-17 powinny być lekami z wyboru stosowanymi w pierwszej linii leczenia. U chorych z dużym ryzykiem reaktywacji gruźlicy ixekizumab cechuje się mniejszym ryzykiem reaktywacji.	Osoby z przeciwwskazaniami do stosowania leku (wg ChPL): <ul style="list-style-type: none"> • Osoby z reakcjami nadwrażliwości na lek • Pacjenci ze współistniejącymi chorobami zapalnymi jelit • Pacjenci z aktywnymi klinicznie infekcjami, np. gruźlicą 	Nie dotyczy

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 sierpnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrowia poz. 2021.65), w ramach programu lekowego B.36. „Leczenie aktywnej postaci zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M 45)” finansowane ze środków publicznych w Polsce są substancje czynne: adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliksimab i sekukinumab.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 9. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Sekukinumab	<p>Jako komparator dla leku Taltz spośród leków finansowanych obecnie w Programie lekowym B.36 (tj. adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliksymab i sekukinumab) wybrano sekukinumab który należy do tej samej grupy farmakoterapeutycznej co IKS – inhibitory interleukiny 17 (IL-17) (...) a więc reprezentuje lek o podobnym mechanizmie działania jak ksekizumab i jest pozycjonowany w wytycznych klinicznych razem z iksekizumabem.</p> <p>Obecna sytuacja refundacyjna prowadzi zatem do ograniczenia dostępnych opcji leczenia wyłącznie do jednego leku z grupy iIL-17 i uniemożliwia zmianę na inny preparat, a przez to stanowi niezaspokojoną potrzebę leczniczą chorych z ZZSK. W populacji chorych z niskim poziomem białka C-reaktywnego odpowiedź na leki z grupy inhibitorów TNF-alfa jest ograniczona. Tymczasem inhibitory IL-17 do których należy SEK i IKS są skuteczne także u chorych z niskim CRP. Wydaje się zatem, że w przypadku chorych z niskim poziomem CRP lekarz zdecyduje o zastosowaniu inhibitorów IL-17. W przypadku chorych z niskim poziomem CRP, którzy nie odpowiedzą na leczenie sekukinumabem lub wystąpią działania niepożądane iTNF-alfa nadal nie będą stanowiły optymalnej opcji terapeutyczne. (APD. s. 49-52).</p>	Wybór komparatora uznano za niewystarczający.

Wnioskodawca jako technologię alternatywną dla iksekizumabu we wnioskowanym wskazaniu wskazał sekukinumab. Wybór ten biorąc pod uwagę Rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań należy uznać za niewystarczający. Wnioskodawca nie uwzględnił wszystkich możliwych do zastosowania we wnioskowanym wskazaniu technologii opcjonalnych tj. nie uwzględnił inhibitorów TNF (adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliksymab) aktualnie refundowanych w ramach programu lekowego B.36 w populacji wnioskowanej. W ramach obowiązującego programu lekowego B.36 zastosowanie poszczególnych leków, w tym sekukinumabu i inhibitorów TNF nie jest ograniczone do konkretnych linii leczenia. Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne PTR 2021, ACR/SAA/SPARTAN 2019, SFR 2018, SSR 2018 i ASAS-EULAR 2016 inhibitory IL-17 (sekukinumab i iksekizumab) rekomendowane są u pacjentów z ZZSK, po niepowodzeniu pierwszego iTNF- α .

Wytyczne PTR 2021 i SFR 2018 wymieniają również inhibitory IL-17 jako opcje terapii, u osób z ZZSK, gdy terapia klasyczna NLPZ jest nieskuteczna. W stanowisku PTR 2021 wskazano, iż aktualną praktykę stanowi rozpoczęcie leczenia lekami biologicznymi od iTNF, co wynika z długiej obecności leków z tej grupy w praktyce klinicznej i zebranego doświadczenia dotyczącego ich skuteczności i bezpieczeństwa. W wytycznych wskazano również, że praktyka ta nie ogranicza jednak możliwości zastosowania leku z grupy iIL17 w pierwszej linii leczenia biologicznego.

Podkreślić należy, że porównanie iksekizumabu z innymi lekami biologicznymi modyfikującymi przebieg choroby (w tym inhibitorami TNF) u pacjentów u których nie uzyskano wystarczającej odpowiedzi na leczenie NLPZ zostało przeprowadzone także w ramach procedury refundacyjnej w innych agencjach m.in. CADTH 2020, PBAC 2020. Również inne substancje czynne podlegające ocenie Agencji we wnioskowanym wskazaniu tj. upadacytynib porównane były względem wszystkich możliwych do zastosowania w ramach wnioskowanego programu lekowego substancji czynnych. W opinii ankietowanych przez Agencję, w toku weryfikacji niniejszej analizy, ekspertów klinicznych inhibitory TNF-alfa stanowią wraz z SEK technologie alternatywne dla wnioskowanego IKS.

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii produktem leczniczym Taltz (iksekizumab, IKS) w leczeniu zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u pacjentów po nieskuteczności NLPZ, jak i chorych wykazujących niedostateczną odpowiedź lub nietolerancję inhibitorów TNF w porównaniu z przyjętym przez wnioskodawcę komparatorem tj. sekukinumabem (SEK, inhibitor IL-17).

Kwalifikację badań klinicznych do przeglądu systematycznego dokonano na podstawie predefiniowanych kryteriów włączenia i wykluczenia, przedstawionych w poniższej tabeli.

Tabela 10. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (spondyloartropatia osiowa ze zmianami radiograficznymi). Rozpatrywana populacja docelowa dla leku Taltz jest ograniczona zawężającymi zapisami Programu lekowego B.36. W pierwszej kolejności włączane będą badania dla populacji zgodnej z kryteriami włączenia. W przypadku braku badań dotyczących dokładnie populacji docelowej dopuszcza się włączenie badań dotyczących szerszej populacji.	Niezgodna z kryteriami włączenia np. chorzy uprzednio nieleczeni, populacje obejmujące inne grupy etniczne.	Kryteria włączenia do przeglądu odpowiadają kryteriom kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego, jednak w przypadku braku takich badań włączano również badania przeprowadzone w populacji szerszej.
Interwencja	Iksekizumab (IKS) w dawkowaniu zgodnym z zalecanym w ChPL (tj. zalecana dawka to 160 mg (dwa wstrzyknięcia po 80 mg) we wstrzyknięciach podskórnych w tygodniu 0., a następnie 80 mg co 4 tygodnie).	Inna niż wymieniona.	Brak uwag.
Komparatory	Sekukinumab (SEK) w dawkowaniu zgodnym z ChPL (zalecana dawka wynosi 150 mg we wstrzyknięciu podskórnym i podawana jest ona początkowo w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4., a następnie stosuje się comiesięczne dawki podtrzymujące) W przypadku braku badań bezpośrednio porównujących interwencję z co najmniej 1 ze wskazanych komparatorów, włączane będą badania randomizowane z dowolnym komparatorem, na podstawie których będzie można wykonać porównanie pośrednie (zapewnienie możliwie najszerszego zakresu wspólnych referencji do ewentualnego porównania pośredniego).	Niezgodne z założonymi.	Nie uwzględniono innych niż SEK substancji czynnych finansowanych w programie lekowym B.36 (tj. inhibitorów TNF: ADA, ETA, INF, CER, GOL). Wybór SEK jako jedynego komparatora należy uznać za niewystarczający, biorąc pod uwagę m.in. brak ustalonej sekwencji stosowania leków w programie B.36.
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.: – odpowiedź kliniczna (np. ASAS 40); – ocena sprawności (np. BASFI); – ruchomość kręgosłupa (wskaźnik BASMI); – jakość życia związana ze stanem zdrowia (np. SF-36); – aktywność choroby (np. BASDAI, ASDAS, CRP); – objawy choroby (np. ból); – zmiany radiograficzne (np. wynik SPARCC dla stawów kręgosłupa); – profil bezpieczeństwa (m.in. działania i zdarzenia niepożądane).	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki.	Brak uwag.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> – Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy). – Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa) – Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa) – Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji) – Badania, w których udział brało powyżej 10 chorych z populacji docelowej w grupie. 	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe.	Brak uwag.
Inne kryteria	Publikacje pełnotekstowe, w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.	Wnioskodawca włączał jedynie publikacje pełnotekstowe co mogło przyczynić się do pominięcia dodatkowych wyników z badań opublikowanych jedynie w formie abstraktów konferencyjnych

Skróty: ADA – adalimumab; ETA – etanercept; INF – infliksymab; CER – certolizumab-pegol; GOL – golimumab; SEK – sekukinumab; NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne; ChPL – charakterystyka produktu leczniczego; ZZSK – zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa; ASAS – Assessment of SpondyloArthritis international Society; ASDAS – Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; SF-36 – Kwestionariusz SF-36 (Short Form Health Survey); BASDAI – Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BASFI – Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; CRP – białko C-reaktywne; SPARCC – Spondyloarthritis Research Consortium of Canada

Ze względu na brak badań porównujących bezpośrednio IKS z SEK, przeprowadzono dodatkowy przegląd, którego selekcja badań odpowiadała pod względem kluczowych parametrów kryteriom selekcji podsumowanym powyżej. Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia badań do metaanalizy sieciowej przedstawiono w rozdz. 4.5 AKL wnioskodawcy.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia dowodów naukowych, dokonano przeszukania baz: Medline (przez PubMed), Embase i Cochrane Library. Jako datę ostatniego wyszukiwania badań pierwotnych w porównaniu bezpośrednim podano 10 marca 2021 r., a dla badań na potrzeby NMA – 13 kwietnia 2021 r. Ponadto wnioskodawca przeszukał strony internetowe wybranych agencji rządowych (URPL, EMA, FDA, WHO Uppsala Monitoring Center), europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych zdarzeniach niepożądanych związanych z lekiem (ADRReports) i rejestry badań klinicznych (National Institutes of Health oraz EU Clinical Trials Register).

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł oraz sposobu ich łączenia.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazie Medline z zastosowaniem haseł dotyczących wnioskowanej technologii i jednostki chorobowej. Wyszukiwanie zostało przeprowadzone dnia 16.09.2021 r.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do analizy włączono:

- dwa badania RCT dotyczące stosowania wnioskowanego iksekizumabu:
 - COAST-V (publikacje: van der Heijde 2018 (dane dla 16 tyg.), Dougados 2020 oraz Dougados 2020a (dane dla 52 tyg.) – badanie III fazy, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo IKS u pacjentów z ZZSK nieleczonych dotychczas lekami biologicznymi (u chorych występowała niewystarczająca odpowiedź na leczenie ≥ 2 NLPZ);
 - COAST-W (publikacje: Deodhar 2019 (dane dla 16 tyg.), Dougados 2020 (dane dla 52 tyg.) – badanie III fazy, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo IKS u pacjentów z ZZSK z niewystarczającą odpowiedzią lub nietolerancją 1 lub 2 inhibitorów TNF.

Dodatkowo uwzględniono wyniki z dokumentacji EMA 2020 i ChPL Taltz oraz publikacje Marzo-Ortega 2020 (dane dotyczące produktywności w pracy), Kiltz 2020 (dane dotyczące funkcjonowania i stanu zdrowia), Mease 2019 (dane dotyczące zmęczenia i snu) – na podstawie badań COAST-V i COAST-W.

- dwa badania RCT dotyczące stosowania technologii alternatywnej sekukinumabu:
 - MEASURE 2 (publikacja: Sieper 2017, Baeten 2015, abs. kon. Braun 2015 (dane dla 16 i 52 tyg.) – badanie III fazy, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo SEK (w dawce 150 mg lub 75 mg) u pacjentów z ZZSK, z niewystarczającą odpowiedzią lub nietolerancją ≤ 1 inhibitora TNF;
 - MEASURE 4 (publikacja: Kivitz 2018, dane dla 16 i 104 tyg.) – badane III fazy, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo SEK (w dawce 150 mg z dawką nasycającą lub 150 mg bez dawki nasycającej) u pacjentów z ZZSK, z niewystarczającą odpowiedzią lub nietolerancją ≤ 1 inhibitora TNF.

Wnioskodawca przedstawił wyniki porównania pośredniego dla 16 tygodniowego okresu obserwacji. Dodatkowo przedstawił wyniki dot. skuteczności i bezpieczeństwa IKS \pm BSC na podstawie badań COAST-V i COAST-W dla 16 i 52 tyg. okresu terapii. W ramach AWA przedstawiono jedynie wyniki dla 52 tyg. okresu terapii dla istotnych klinicznie punktów końcowych wg EMA oraz ankietowanych ekspertów klinicznych.

Ponadto wnioskodawca zidentyfikował łącznie 6 przeglądów systematycznych: Benucci 2020, CADTH 2020, Deodhar 2020, Lee 2020, Yin 2020, Wang 2021 spełniających kryteria włączenia do analizy. Publikacje te włączono do analizy klinicznej jako dodatkowe źródła informacji o skuteczności i bezpieczeństwie stosowania iksekizumabu we wnioskowanej populacji. Szczegółowy opis włączonych przeglądów systematycznych zamieszczono w rozdz. 12.6 i 12.7 AKL wnioskodawcy.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W poniższej tabeli przedstawiono skróconą charakterystykę badań eksperymentalnych włączonych do porównania pośredniego wnioskodawcy, którego wynik przedstawiono w niniejszej AWA. Podkreślono ramiona z badań, dla których dane zostały uwzględnione w ramach porównania pośredniego

Szczegółowy opis uwzględnionych badań zaprezentowano w rozdz. 12.8 AKL wnioskodawcy.

Tabela 11. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
COAST-V (van der Heijde 2018, Dougados 2020, Marzo-Ortega 2020, Kiltz 2020) <u>Źródło finansowania:</u> Eli Lilly and Company	Badanie randomizowane, podwójnie zaślepione, z aktywną grupą kontrolną, wielośrodkowe, fazy III <u>Hipoteza: superiority</u> <u>Interwencja:</u> <ul style="list-style-type: none"> – Grupa IKS 80 mg co 2 tyg. (45 chorych otrzymało dawkę początkową 80 mg IKS, natomiast 38 pacjentów dawkę 160 mg IKS); – <u>Grupa IKS 80 mg co 4 tyg. (42 chorych otrzymało dawkę początkową 80 mg IKS, natomiast 39 chorych otrzymało dawkę początkową 160 mg IKS)**:</u> – Grupa ADA 40 mg co 2 tyg.; – Grupa PLC; <u>Leczenie wspomagające:</u> kontynuacja przyjmowania stałych dawek NLPZ, ksLMPCh zdefiniowanych w protokole, doustnych glikokortykoidów i opioidów.	<u>Kryteria włączenia (wybrane):</u> <ul style="list-style-type: none"> – wiek ≥ 18 r.; – rozpoznanie spondyloartropatii osiowej ze zmianami radiograficznymi (ZZSK) zgodnie z kryteriami ASAS, z zapaleniem w stawie krzyżowo-biodrowym zdefiniowanym radiograficznie wg zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich*; – aktywna choroba zdefiniowana jako wynik w skali BASDAI ≥ 4 i wynik całkowitego bólu pleców ≥ 4 w skali numerologicznej w badaniu przesiewowym i na początku badania – niewystarczająca odpowiedź na ≥ 2 NLPZ przez łączny okres co najmniej 4 tyg. lub nietolerancja NLPZ; <u>Kryteria wykluczenia (wybrane):</u> <ul style="list-style-type: none"> – obecne lub wcześniejsze leczenie lekami biologicznymi lub innymi lekami immunomodulującymi, w tym terapiami badanymi (m.in. inhibitory TNF, IL-17) – ogólnoustrojowe choroby zapalne lub inne przewlekłe stany bólowe. Chorzy z łuszczycą, którzy nigdy nie otrzymywali i nie wymagają leczenia systemowego łuszczycy, mogą zostać uwzględnieni, pod warunkiem, że spełniają kryteria wstępne; 	<u>Pierwszorzędowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> – Uzyskanie odpowiedzi ASAS40 po 16 tyg. leczenia <u>Pozostałe (wybrane):</u> <ul style="list-style-type: none"> – odpowiedź ASDAS $< 2,1$ pkt (niska aktywność choroby); – klinicznie istotna poprawa ASDAS (zmiana $\geq 1,1$ pkt od wartości początkowych); – uzyskanie odpowiedzi ASAS20; – wynik BASDAI50; – wynik BASFI; – wynik BASMI; – wynik SPARCC MRI; – ogólna zmiana oceny ASAS według chorego względem wartości początkowych – zmiana poziomu bólu kręgosłupa względem wartości początkowych; – zmiana nasilenia bólu kręgosłupa w nocy; – ocena jakości życia wg SF-36, EQ5D-5L

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p><u>Okres obserwacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 16 tygodni (porównawczy) od 16 tyg. do 52 tygodni (wszyscy badani przeszli do ramion IKS 80 mg co 2 tyg. lub co 4 tyg.) po którym mógł nastąpić 2-letni okres przedłużony badania faza otwarta badania od 52 tyg. do 104 tyg. (2 lata)^B. 	<ul style="list-style-type: none"> aktywna choroba Leśniowskiego-Crohna lub aktywne WZJG (chorzy mogą zostać włączeni do badania, jeśli w wywiadzie wystąpiły u nich nieswoiste zapalenia jelit ale nie wystąpiły zaostrzenia przez ≥ 6 miesięcy przed początkową randomizacją; aktywne zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej oka w ciągu ostatnich 4 tyg. przed początkową randomizacją (chorych można poddać ponownemu badaniu przesiewowemu ty ko raz ≥ 4 tyg. po ustąpieniu ostrych objawów); jakiegokolwiek współistniejące choroby układu oddechowego, wątroby, nerek, przewodu pokarmowego, endokrynologiczne, hematologiczne podczas badania przesiewowego które w opinii badacza stanowią niedopuszczalne ryzyko dla chorego w przypadku udziału w badaniu lub zakłócania interpretacji danych. <p><u>Liczba pacjentów N=341</u></p> <ul style="list-style-type: none"> IKS (80 mg co 4 tyg.): n=81; IKS (80 mg co 2 tyg.): n=83; ADA (40 mg co 2 tyg.): 90 PLC: n=87. 	<ul style="list-style-type: none"> ocena profilu bezpieczeństwa (zgony, ciężkie AEs, TEAE, AEs prowadzące do przerwania leczenia) po 16 i 52 tyg. leczenia
<p>COAST-W (Deodhar 2019, Dougados 2020, Marzo-Ortega 2020, Kiltz 2020) <u>Źródło finansowania:</u> Eli Lilly and Company</p>	<p>Badanie randomizowane, podwójnie zaślepione, z grupami równoległymi, wielośrodkowe, fazy III</p> <p><u>Hipoteza: superiority</u></p> <p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Grupa IKS 80 mg co 2 tyg. (48 chorych otrzymało dawkę początkową 80 mg IKS, natomiast 50 pacjentów dawkę 160 mg IKS); <u>Grupa IKS 80 mg co 4 tyg. (60 chorych otrzymało dawkę początkową 80 mg IKS, natomiast 54 chorych otrzymało dawkę początkową 160 mg IKS)^{##}</u> Grupa PLC. <p><u>Leczenie wspomagające:</u> w stałej dawce: sulfasalazyna (≤ 3 g/dobę), metotreksat (≤ 25 mg/tydzień), prednizon lub jego ekwiwalent (≤ 10 mg/dobę) oraz NLPZ. Żadne zmiany tych leków nie były dozwolone podczas zaślepienia, z wyjątkiem powodów związanych z bezp. Dozwolone były również leki przeciwbólowe;</p> <p><u>Okres obserwacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 16 tygodni (porównawczy) od 16 tyg. do 52 tygodni (wszyscy badani przeszli do ramion IKS 80 mg co 2 tyg. lub co 4 tyg.) 	<p><u>Kryteria włączenia (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 r.ż.; rozpoznanie spondyloartropatii osiowej ze zmianami radiograficznymi (ZZSK) zgodnie z kryteriami ASAS, z zapaleniem w stawie krzyżowo-biodrowym zdefiniowanym radiograficznie wg zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich*; aktywna choroba zdefiniowana jako wynik w skali BASDAI ≥ 4 i wynik całkowitego bólu pleców ≥ 4 w skali numerologicznej w badaniu przesiewowym i na początku badania; niewystarczająca odpowiedź na ≥ 2 NLPZ przez łączny okres co najmniej 4 tyg. lub nietolerancja NLPZ; nietolerancja lub niewystarczająca odpowiedź na co najmniej 12 tyg. leczenia 1 i nie więcej niż 2 iTNF w odpowiedniej dawce, w opinii badacza <p><u>Kryteria wykluczenia (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> obecne lub wcześniejsze leczenie środkami biologicznymi lub innymi środkami immunomodulującymi z wyjątkiem iTNF (wcześniejsza terapia inh bitorami TNF była dozwolona); całkowita ankyloza kręgosłupa na podstawie bocznych zdjęć rentgenowskich kręgosłupa szyjnego i lędźwiowego (ocena miejscowa); inne ogólnoustrojowe choroby zapalne lub inne przewlekłe stany bólowe. Chorzy z łuszczycą, którzy nigdy nie otrzymywali i nie wymagają leczenia systemowego łuszczycy, mogą zostać uwzględnieni, pod warunkiem, że spełniają kryteria wstępne; aktywna choroba Leśniowskiego-Crohna lub aktywne wrzodziejące zapalenie jelita grubego (chorzy mogą zostać włączeni do 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Uzyskanie odpowiedzi ASAS40 po 16 tyg. leczenia <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> odpowiedź ASDAS $< 2,1$ pkt (niska aktywność choroby); klinicznie istotna poprawa ASDAS (zmiana $\geq 1,1$ pkt od wartości początkowych); uzyskanie odpowiedzi ASAS20; wynik BASDAI50; wynik BASFI; wynik BASMI; wynik SPARCC MRI; ogólna zmiana oceny ASAS według chorego względem wartości początkowych ocena jakości życia wg SF-36, EQ-5D-5L; absencja, prezytyzm i ogólne upośledzenie pracy wg kwestionariusza WPAI-SpA ocena profilu bezpieczeństwa (zgony, ciężkie AEs, TEAE, AEs prowadzące do przerwania leczenia) po 16 i 52 tyg. leczenia

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<ul style="list-style-type: none"> faza otwarta badania od 52 tyg. do 104 tyg. (2 lata)^B. 	<p>badania, jeśli w wywiadzie wystąpiły u nich nieswoiste zapalenia jelit ale nie wystąpiły zaostrzenia przez ≥ 6 miesięcy przed początkową randomizacją;</p> <ul style="list-style-type: none"> aktywne zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej oka w ciągu ostatnich 4 tyg. przed początkową randomizacją (chorych można poddać ponownemu badaniu przesiewowemu tyko raz ≥ 4 tyg. po ustąpieniu ostrych objawów); jakiegokolwiek współistniejące choroby układu oddechowego, wątroby, nerek, przewodu pokarmowego, endokrynologiczne, hematologiczne podczas badania przesiewowego które w opinii badacza stanowią niedopuszczalne ryzyko dla chorego w przypadku udziału w badaniu lub zakłócania interpretacji danych. <p><u>Liczba pacjentów N=316</u></p> <ul style="list-style-type: none"> IKS (80 mg co 4 tyg.): n=114; IKS (80 mg co 2 tyg.): n=98; PLC: n=104. 	
<p>MEASURE 2 (Baeten 2015, Sieper 2017) <u>Źródło finansowania:</u> Novartis</p>	<p>Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie III fazy. <u>Hipoteza:</u> <i>superiority</i>; <u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> SEK 150 mg; SEK 75 mg; PLC. <p>Zarówno interwencję, jak i PLC podawano podskórnym, w tyg. 0., 1., 2., 3., potem co 4 tyg.</p> <p><u>Leczenie wspomagające:</u> kontynuacja leczenia (przy niezmiennych dawkach): sulfasalazyną (≤ 3 g/dzień), metotreksatem (≤ 25 mg/tydzień), prednizonem lub jego ekwiwalentem (≤ 10 mg/dzień) oraz NLPZ.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 5 lat</p> <ul style="list-style-type: none"> 16 tygodni (porównawczy) od 16 tyg. do 52 tygodni (wszyscy badani przeszli do ramion SEK w dawce 150 mg lub 75 mg); faza otwarta badania od 52 tyg. do 260 tyg. (5 lat)^C 	<p><u>Kryteria włączenia (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat, rozpoznanie ZZSK wg kryteriów nowojorskich*; aktywna choroba zdefiniowana jako wynik BASDAI ≥ 4, ocena bólu kręgosłupa wg skali VAS ≥ 4, pomimo leczenia maksymalną tolerowaną dawką NLPZ przez co najmniej 3 miesiące (lub mniej w przypadku braku tolerancji, toksyczności lub przeciwwskazań); nietolerancja co najmniej 1 dawki lub niewystarczająca odpowiedź na co najmniej 12 tyg. leczenia iTNF w odpowiedniej dawce na leczenie nie więcej niż 1 iTNF. <p><u>Kryteria wykluczenia (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> całkowite zeszczywnienie kręgosłupa; nowotwór (z wyjątkiem raka podstawnokomórkowego, odpowiednio leczonego rógowacenia słonecznego, raka in situ szyjki macicy lub wyciętego nieinwazyjnego złośliwego polipa jelita grubego) lub zakażenie wykazane na RTG klatki piersiowej; zakażenie ogólnoustrojowe w ciągu 2 tyg. przed rozpoczęciem badania; wcześniejsze leczenie terapiami zmniejszającymi liczbę komórek (ang. cell-depleting therapy) lub lekami biologicznymi innymi niż iTNF; inne aktywne choroby zapalne, które mogłyby zakłócić ocenę terapii; aktywna gruźlica, przebyte zapalenie wątroby typu B/C, HIV; ciężka choroba serca, nerek, wątroby, choroby neurologicznej, psychiatrycznej, endokrynologicznej, hematologicznej albo metabolicznej; ciężkie współistniejące choroby; <p><u>Liczba pacjentów N=219</u></p> <ul style="list-style-type: none"> SEK 150 mg: n=72 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Uzyskanie odpowiedzi ASAS20 po 16 tyg. leczenia; <p><u>Drugorzędowy (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Uzyskanie odpowiedzi ASAS40 po 16 tyg. leczenia; zmiana w stosunku do wartości wyjściowej BASDAI; ocena jakości życia za pomocą kwestionariusza SF-36 w zakresie poziomu aktywności fizycznej; ocena jakości życia za pomocą kwestionariusza ASQoL; ocena profilu bezpieczeństwa.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> SEK 75 mg: n=73 PLC: n=74. 	
MEASURE 4 (Kivitz 2018) <u>Źródło finansowania:</u> Novartis	<p>Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie III fazy.</p> <p><u>Hipoteza:</u> <i>superiority</i>;</p> <p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> SEK 150 mg z dawką nasycającą w tygodniu 0., 1., 2., 3. od 4. tyg. dawka podtrzymująca; SEK 150 mg od 4. tyg bez dawki nasycającej w tyg. 0., 1., 2., 3. PLC; PLC. <p>Zarówno interwencję, jak i PLC podawano podskórnie co 4 tyg.</p> <p><u>Leczenie wspomagające:</u> kontynuacja leczenia (przy niezmiennych dawkach): sulfasalazyną (≤ 3 g na dobę), metotreksatem (7,5–25 mg na tydzień), prednizon lub jego ekwiwalent (≤ 10 mg/ dobę), (dla innych LMPCh konieczny był okres wpłukiwania) oraz NLPZ (po przeprowadzeniu oceny w 20. tygodniu dopuszczono zmiany w dawkowaniu NLPZ)</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 5 lat</p> <ul style="list-style-type: none"> 16 tygodni (porównawczy) od 16 tyg. do 104 tygodni (wszyscy badani z grupy PLC przeszli na terapię SEK w dawce 150 mg co 4 tyg.). 	<p><u>Kryteria włączenia (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat, rozpoznanie ZZSK wg kryteriów nowojorskich*; aktywna choroba zdefiniowana jako wynik BASDAI ≥ 4, ocena bólu kręgosłupa wg skali VAS ≥ 4, pomimo leczenia maksymalną tolerowaną dawką NLPZ; nietolerancja co najmniej 1 dawki lub niewystarczająca odpowiedź na co najmniej 12 tyg. leczenia iTNF w odpowiedniej dawce) na leczenie nie więcej niż 1 iTNF. <p><u>Kryteria wykluczenia (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> całkowite zeszywnienie kręgosłupa; nowotwór lub zakażenie wykazane na RTG klatki piersiowej; zakażenie ogólnoustrojowe w ciągu 2 tyg. przed rozpoczęciem badania; wcześniejsze leczenie terapiami zmniejszającymi liczbę komórek (ang. cell-depleting therapy) lub lekami biologicznymi innymi niż iTNF; trwająca, przewlekła lub nawracająca choroba zakaźna lub objawy gruźlicy w wywiadzie. <p><u>Liczba pacjentów N=350</u></p> <ul style="list-style-type: none"> SEK 150 mg z dawką nasycającą: n=116 SEK 150 mg bez dawki nasycającej: n=117; PLC: n=117 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Uzyskanie odpowiedzi ASAS20 po 16 tyg. leczenia; <p><u>Drugorzędowy (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Uzyskanie odpowiedzi ASAS40 po 16 tyg. leczenia; zmiana w stosunku do wartości wyjściowej BASDAI; ocena jakości życia za pomocą kwestionariusza SF-36 w zakresie poziomu aktywności fizycznej; ocena jakości życia za pomocą kwestionariusza ASQoL, ocena profilu bezpieczeństwa.

* stopień zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych ≥ 2 obustronnie lub stopnie 3. do 4. jednostronnie oraz co najmniej 1 objaw spondyloartropatii;

** Badanie miało konstrukcję double-dummy, IKS i ADA miały swoje własne dopasowane PLC. IKS i odpowiadające mu PLC były wizualnie nie do odróżnienia od siebie, ADA i odpowiadające mu PLC były również wizualnie nie do odróżnienia, ale wyraźnie różniły się od IKS i odpowiadającego mu PLC. Wszyscy chorzy kontynuowali zamaskowane leczenie do 52. tygodnia. Aby utrzymać zaślepienie, wszyscy chorzy otrzymali 3 wstrzyknięcia w tygodniu 0. W przypadku chorych przydzielonych losowo do grupy otrzymującej IKS co 4 tygodnie: otrzymali 1 wstrzyknięcie 80 mg IKS i 1 wstrzyknięcie PLC co 4 tygodnie (w 4., 8. i 12. tygodniu) oraz 2 wstrzyknięcia PLC w 2., 6., 10. i 14. tygodniu. Chorzy przydzieleni losowo do grupy PLC otrzymali dwa wstrzyknięcia PLC co 2 tygodnie w tygodniach od 2. do 14.

*** Wszyscy pacjenci otrzymywali tę samą liczbę wstrzyknięć z tą samą częstotliwością niezależnie od ramienia leczenia lub przypisanej dawki początkowej. IKS i odpowiadające mu PLC były wizualnie nie do odróżnienia od siebie. Aby utrzymać zaślepienie, wszyscy chorzy otrzymali 2 wstrzyknięcia w tygodniu 0. oraz 1 wstrzyknięcie co 2 tygodnie. Chorzy w grupie PLC otrzymywali wstrzyknięcie co 2 tygodnie, a pacjenci z grupy otrzymującej IKS co 4 tyg. otrzymywali wstrzyknięcie PLC co dwa tygodnie, aby utrzymać zaślepienie.

^A Z wyjątkiem raka podstawnomórkowego, odpowiednio lezonego rogowacenia słonecznego, raka *in situ* szyjki macicy lub wyciętego nieinwazyjnego złośliwego polipa jelita grubego.

^B Wyniki fazy otwartej (badanie COAST-Y) z okresu obserwacji od 24 do 64 tyg. opublikowano w publikacji Landewe 2021. W publikacji przedstawiono wyniki dot. skuteczności i bezpieczeństwa IKS (80 mg co 2 lub 4 tyg.) łącznie z 3 badaniami COAST-V, COAST-W i COAST-X (badanie nie spełnia kryteriów włączenia do niniejszego przeglądu ze względu na włączoną populację z ZZSK bez zmian radiologicznych);

^C Wyniki fazy otwartej z okresu obserwacji od 52 do 206 tyg. opublikowano w publikacji Marzo-Ortega 2020;

Skróty: PLC – placebo; NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne; ksLMPCh – klasyczne syntetyczne leki modyfikujące przebieg choroby; ASAS – Assessment of SpondyloArthritis international Society; ASDAS – Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; ASQoL – Ankylosing Spondylitis Quality of Life; BASDAI – Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BASFI – Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; BASMI – Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index; MRI – obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego; SPARCC – Spondyloarthritis Research Consortium of Canada; WPAI – Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire; ZZSK – zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, TEAE - zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia, ang. Treatment emergent adverse events

Poniżej zamieszczono opis wybranych (dot. punktów końcowych, dla których wnioskodawca przedstawił wyniki porównania pośredniego oraz uznanych za istotne klinicznie) skal i kwestionariuszy wykorzystanych w badaniach włączonych do AKL. Opisy pochodzą z analizy klinicznej wnioskodawcy (Tabele: 3. i 11.).

Tabela 12. Skale, kwestionariusze i wskaźniki wykorzystane w badaniach włączonych do AKL wnioskodawcy

Punkt końcowy	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
ASAS40	Poprawa w aktywności choroby o $\geq 40\%$ oraz bezwzględną poprawę w stosunku do wartości wyjściowej o ≥ 2 jednostki (zakres 0–10 NRS) w co najmniej 3 z następujących 4 domen: ogólny wynik chorego, punktacja bólu pleców, wynik funkcjonalności oraz punktacja zapalenia, bez pogorszenia w pozostałej domenie.	Im wyższa częstość występowania odpowiedzi ASAS tym większa skuteczność leczenia.	Kryteria odpowiedzi ASAS zostały opracowane w celu ustalenia jednolitego minimalnego podstawowego zestawu zmiennych do uwzględnienia we wszystkich projektach badawczych.*
ASAS20	Odsetek chorych uzyskujących poprawę o $\geq 20\%$ i bezwzględną poprawę względem wartości początkowej o ≥ 1 jednostkę (zakres od 0 do 10) w ≥ 3 z 4 domen oraz brak pogorszenia w pozostałych dziedzinach.		
ASDAS	Skala ASDAS jest złożoną miarą stosowaną do oceny aktywności choroby w ZZSK składającą się z 5 domen: całkowity ból pleców, ogólna ocena chorego, ból i obrzęk obwodowy, czas trwania sztywności porannej i hsCRP [mg/l]. Zgodnie z konsensusem ASAS zdefiniowano 4 stany aktywności choroby: <ul style="list-style-type: none"> ASDAS $< 1,3$ definiuje chorobę nieaktywną; $1,3 \leq$ ASDAS $< 2,1$ definiuje niską aktywność choroby; $2,1 \leq$ ASDAS $\leq 3,5$ definiuje wysoką aktywność choroby; ASDAS $> 3,5$ definiuje bardzo wysoką aktywność choroby. Zmiana wartości w skali ASDAS względem wartości początkowych: <ul style="list-style-type: none"> odsetek chorych osiągających klinicznie istotną poprawę (MCID): zmiana wyniku ASDAS $\geq 1,1$ względem wartości początkowej); odsetek chorych osiągający znaczną poprawę: zmiana wyniku ASDAS $\geq 2,0$ względem wartości początkowej. 	Im niższa wartość w skali ASDAS tym skuteczniejsze leczenie.	Klinicznie istotna poprawa jest definiowana jako zmiana o 1,1 lub więcej jednostek, Znaczna poprawa jest definiowana jako zmiana o 2,0 lub więcej jednostek.
BASDAI	BASDAI to 6-elementowy kwestionariusz stosowany do oceny nasilenia pięciu głównych objawów spondyloartropatii osiowej ze zmianami radiograficznymi, którego wyniki zgłaszane są przez chorych. Pytania oceniają nasilenie zmęczenia, bólu kręgosłupa, zapalenia stawów obwodowych, zapalenia przyczepów ścięgniastych, nasilenia sztywności porannej i czasu trwania sztywności porannej w skali od 0 (brak) do 10 (największe nasilenie) NRS. Zmiana względem wartości początkowej w wyniku kwestionariusza BASDAI.	Zmniejszenie wyniku BASDAI jest uważane za poprawę.	Najmniejsza klinicznie istotna zmiana (MCID) obejmuje zmianę wartości BASDAI zdefiniowanej jako 2 jednostki (w skali od zera do 10) BASDAI.*
BASDAI50	BASDAI50 odzwierciedla poprawę wyniku o 50%, w stosunku do początkowej oceny w danym momencie leczenia.		
SF-36	Kwestionariusz jest przeznaczony do subiektywnej oceny stanu zdrowia. Składa się z 36 pozycji, których wyniki zgłaszane są przez chorych. Służy do oceny dwóch ogólnych domen: zdrowia psychicznego (komponenty psychiczny, MCS) oraz fizycznego (komponent fizyczny, PCS). Ocenie podlega funkcjonowanie fizyczne, rola - fizyczna, rola - emocjonalna, ból ciała, witalność, funkcjonowanie społeczne, zdrowie psychiczne i zdrowie ogólne. Wyniki mieszczą się w zakresie od 0 do 100.	Im wyższe wyniki kwestionariusza SF-36 tym wyższy poziom sprawności lub zdrowia oraz skuteczniejsze leczenie.	Zmiany między 2,5 a 5,0 punktów w wynikach komponentu fizycznego i psychicznego SF-36 uważane za istotne klinicznie, podobnie jak zmiany od 5 do 10 punktów w wynikach poszczególnej domeny.

Punkt końcowy	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	Odpowiedzi na poszczególne pozycje są udzielane na skalach Likerta (od do 5). Kwestionariusz SF-36 wykazuje silną korelację z BASDAI.		

Skróty: ASAS – Assessment of SpondyloArthritis international Society; ASDAS – Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; BASDAI – Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; MCID – minimalna istotna klinicznie różnica; NRS – skala numeryczna; ZZSK – zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa; SF-35 – Short-Form Health Survey, kwestionariusza oceny jakości życia

W kolejnej tabeli przedstawiono opinie ekspertów przesłane na potrzeby niniejszego opracowania w zakresie istotności klinicznej punktów końcowych oraz opinie dotyczące wielkości zmian w wynikach przeprowadzanych badań, które są uznawane za odczuwalne przez pacjentów.

Tabela 13. Istotne klinicznie punkty końcowe i minimalna różnica odczuwana przez chorego – opinie ekspertów

Ekspert	Prof. Brygida Kwiatkowska Konsultant Krajowy w dziedzinie reumatologii	Dr n. med. Marcin Stajszyk Kierownik Oddziału Reumatologii i Chorób Autoimmunologicznych
Istotny klinicznie punkt końcowy	Zmniejszenie wartości BASDAI lub zmniejszenie wartości ASDAS	1) Ocena aktywności choroby wg BASDAI 2) Ocena bólu kręgosłupa wg skali VAS (cm) 3) Ocena aktywności choroby wg ASDAS
Minimalna różnica odczuwalna przez chorego	Po 3 miesiącach 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.	1) 2 pkt 2) 2 cm 3) 1,1 pkt

Skróty: ASDAS – Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; BASDAI – Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; VAS – wizualna skala analogowa

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca dokonał oceny jakości włączonych randomizowanych badań z wykorzystaniem kryteriów narzędzia przedstawionego w Cochrane Handbook. Natomiast jakość włączonych przeglądów systematycznych oceniono zgodnie z kryteriami AMSTAR. Szczegółowa ocena badań pierwotnych i wtórnych włączonych do AKL znajduje się w rozdziałach 4.9 i 12.7 AKL wnioskodawcy.

Analitycy Agencji przeprowadzili weryfikację oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniach randomizowanych zgodnie z zaleceniami Cochrane Handbook. Ocena analityków Agencji pokrywała się z oceną przedstawioną w AKL wnioskodawcy.

Tabela 14. Ocena ryzyka popełnienia błędu systematycznego wg Cochrane Collaboration na podstawie AKL wnioskodawcy i analityków Agencji

Oceniany element	COAST-W	COAST-V	MEASURE 2	MEASURE 4
Metoda randomizacji	niskie	niskie	niskie	niskie
Ukrycie kodu randomizacji	niskie	niskie	niskie	niskie
Zaślepienie badaczy i pacjentów	niskie	niskie	niskie	niskie
Zaślepienie oceny efektów	niskie	niskie	niskie	niejasne*
Niekompletne dane	niskie	niskie	niskie	niskie
Selektywne raportowanie	niskie	niskie	niskie	niskie

* w badaniu podano informację o zastosowanym podwójnym zaślepieniu, ale nie przedstawiono szczegółowego opisu.

Wybrane ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy (rozdz. 9 AKL):

- populacja chorych uczestnicząca w badaniach COAST-V i COAST-W oraz w badaniach MEASURE 2 i MEASURE 4 jest szersza niż określona szczegółowo kryteriami włączenia do Programu lekowego B.36.

Komentarz: w badaniach dla komparatora (MEASURE 2 i MEASURE4) kryteria włączenia nie uwzględniały kryterium o niepowodzeniu leczenia co najmniej dwoma niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, z których każdy stosowany był w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez chorego dawce przez co najmniej 4 tygodnie w monoterapii, co stanowi jedno z kryterium włączenia w proponowanym PL. Dodatkowo we włączonych badaniach nie zdefiniowano kryteriów oceny niewystarczającej odpowiedzi na leczenie iTNF, która wg programu lekowego dotyczy uzyskania po 3 miesiącach (± 1 miesiąc) terapii zmniejszenia wartości BASDAI $\geq 50\%$ lub ≥ 2 jednostek albo zmniejszenie wartości ASDAS o 50% lub $\geq 1,1$ jednostki w stosunku do wartości sprzed leczenia, a po 6 miesiącach (± 1 miesiąc) terapii uzyskanie niskiej aktywności choroby mierzonej wartością BASDAI < 3 albo ASDAS $< 1,3$.

- ograniczeniem analizy jest brak szczegółowej charakterystyki wyjściowej subpopulacji chorych stosującej/niestosującej uprzednio anty-TNF w badaniu MEASURE 4;
- włączone do porównania pośredniego badania różniły się pod kątem możliwości i rodzaju leczenia wspomagającego stosowanego w czasie trwania badania;
- w badaniu COAST-V i COAST-W dawka początkowa IKS wynosiła 80 mg lub 160 mg (w dwóch wstrzyknięciach). Według ChPL Taltz zalecana dawka początkowa IKS to 160 mg (dwa wstrzyknięcia po 80 mg) we wstrzyknięciach podskórnych w tygodniu 0. W badaniu COAST-W w grupie przyjmującej IKS 80 mg co 4 tyg. 60 (52,6%) chorych otrzymało dawkę początkową 80 mg IKS, natomiast 54 chorych otrzymało dawkę początkową 160 mg IKS. W badaniu COAST-V w grupie przyjmującej IKS 80 mg co 4 tyg.: 42 (51,9%) chorych otrzymało dawkę początkową 80 mg IKS, natomiast 39 chorych otrzymało dawkę początkową 160 mg IKS;
- nie odnaleziono badań obserwacyjnych, na podstawie, których możliwa byłaby ocena praktycznej skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji względem wybranych komparatorów;
- część wyników z badań COAST-V, COAST-W nie została opublikowana w formie pełnotekstowej publikacji, dlatego też w ramach analizy przedstawiono m.in. dane pochodzące z dokumentu EMA 2020;
- część danych z badań włączonych do analizy odczytano z wykresów, co wiąże się z ryzykiem niepewności odnośnie wiarygodności tych danych;
- dla części wyników nie było możliwe samodzielne obliczenie przedziałów ufności i istotność statystyczną dla różnic między grupami określono na podstawie danych przedstawionych przez autorów publikacji;
- część danych uwzględnionych w raporcie analizowano w publikacjach włączonych do analizy w ramach analizy post-hoc;
- dla części wyników przedstawiono analizy w podgrupach chorych. Część podgrup była mało liczna, w związku z czym wyniki dla tych podgrup obarczone są ryzykiem niepewności;
- dla części wyników odnotowano rozbieżności między wynikami przedstawionymi w głównych publikacjach do badań COAST-V, COAST-W a danymi przedstawionymi np. w dokumencie EMA 2020. Przyczyna rozbieżności jest nieznana;
- według autorów w przypadku oceny absenteizmu, prezentyzmu, czy utraty produktywności analizowano jedynie chorych zatrudnionych, a zredukowana liczba chorych poddanych ocenie jest niewystarczająca do uzyskania odpowiedniej siły statystycznej aby wykryć różnice względem grupy kontrolnej.

Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- niezgodność populacji włączonej do badań COAST-W, MEASURE 2, MEASURE 4 z wnioskowaną zidentyfikowano również w zakresie przyjmowania leków biologicznych innych niż iTNF przed IL-17. Jednym z kryteriów wykluczenia z ww. badań jest stosowanie terapii biologicznej innej niż iTNF, natomiast treść wnioskowanego programu dopuszcza stosowanie inhibitora IL-17 również po innym IL-17. Oznacza to, że w programie lekowym możliwe będzie podanie IKS po SEK, przeciwnie niż we włączonych badaniach.

Ponadto jak wynika z opinii eksperta pani prof. Brygidy Kwiatkowskiej, Konsultanta Krajowego w dziedzinie reumatologii: *podobnie jak w przypadku inhibitorów TNF alfa, kiedy dopuszczone jest zastosowanie innego leku z tej grupy przy nieskuteczności lub objawach niepożądanych pierwszego, przy nieskutecznym zastosowaniu jednego inhibitora IL-17 można uzyskać efekt terapeutyczny po zastosowaniu innego inhibitora IL-17.* Również dr n. med. Maciej Stajszczyk, Kierownik Oddziału Reumatologii i Chorób Autoimmunologicznych zwrócił uwagę na fakt, iż *wszystkie technologie lekowe*

stosowane obecnie w programie, w tym wnioskowana technologia, są uważane za porównywalne pod względem skuteczności i mogą być stosowane w każdej linii leczenia.

W świetle powyższych informacji można uznać, że opisane badania nie dostarczają dowodów na skuteczność i bezpieczeństwo IKS dla części wnioskowanej populacji.

- populacje pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią lub nietolerancją iTNF we włączonych badaniach dla IKS i SEK różniły się między sobą w liczbie wcześniej stosowanych iTNF. Do badania COAST-W włączano pacjentów po nieskuteczności lub nietolerancji 1 lub 2 iTNF (odsetek pacjentów po nieskuteczności lub nietolerancji 2 iTNF wyniósł w grupie IKS (dawka 80 mg co 4 tyg.) 38,6% oraz 40,4% w grupie PLC, natomiast do badań MEASURE 2 i MEASURE 4 dla komparatora (SEK) włączano jedynie pacjentów po nieskuteczności lub nietolerancji nie więcej niż 1 iTNF.
- populację włączoną do badania COAST-V w ok. 30% stanowili pacjenci rasy azjatyckiej oraz ok. 13% w badaniu COAST-W, natomiast w badaniach dla przyjętego komparatora (SEK) tj. MEASURE 2 pacjentów tych było ok. 8%, a do badania MEASURE 4 włączono 97% pacjentów rasy kaukaskiej.

4.1.4. Wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

O Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy (rozd. 9 AKL):

- z uwagi na brak dostępnych badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do niniejszej analizy w których przedstawiono by bezpośrednio porównawczą ocenę skuteczności i bezpieczeństwa IKS względem wskazanego komparatora, porównawcza ocena została przeprowadzona na podstawie porównania pośredniego. Należy mieć na uwadze, że porównanie pośrednie cechuje mniejsza wiarygodność, niż porównanie bezpośrednie, przez co wyniki tego porównania należy traktować z ostrożnością. Dodatkowo w ramach analizy przedstawiono wyniki 2 randomizowanych, podwójnie zaślepionych badań klinicznych COAST-V, COAST-W w których przeprowadzono porównawczą ocenę skuteczności i bezpieczeństwa IKS±BSC względem PLC±BSC (w badaniach opisywano grupę kontrolną jako PLC (placebo), ale w obu grupach chorzy mogli stosować w czasie trwania badań leczenie wspomagające. W badaniach porównawczą ocenę wykonano więc dla IKS±BSC vs PLC±BSC);
- przedstawione w raporcie wyniki porównania pośredniego w podziale na chorych stosujących uprzednio lub nie bLMPCh są ograniczone z uwagi na niewielką liczbę danych w badaniach dla SEK przedstawionych w podgrupach chorych wyodrębnionych w zależności od uprzedniej terapii anti-TNF wyodrębnionych dla punktów końcowych spójnych z punktami analizowanymi w badaniach dla IKS.

Zgodnie z treścią Programu lekowego B.36 adekwatna odpowiedź na leczenie po 3 miesiącach (± 1 miesiąc) terapii definiowana jest jako 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. Wykonanie porównania pośredniego w populacjach chorych wyodrębnionych w zależności od uprzedniej terapii bLMPCh było możliwe tylko dla średniej zmiany wyniku BASDAI względem wartości początkowych (dodatkowo przedstawiono wyniki dla odpowiedzi ASAS40 i ASAS20 oraz zmiany wyników kwestionariusza SF-36 PCS względem wartości początkowych).

Dlatego też aby umożliwić porównawczą ocenę skuteczności IKS względem SEK w odniesieniu do punktu końcowego odpowiedź BASDAI50 oraz ocenę bezpieczeństwa IKS względem SEK zdecydowano o przedstawieniu w ramach porównania pośredniego wyników dla ogólnej populacji chorych stosujących IKS (tj. chorych uprzednio stosujących i niestosujących bLMPCh) na podstawie meta-analizy wyników z 2 badań klinicznych dla IKS (COAST-V i COAST-W) oraz danych dla ogólnej populacji chorych stosujących SEK (bez względu na zastosowanie anti-TNF w wywiadzie) na podstawie wyników dla populacji ogólnej z badań MEASURE 2 i MEASURE 4. Wyniki te należy jednak rozpatrywać z ostrożnością gdyż porównanie to obarczone jest ograniczeniami. Dane te przedstawiono gdyż stanowią one najlepsze dostępne źródło danych dotyczących porównawczej oceny IKS vs SEK;

Komentarz AOTMiT: zaznaczyć należy, że w ramach porównania skuteczności IKS względem SEK w odniesieniu do punktu końcowego odpowiedź BASDAI50 wnioskodawca wykorzystał dane dla ogólnej populacji chorych stosujących SEK jedynie na podstawie wyników badania MEASURE 2, prawdopodobnie ze względu na brak danych dla tego punktu końcowego z badania MEASURE 4.

- okres obserwacji dla którego analizowane były dane w ramach porównania pośredniego jest dosyć krótki (16 tyg.). Wybrany okres obserwacji odpowiada czasowi określonemu w ChPL dla IKS i SEK po którym

w przypadku braku odpowiedzi na leczenie należy rozważyć przerwanie terapii. Należy także zauważyć iż w badaniach choroby z grupy PLC mogli po określonym czasie rozpocząć terapię aktywną interwencją.

Dodatkowe ograniczenia i komentarz AOTMiT:

- brak porównania skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii ze wszystkimi możliwymi do zastosowania we wnioskowanym wskazaniu technologiami opcjonalnymi refundowanymi aktualnie w ramach PL B.36, tj. z inhibitorami TNF (adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliksymab). Podkreślić należy, iż w ramach obowiązującego programu lekowego B.36 zastosowanie poszczególnych leków, w tym sekukinumabu i inhibitorów TNF nie jest ograniczone do konkretnych linii leczenia. Obszerniejszy komentarz dot. wyboru komparatora przedstawiono w rozdz. 3.6. AWA;
- brak długoterminowych danych dla porównania skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii z SEK. Wnioskodawca przedstawił jedynie wyniki skuteczności i bezpieczeństwa leczenia IKS±BSC po 52 tyg. terapii z badań COAST-V oraz COAST-W;
- brak porównania skuteczności wnioskowanej technologii z SEK w odniesieniu do punktu końcowego dotyczącego odsetka pacjentów z uzyskaną minimalną istotną klinicznie poprawą w skali ASDAS (zmiana $\geq 1,1$ od wartości początkowych). Podkreślić należy, że zgodnie z treścią programu lekowego B.36 adekwatna odpowiedź na leczenie po 3 miesiącach (± 1 miesiąc) terapii definiowana jest jako m.in. zmniejszenie wartości ASDAS o 50% lub $\geq 1,1$ jednostki w stosunku do wartości sprzed leczenia.. Również w opinii, ankietowanych przez Agencję ekspertów klinicznych, poprawa w zakresie wartości ASDAS uznawana jest za jeden z istotnych klinicznie punktów końcowych.

Wnioskodawca w odpowiedzi na pismo nr OT.4231.37.2021.AKI.2 w sprawie niespełnienia wymagań minimalnych wskazał, że *dane dla punktów końcowych dot. poprawy wyniku ASDAS, w populacji chorych wyodrębnionych w zależności od uprzedniej terapii biologicznej, były niedostępne w przypadku włączonych publikacji zawierających wyniki dla porównania SEK vs PLC. Wykorzystywanie danych dla populacji ogólnej dla tych punktów końcowych z badań dla SEK byłoby nieprawidłowe. W związku z tym wykonanie porównania pośredniego dla poprawy wyniku w skali ASDAS nie było możliwe.*

Zwrócić należy uwagę, że wnioskodawca dokonał jednak porównania pośredniego dla punktu końcowego dot. odpowiedź BASDAI50 oraz oceny bezpieczeństwa IKS względem SEK dla ogólnej populacji chorych.

- zgodnie z kryteriami PICO w ramach przeglądu wnioskodawcy włączano publikacje pełnotekstowe. W przypadku sekukinumabu zdecydowano jednak o włączeniu do analizy danych dotyczących częstości występowania wyniku BASDAI50 na podstawie badania MEASURE 2 z abstraktu konferencyjnego Braun 2015. Ze względu na brak we włączonych do raportu publikacjach pełnotekstowych danych dotyczących tego punktu końcowego, co stanowi niezgodność z przyjętymi przez wnioskodawcę kryteriami PICO. Zaznaczyć ponadto należy, że w opinii analityków agencji ograniczenie wyszukiwania jedynie do publikacji pełnotekstowych mogło przyczynić się do pominięcia dodatkowych wyników z badań włączonych do analizy opublikowanych jedynie w formie abstraktów konferencyjnych, m.in. długoterminowych wyników skuteczności bezpieczeństwa.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

W związku z brakiem badań bezpośrednio porównujących IKS z SEK, wnioskodawca przeprowadził porównanie pośrednie metodą Buchera poprzez placebo.

W poniższych podrozdziałach przedstawiono wyniki porównania pośredniego dla 16 tyg. leczenia IKS (dawka 80 mg co 4 tyg.) vs. SEK (dawka 150 mg co 4 tyg.) oraz wyniki długookresowe (52 tyg. leczenia) dot. skuteczności i bezpieczeństwa IKS (dawka 80 mg co 4 tyg.) na podstawie badań COAST-V i COAST-W dla istotnych klinicznie punktów końcowych, zgodnie z wytycznymi EMA 2018 dla oceny spondyloartropatii osiowej oraz opiniami ankietowanych przez agencję ekspertów klinicznych.

Wyniki porównania pośredniego przedstawiono odrębnie w populacji chorych dotychczas nieleczonych lekami biologicznymi oraz chorych z nieadekwatną odpowiedzią lub nietolerancją iTNF. Dla punktów końcowych dot. odpowiedzi BASDAI50 oraz oceny bezpieczeństwa w ramach porównania pośredniego przedstawiono wyniki dla ogólnej populacji chorych. Grupę kontrolną w badaniach włączonych do porównania pośredniego opisano jako PLC (placebo), ale pacjenci mogli stosować w czasie trwania badań leczenie wspomagające zarówno w grupie badanej jak i kontrolnej. W badaniach porównawczą ocenę wykonano więc dla IKS±BSC vs PLC±BSC i SEK±BSC vs PLC±BSC. Wyniki istotne statystycznie (IS) zostały wyróżnione pogrubioną czcionką.

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Porównanie pośrednie: iksekizumab vs sekukinumab (IKS vs SEK)

Odpowiedź na leczenie zgodna z kryteriami ASAS

Wśród pacjentów niestosujący wcześniej leków biologicznych odpowiedź ASAS40 po 16 tyg. odnotowano odpowiednio u 48% po zastosowaniu terapii IKS (wyniki badania COAST-V) oraz u 41% po terapii SEK (wyniki metaanalizy danych z badań MEASURE 2 i MEASURE 4).

W grupie pacjentów po nieskuteczności lub nietolerancji iTNF odpowiedź ASAS40 po 16 tyg. odnotowano odpowiednio u 25% po zastosowaniu terapii IKS (wyniki badania COAST-W) oraz u 30,5% pacjentów stosujących SEK (wyniki metaanalizy danych z badań MEASURE 2 i MEASURE 4).

W ramach porównania pośredniego nie wykazano IS różnic między grupami stosującymi terapię IKS, a SEK zarówno wśród pacjentów niestosujący wcześniej leków biologicznych oraz tych po nieskuteczności lub nietolerancji iTNF dla częstości występowania odpowiedzi ASAS40 oraz ASAS20.

Szczegółowe dotyczące odpowiedzi zgodnej z kryteriami ASAS zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 15. Wyniki analizy skuteczności – odpowiedź ASAS20 i ASAS40 po 16 tyg. w populacji ITT

Punkt końcowy	Porównanie bezpośrednie						Porównanie pośrednie	
	IKS vs PLC			SEK vs PLC			IKS vs SEK	
	n/N (%)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	n/N (%)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)
Pacjenci niestosujący wcześniej leków biologicznych								
ASAS40	39/81 (48) vs 16/87 (18) ^A	4,12 (2,05; 8,26)	0,30 (0,16; 0,43)	53/129 (41) vs 33/128 (29) ^B	2,00 (1,18; 3,38)	0,15 (0,04; 0,27)	2,06 (0,86; 4,93)	0,15 (- 0,03; 0,33)
ASAS20	52/81 (64) vs 35/87 (40) ^A	2,66 (1,43; 4,97)	0,24 (0,09; 0,39)	81/129 (63) vs 55/128 (43) ^B	2,57 (0,85; 7,73)	0,23 (- 0,03; 0,49)	1,04 (0,29; 3,68)	0,01 (- 0,29; 0,31)
Pacjenci po nieskuteczności lub nietolerancji iTNF								
ASAS40	29/114 (25) vs 13/104 (16) ^C	2,39 (1,16; 4,90)	0,13 (0,03; 0,23)	18/59 (31) vs 8/63 (13) ^B	4,25 (0,39; 46,88)	0,18 (0,04; 0,32)	0,56 (0,05; 6,86)	-0,05 (- 0,22; 0,12)
ASAS20	55/114 (48,2) vs 31/104 (30) ^C	2,20 (1,26; 3,84)	0,18 (0,06; 0,31)	32/59 (54) vs 21/63 (33) ^B	2,42 (1,15; 5,08)	0,21 (0,04; 0,38)	0,91 (0,36; 2,30)	-0,03 (- 0,24; 0,18)

^A na podstawie badania COAST-V, publikacja van der Heijde 2018;

^B na podstawie publikacji Sieper 2017 i Kivitz 2018;

^C na podstawie badania COAST-W, publikacja Deodhar 2019;

Skróty: ASAS 20 - 20-procentowa poprawa wg Assessment of SpondyloArthritis international Society; ASAS 40 - 40-procentowa poprawa wg Assessment of SpondyloArthritis international Society; ASAS – odpowiedź wg Assessment of SpondyloArthritis international Society; ITT – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem; iTNF – inhibitor czynnika martwicy nowotworów, *ang. tumor necrosis factor*, IKS - iksekizumab; SEK – sekukinumab,

Odpowiedź na leczenie w skali BASDAI

Wśród pacjentów niestosujący wcześniej leków biologicznych po 16 tyg. terapii odnotowano zmniejszenie wyniku w skali BASDAI o -2,92 pkt w grupie stosującej IKS w badaniu COAST-V oraz odpowiednio o -2,6 i -2,54 pkt (dane nie są przedstawione w tabeli poniżej) po zastosowaniu terapii SEK w badaniach MEASURE 2 i MEASURE 4.

Natomiast w grupie pacjentów po nieskuteczności lub nietolerancji iTNF po 16 tyg. terapii odnotowano zmniejszenie wyniku w skali BASDAI o -2,2 pkt u pacjentów stosujących IKS w badaniu COAST-W oraz odpowiednio o -1,6 i -2,08 pkt (dane nie są przedstawione w tabeli poniżej) po u pacjentów stosujących SEK w badaniach MEASURE 2 i MEASURE 4.

W ramach porównania pośredniego nie wykazano IS różnic między grupami stosującymi terapię IKS, a SEK zarówno wśród pacjentów niestosujący wcześniej leków biologicznych oraz tych po nieskuteczności lub nietolerancji iTNF dla redukcji wyniku w skali BASDAI.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 16. Wyniki analizy skuteczności – zmiana wyniku w skali BASDAI względem wartości początkowych po 16 tyg.

Punkt końcowy	Porównanie bezpośrednie				Porównanie pośrednie
	IKS vs PLC		SEK vs PLC		IKS vs SEK
	LSM (SD)	MD (95% CI)	LSM (SD)	MD (95% CI)	MD (95% CI)
Zmiana BASDAI*	Pacjenci niestosujący wcześniej leków biologicznych				
	-2,92 (2,02) vs - 1,39 (2,02) ^A	-1,53 (-2,14, -0,92)	bd	-0,93 (-1,77; -0,09)^B	-0,60 (-1,64; 0,44)
	Pacjenci po nieskuteczności lub nietolerancji iTNF				
	-2,2 (0,2) vs - 0,9 (0,2) ^C	-1,2 (-1,8; -0,7)	bd	-0,76 (-1,55; 0,03) ^B	-0,44 (-1,40; 0,52)

^A na podstawie badania COAST-V, raport EMA 2020;

^B metaanaliza danych z badania MEASURE 2 i MEASURE 4, publikacje Sieper 2017 i Kivitz 2018;

^C na podstawie badania COAST-W, publikacja Deodhar 2019;

Skróty: BASDAI – odpowiedź wg *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*; ITT – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem; Obs. – okres obserwacji; iTNF – inhibitor czynnik martwicy nowotworów, *ang. tumor necrosis factor*; BSC - najlepsze leczenie wspomagające, *ang. best supportive care*; IKS - iksekizumab; SEK – sekukinumab, SD – obliczenia autorów AKL wnioskodawcy na podstawie podanych wartości SE, LSM - średnia najmniejszych kwadratów, *ang. least square mean difference*, MD (mean difference) – średnia ważona różnic,

Odsetek pacjentów z odpowiedzią BASDAI50 po 16 tyg. terapii oceniono na podstawie danych z badań COAST-V i COAST-W oraz z badania MEASURE 2 dla SEK w populacji ogólnej. Odsetek pacjentów z odpowiedzią BASDAI50 wyniósł odpowiednio 30,3% i 30,6% w grupie IKS i SEK. W ramach porównania pośredniego wykazano brak IS różnic między grupami IKS i SEK po 16 tyg. terapii.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności – odpowiedź BASDAI50 po 16 tyg. – populacja ogólna

Punkt końcowy	Porównanie bezpośrednie						Porównanie pośrednie	
	IKS vs PLC ^A			SEK vs PLC ^B			IKS vs SEK	
	n/N (%)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	n/N (%)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)
Odpowiedź BASDAI50 ^A	59/195 (30,3) vs 25/191 (13,1)	3,06 (1,81; 5,19)	0,18 (0,05; 0,30)	22/72 (30,6) vs 8/74 (10,8)	3,63 (1,49; 8,83)	0,20 (0,07; 0,33)	0,84 (0,30; 2,37)	-0,02 (- 0,20; 0,16)

^A metaanaliza danych z badań COAST-V i COAST-W, publikacje van der Heijde 2018 i raport EMA 2020, na podstawie obliczeń autorów AKL wnioskodawcy;

^B obliczenia autorów AKL wnioskodawcy na podstawie danych z abst. konferencyjnego Braun 2015;

^A wyjściowy wynik w skali BASDAI wyniósł w grupie stosującej IKS 6,8 pkt w badaniu COAST-V i 7,5 pkt w badaniu COAST-W natomiast w badaniu MEASURE 2 wyniósł 6,7 pkt.

Skróty: BASDAI50 – odpowiedź wg *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*, odzwierciedla poprawę wyniku o 50%, w stosunku do początkowej oceny w danym momencie leczenia.; IKS - iksekizumab; SEK - sekukinumab

Jakość życia według kwestionariusza SF-36 PCS

W populacji pacjentów niestosujący wcześniej leków biologicznych zmiana wyniku w kwestionariuszu SF-36 PCS wyniosła odpowiednio 7,7 pkt w grupie IKS w badaniu COAST-V oraz 2 i 6,74 pkt (dane nie są przedstawione w tabeli) w grupie SEK w badaniach MEASURE 2 i MEASURE 4.

W grupie pacjentów po nieskuteczności lub nietolerancji iTNF zmiana wyniku w kwestionariuszu SF-36 PCS wyniosła odpowiednio 6,6 pkt w grupie IKS w badaniu COAST-W oraz odpowiednio 4,5 i 5,21 pkt (dane nie są przedstawione w tabeli) w grupie SEK w badaniach MEASURE 2 i MEASURE 4.

Na podstawie wyników porównania pośredniego uzyskanych przez wnioskodawcę nie stwierdzono występowania istotnych statystycznie różnic pomiędzy IKS vs SEK zarówno wśród pacjentów niestosujący wcześniej leków biologicznych oraz tych po nieskuteczności lub nietolerancji iTNF w zakresie zmiany wyniku kwestionariusza SF-36 PCS względem wartości początkowych po 16 tygodniach terapii.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 18. Wyniki analizy skuteczności – zmiana wyniku kwestionariusza SF-36 PCS po 16 tyg. względem wartości początkowych

Punkt końcowy	Porównanie bezpośrednie				Porównanie pośrednie
	IKS vs PLC		SEK vs PLC		IKS vs SEK
	LSM (SD)	MD (95% CI)	LSM (SD)	MD (95% CI)	MD (95% CI)
Zmiana SF-36 PCS [#]	Pacjenci niestosujący wcześniej leków biologicznych				
	7,70 (7,02) ^A vs 3,64 (7,00) ^B	4,05 (1,94; 6,16)^A	bd.	2,89 (-0,05; 5,82) ^{^^}	1,16 (-2,45; 4,77)
	Pacjenci po nieskuteczności lub nietolerancji iTNF				
	6,6 (8,54) ^C vs 1,4 (8,16) ^D	5,2 (3; 7,4)^{^^}	bd.	2,79 (0,39; 5,18)	2,41 (-0,84; 5,66)

^A na podstawie danych z badania COAST-V, publikacja van der Heijde 2018;

^{^^} na podstawie danych z badania COAST-W, publikacja Deodhar 2019;

^{^^^} na podstawie obliczeń autorów AKL wnioskodawcy, metaanaliza danych z badań MEASURE 2 i MEASURE 4, publikacje Sieper 2017 i Kivitz 2018;

^A w publikacji Kiltz 2020 podano wartość 7,2 (dane dla norm populacji USA z 1998 roku);

^B w publikacji Kiltz 2020 podano wartość 3,4 (dane dla norm populacji USA z 1998 roku);

^C w publikacji Kiltz 2020 podano wartość 6,7 (dane dla norm populacji USA z 1998 roku);

^D w publikacji Kiltz 2020 podano wartość 1,4 (dane dla norm populacji USA z 1998 roku);

[#] dane SF-36 dot. komponentu fizycznego (PCS, ang. physical component summary) są przedstawiane jako T-score, w oparciu o ogólne normy populacji USA z 2009 roku

Skróty: SF-36 PCS - kwestionariusz przeznaczony do subiektywnej oceny stanu zdrowia, komponent fizyczny, iTNF – inhibitor czynnika martwicy nowotworów, ang. *tumor necrosis factor*; IKS - iksekizumab; SEK – sekukinumab, LSM – średnia najmniejszych kwadratów, SD – obliczenia analityków Agencji na podstawie podanych wartości SE, MD – średnia ważona różnic

Ocena długookresowa skuteczności iksekizumabu – 52 tyg. (Dougados 2020, Dougados 2020a)

Po 52 tyg. leczenia IKS (dawka 80 mg co 4 tyg.) wśród pacjentów niestosujących wcześniej leków biologicznych odsetki badanych (w zależności od metody analizy i raportowania), którzy osiągnęli:

- odpowiedź ASAS20 wyniosły od 65,4% do 73,6%;
- odpowiedź ASAS40 wyniosły od 53,1 do 59,7%;
- odpowiedź BASDAI 50 wynosiły od 53,1% do 57,9%;
- nieaktywną chorobą wg ASDAS (wynik <1,3 pkt) wyniosły od 22,2 do 25%;
- klinicznie istotną poprawę ASDAS ($\geq 1,1$ zmiana od wartości początkowych) wyniosły od 63% do 70,8%.

Natomiast wśród pacjentów po nieskuteczności lub nietolerancji iTNF odsetki te (w zależności od metody analizy i raportowania), wyniosły:

- od 52,6% do 68,2% z odpowiedzią ASAS20;
- od 34,2% do 44,3% z odpowiedzią ASAS40;
- od 27,2 do 35,2% z odpowiedzią BASDAI50;
- od 8,8% do 11,8 z nieaktywną chorobą wg ASDAS (wynik <1,3 pkt);
- od 46,5% do 62,4% z klinicznie istotną poprawę ASDAS ($\geq 1,1$ zmiana od wartości początkowych).

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 19. Wyniki długookresowe skuteczności IKS (dawka 80 mg co 4 tyg.) – badania COAST-V i COAST-W (publikacje: Dougados 2020, Dougados 2020a)

Punkt końcowy	Czas obserwacji	Populacja	IKS±BSC	
			Pacjenci niestosujący wcześniej leków biologicznych	Pacjenci po nieskuteczności lub nietolerancji iTNF
			n/N (%)	n/N (%)
ASAS20	52 tyg.	Ogólna	53/81 (65,4)	60/114 (52,6)
		ITT	53/72 (73,6)	60/88 (68,2)
		ITT – mNRI [^]	56/81 (69,1)	65/114 (57)
ASAS40		Ogólna	43/81 (53,1)	39/114 (34,2)
		ITT	43/72 (59,7)	39/88 (44,3)
		ITT – mNRI [^]	45/81 (55,6)	43/114 (37,7)
BASDAI50		Ogólna	43/81 (53,1)	31/114 (27,2)
		ITT	43/72 (59,7)	31/88 (35,2)
		ITT – mNRI [^]	45/81 (55,6)	35/114 (30,7)
Nieaktywna choroba wg ASDAS (<1,3 pkt)	Ogólna	18/81 (22,2)	10/114 (8,8)	
	ITT	18/72 (25,0)	10/85 (11,8)	
	ITT – mNRI [^]	18/81 (22,2)	10/114 (8,8)	
Istotna klinicznie poprawa ASDAS (≥1,1 od wartości początkowych)	Ogólna	51/81 (63,0)	53/114 (46,5)	
	ITT	51/72 (70,8)	53/85 (62,4)	
	ITT – mNRI [^]	53/81 (65,4)	60/114 (52,6)	

[^] brakujące dane dotyczące chorych, którzy przegrali leczenie z powodu braku skuteczności lub zdarzeń niepożądanych, traktowano jako brak odpowiedzi. Brakujące dane z jakiegokolwiek innego powodu zostały najpierw przypisane przy użyciu imputacji wielokrotnej dla zmiennych składowych ciągłych. Zmienne kategoryjne zostały następnie wyprowadzone na podstawie imputowanego zbioru danych

Skróty: ASAS 20 – 20-procentowa poprawa wg *Assessment of SpondyloArthritis international Society*; ASAS 40 – 40-procentowa poprawa wg *Assessment of SpondyloArthritis international Society* BASDAI 50 – 50-procentowa poprawa wg *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*, ASDAS – skala służąca do pomiaru aktywności choroby, *ang. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*, ITT - populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem, *ang. intention-to-treat*, IKS - ksekizumab; SEK – sekukinumab

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Porównanie pośrednie: iksekizumab vs sekukinumab (IKS vs SEK) – populacja ogólna

W badanych nie odnotowano żadnego zgonu w trakcie 16 tyg. terapii IKS i SEK. Tym samym wyniki porównania pośredniego dla częstości występowania zgonu wskazują na brak IS różnic między grupami.

Poważne zdarzenia niepożądane (SAEs) ogółem odnotowano po 16 tyg. terapii u 2,6% pacjentów stosujących IKS oraz u 3,2% przyjmujących SEK. Częstość występowania AEs ogółem oraz prowadzących do przerwania leczenia w grupie IKS w przypadku danych przedstawionych w głównych publikacjach do badań COAST-V i COAST-W wyniosła odpowiednio 55% i 5%. W grupie SEK częstość występowania AEs ogółem oraz prowadzących do przerwania leczenia wyniosła odpowiednio 63% i 3%.

Wynik porównania pośredniego wnioskodawcy wskazują na brak IS różnic między terapią IKS a SEK w odniesieniu do częstości występowania zgonu, AEs ogółem oraz prowadzących do przerwania leczenia po 16 tyg. terapii.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 20. Wyniki analizy bezpieczeństwa po 16 tyg. terapii IKS vs SEK – populacja ogólna

Punkty końcowy	Porównanie bezpośrednie						Porównanie pośrednie	
	IKS vs PLC*			SEK vs PLC**			IKS vs SEK	
	n/N (%)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	n/N (%)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)
Zgony	0/195 (0) vs 0/190 (0)	-	0,00 (-0,01; 0,01)	0/188 (0) vs 0/191 (0)	-	0,00 (- 0,01; 0,01)	-	0,00 (- 0,01; 0,01)
SAE ^A	5/195 (2,6) vs 5/190 (2,6)	0,94 (0,28; 3,10)	-0,0007 (-0,04; 0,03)	6/188 (3,2) vs 7/191 (3,7)	0,87 (0,29; 2,64)	-0,002 (- 0,04; 0,03)	1,08 (0,21; 5,53)	0,001 (- 0,05; 0,05)
AEs ogółem	107/195 (55) vs 85/190 (45)	1,48 (0,99; 2,22)	0,10 (-0,00; 0,19)	119/188 (63) vs 111/191 (58)	1,25 (0,82; 1,88)	0,05 (- 0,05; 0,15)	1,18 (0,66; 2,11)	0,05 (- 0,09; 0,19)
AEs ogółem ^A	110/195 (56) [^] vs 86/190 (45) [^]	1,54 (1,03; 2,32)[^]	0,11 (0,01; 0,20)[^]				1,23 (0,69; 2,20) [^]	0,06 (- 0,08; 0,20)
AEs prowadzące do przerwania leczenia	10/195 (5) vs 2/190 (1)	4,90 (1,05; 22,93)	0,03 (-0,08; 0,14)	6/188 (3) vs 5/191 (3)	1,24 (0,37; 4,20)	0,01 (- 0,03; 0,04)	3,95 (0,56; 8,13)	0,02 (- 0,10; 0,14)

*na podstawie obliczeń autorów AKL wnioskodawcy, metaanaliza danych z badań COAST-V (van der Heijde 2018) i COAST-W (Deodhar 2019);

** na podstawie obliczeń autorów AKL wnioskodawcy, metaanaliza danych z badań MEASURE 2 (Baeten 2015) i MEASURE 4 (Kivitz 2018);

[^] na podstawie danych z badań COAST-W i COAST-V przedstawionych w dokumencie EMA 2020;

^A w publikacjach: Deodhar 2019, van der Heijde 2018, Baeten 2015 i Kivitz 2018 określono dane przedstawione w tym wierszu jako Serious Adverse Events (poważne/ciężkie zdarzenia niepożądane).

Skróty: AEs – zdarzenia niepożądane; IKS - ksekizumab; SEK – sekukinumab

Ocena długookresowa skuteczności iksekizumabu – 52 tyg.

Wśród pacjentów z badań COAST-V i COAST-W, którzy stosowali IKS w dawce 80 mg co 4 tyg. przez 52 tyg., a także pacjentów z ramion ADA i PLC, którzy przeszli w 16 tyg. terapii do grupy IKS (dawka 80 mg co 4 tyg.) nie odnotowano żadnego zgonu. Poważne zdarzenia niepożądane (SAEs) odnotowano u 5,2% pacjentów.

Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAEs) ogółem odnotowano u 71,6% chorych, w większość były łagodnego lub umiarkowanego stopnia nasilenia. U 5,5% chorych TEAEs miały ciężki stopień nasilenia. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia wystąpiły u 5,2%. Najczęściej występującymi TEAEs były: zakażenie górnych dróg oddechowych, reakcja w miejscu wstrzyknięcia oraz zapalenie błony śluzowej nosa i gardła.

Tabela 21. Wyniki długookresowe (52 tyg.) bezpieczeństwa IKS (dawka 80 mg co 4 tyg.) – badania COAST-V i COAST-W (publikacja Dougados 2020, Dougados 2020a)

Punkt końcowy		IKS±BSC		
		Pacjenci niestosujący wcześniej leków biologicznych ^A	Pacjenci po nieskuteczności lub nietolerancji iTNF ^A	Populacja ogółem ^A
		n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Zgony		0/78 (0)	0/98 (0)	0/327 (0)
SAE*		4/78 (5,1)	2/98 (2,0)	17/327 (5,2)
TEAEs ogółem, w tym		50/78 (64,1)	69/98 (70,4)	234/327 (71,6)
łagodne		34/78 (43,6)	30/98 (3,6)	115/327 (35,2)
umiarkowane		13/78 (16,7)	33/98 (33,7)	101/327 (30,9)
ciężkie		3/78 (3,8)	6/98 (6,1)	18/327 (5,5)
TEAEs**	zapalenie błony śluzowej nosa i gardła	8/78 (10,3)	3/98 (3,1)	37/327 (14,3)
	zakażenie górnych dróg oddechowych	4/78 (5,1)	4/98 (4,1)	29/327 (8,9)
	reakcja w miejscu podania	3/78 (3,8)	2/98 (2,0)	13/327 (4)
AEs prowadzące do przerwania leczenia		1/78 (1,3)	4/98 (4,1)	17/327 (5,2)
AEs**	zakażenia ogółem	25/78 (32,1)	29/98 (29,6)	134/327 (41,0)
	reakcja w miejscu wstrzyknięcia	5/78 (6,4)	3/98 (3,1)	30/327 (9,2)
	reakcja alergiczna, nadwrażliwość	4/78 (5,1)	6/98 (6,1)	20/327 (6,1)

^A dotyczy okresu obserwacji od 16 do 52 tyg.;

* w publikacji Dougados 2020 określono dane przedstawione w tym wierszu jako Serious Adverse Events (poważne zdarzenia niepożądane);

** przedstawiono AEs specjalnego zainteresowania, najczęściej występujące (u powyżej 5% pacjentów w którejkolwiek populacji);

^A uwzględniono pacjentów z badań COAST-V i COAST-W, którzy stosowali IKS w dawce 80 mg co 4 tyg. do 52 tyg. terapii oraz pacjentów, którzy z ramion PLC i ADA przeszli w 16 tyg. terapii do grupy IKS w dawce 80 mg co 4 tyg., dane przedstawione w publikacji Dougados 2020, nieprzedstawione w AKL wnioskodawcy

Skróty: TEAE – *ang. treatment emergent adverse event*, zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia; SAE – *ang. Serious Adverse Events*, poważne zdarzenia niepożądane; AEs – zdarzenia niepożądane; IKS – ksekizumab; SEK – sekukinumab

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

W opinii analityków Agencji przyjęty przez wnioskodawcę komparator, nie wyczerpuje alternatywnych opcji leczenia we wnioskowanym wskazaniu. W niniejszym rozdziale przedstawiono dodatkowo porównanie IKS vs ADA na podstawie badania COAST-V. Podkreślić należy, iż w badaniu analizowano jedynie pacjentów z ZZSK nieleczonych dotychczas inhibitorami TNF (u chorych występowała niewystarczająca odpowiedź na leczenie ≥ 2 NLPZ).

Wyniki porównania wykazały brak IS różnic między grupami IKS vs ADA po 16 tyg. terapii w zakresie częstości występowania odpowiedzi ASAS20, ASAS40, BASDAI50 oraz szansy uzyskania u pacjentów nieaktywnej choroby wg ASDAS (<1,3 pkt).

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 22. Wyniki skuteczności po 16 tyg. – terapia IKS (dawka 80 mg co 4 tyg.) vs ADA (dawka 40 mg co 2 tyg.) – badanie COAST-V (publikacja: van der Heijde 2018)

Punkt końcowy	IKS N=81	ADA N=90	IKA vs ADA
	n/N (%)	n/N (%)	OR (95% CI)
ASAS20	52 (64)	53 (59)	1,25 (0,67; 2,32)
ASAS40	39 (48)	32 (36)	1,68 (0,91; 3,11)
BASDAI50	34 (42)	29 (32)	1,52 (0,81; 2,84)
Nieaktywna choroba wg ASDAS (<1,3 pkt)	13 (16)	14 (16)	1,04 (0,46; 2,36)

Skróty: ASAS 20 – 20-procentowa poprawa wg *Assessment of SpondyloArthritis international Society*; ASAS 40 – 40-procentowa poprawa wg *Assessment of SpondyloArthritis international Society* BASDAI 50 – 50-procentowa poprawa wg *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*, ASDAS – skala służąca do pomiaru aktywności choroby, ang. *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*, IKS - iksekizumab; ADA – adalimumab

Wyniki porównania wykazały również brak IS różnic między grupami IKS vs ADA po 16 tyg. terapii w częstości występowania zgonu, SAEs, TEAEs ogółem i ze względu na stopień nasilenia oraz AEs prowadzących do przerwania leczenia. Najczęściej występującymi (u >10% pacjentów) AEs w grupie IKS były infekcje ogółem, a w grupie ADA neutropenia oraz infekcje ogółem. Wyniki porównania wykazały IS niższą szansę wystąpienia neuropenii w grupie IKS niż ADA.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 23. Wyniki bezpieczeństwa po 16 tyg. - terapia IKS (dawka 80 mg co 4 tyg.) vs ADA (dawka 40 mg co 2 tyg.) – badanie COAST-V (publikacja: van der Heijde 2018)

Punkt końcowy	IKS N=81	ADA N=90	IKA vs ADA	
	n (%)	n/ (%)	OR (95% CI)	
Zgony	0	0	-	
SAE*	1 (1)	3 (3)	0,36 (0,04; 3,56)	
TEAEs ogółem, w tym	34 (42)	44 (49)	0,76 (0,41; 1,38)	
łagodne	22 (27)	28 (31)	0,83 (0,43; 1,60)	
umiarkowane	12 (15)	14 (16)	0,94 (0,41; 2,18)	
ciężkie	0	2 (2)	0,22 (0,01; 4,59)	
AEs prowadzące do przerwania leczenia	0	1 (1)	0,37 (0,01; 9,11)	
AEs**	zakażenia ogółem	16 (20)	19 (21)	0,92 (0,44; 1,94)
	Neutropenia stopnia 1.	6 (8)	18 (20)	0,32 (0,12; 0,85)

** przedstawiono AEs specjalnego zainteresowania, najczęściej występujące (u powyżej 10% pacjentów w którejkolwiek populacji);

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

Wybrane informacje na podstawie ChPL Taltz

Do bardzo często występujących działań niepożądanych ($\geq 1/10$) należą: odczyny w miejscu wstrzyknięcia oraz infekcje górnych dróg oddechowych (najczęściej nieżyt błony śluzowej nosa i gardła).

Do często występujących działań niepożądanych (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$) produktu Taltz należą: zakażenia grzybicze, zakażenie wirusem opryszczki pospolitej (śluzówkowo-skórne), ból jamy ustnej i gardła oraz nudności.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:

- zakażenia: leczenie produktem Taltz wiąże się ze zwiększeniem częstości występowania takich zakażeń, jak infekcje górnych dróg oddechowych, kandydoza jamy ustnej, zapalenie spojówek i zakażenia grzybicze;
- nadwrażliwość: zgłaszano występowanie ciężkich reakcji nadwrażliwości, w tym przypadki wstrząsu anafilaktycznego, obrzęku naczynioruchowego, pokrzywki i rzadko późnych (10-14 dni po wstrzyknięciu) ciężkich reakcji nadwrażliwości, w tym uogólnionej pokrzywki, duszności i wysokiego miana przeciwciał;
- nieswoiste zapalenie jelit (w tym choroba Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejące zapalenie jelita grubego): zgłaszano przypadki wystąpienia nowo rozpoznanego lub zaostrzenia już istniejącego nieswoistego zapalenia jelit podczas stosowania iksekizumabu. Nie zaleca się stosowania iksekizumabu u pacjentów z nieswoistym zapaleniem jelit;
- szczepienia: produktu leczniczego Taltz nie należy stosować jednocześnie ze szczepionkami zawierającymi żywe drobnoustroje.

EMA FDA URPL

Na stronach EMA, FDA, URPL nie odnaleziono dodatkowych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku Taltz, które nie znajdują się w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

4.3. Komentarz Agencji

Celem przedmiotowej analizy była ocena efektywności klinicznej produktu leczniczego Taltz (iksekizumab) w ramach proponowanego programu lekowego B.36 „Leczenie aktywnej postaci zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M45)”.

Wnioskodawca jako komparator dla iksekizumabu obrał sekukinumab. W ramach przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących iksekizumab z sekukinumabem. W związku z tym w AKL przedstawiono wyniki porównania pośredniego metodą Buchera, przez placebo, do którego włączono 4 randomizowane badania kliniczne: 2 dla wnioskowanej technologii COAST-V i COAST-W oraz 2 dla przyjętego komparatora MEASURE 2 i MEASURE 4.

Należy wziąć pod uwagę, iż wyniki analiz pośrednich charakteryzują się większą niepewnością niż wyniki badań bezpośrednio porównujących. Ponadto populacja włączona do ww. badań różni się od populacji określonej w kryteriach włączenia do analizy (m.in. w zakresie wcześniejszego przyjmowania leków biologicznych innych niż iTNF). Jednym z kryteriów wykluczenia z ww. badań jest stosowanie terapii biologicznej innej niż iTNF, natomiast treść wnioskowanego programu dopuszcza stosowanie inhibitora IL-17 przed innym IL-17. Oznacza to, że w programie lekowym możliwe będzie podanie IKS po SEK, przeciwnie niż we włączonych badaniach.

Wyniki porównania pośredniego iksekizumabu i sekukinumabu wskazują na porównywalną skuteczność po 16 tyg. terapii w zakresie punktów końcowych dot.: częstości występowania odpowiedzi ASAS20, ASAS40 i BASDAI50, a także zmiany wyniku w skali BASDAI oraz jakości życia mierzonej kwestionariuszem SF-36 PCS. Wykazano również brak IS różnic między grupami IKS vs SEK w populacji ogółem w częstości występowania AEs ogółem oraz prowadzących do przerwania leczenia. W badanych nie odnotowano żadnego zgonu w trakcie 16 tyg. terapii w ramionach IKS (dawka 80 mg co 4 tyg.), SEK (150 mg co 4 tyg.) i PLC.

W opinii analityków Agencji przyjęty przez wnioskodawcę komparator, nie wyczerpuje alternatywnych opcji leczenia we wnioskowanym wskazaniu. Biorąc pod uwagę fakt, iż w badaniu COAST-V, w jednym z ramion pacjentów stosowali adalimumab w dawce 40 mg co 2 tyg., który należy do grupy iTNF i aktualnie stosowany jest u pacjentów we wnioskowanym wskazaniu, przedstawiono porównanie IKS (dawka 8 mg co 4 tyg.) vs ADA (40 mg co 2 tyg.). Podkreślić należy, iż w badaniu analizowano jedynie pacjentów z ZZSK nieleczonych dotychczas inhibitorami TNF (u chorych występowała niewystarczająca odpowiedź na leczenie ≥ 2 NLPZ). Wyniki porównania IKS vs ADA, wykazały brak IS różnic między grupami po 16 tyg. terapii w zakresie częstości występowania odpowiedzi ASAS20, ASAS40, BASDAI50 oraz szansy uzyskania u pacjentów nieaktywnej choroby wg ASDAS (<1,3 pkt). Wykazano również brak IS różnic między grupami IKS vs ADA po 16 tyg. terapii w częstości występowania zgonu, SAEs, TEAEs ogółem oraz ze względu na stopień nasilenia oraz AEs prowadzących do przerwania leczenia. Najczęściej występującymi (u >10% pacjentów) AEs w grupie IKS były infekcje ogółem, a w grupie ADA neutropenia oraz infekcje ogółem. Wyniki porównania wykazały IS niższą szansę wystąpienia neuropatii w grupie IKS niż ADA.

Wnioskodawca przedstawił również długookresowe wyniki dot. skuteczności IKS na podstawie danych z fazy otwartej badań COAST-V i COAST-W. Po 52 tyg. leczenia IKS (dawka 80 mg co 4 tyg.) wśród pacjentów niestosujących wcześniej leków biologicznych oraz po nieskuteczności lub nietolerancji iTNF odpowiedź ASAS20 odnotowano odpowiednio u ok. 65,4% i 52,6%, odpowiedź ASAS40 u ok. 53,1% i 34,2%, odpowiedź BASDAI50 u ok. 53,1% i 27,2%. Ponadto odsetek pacjentów z nieaktywną chorobą wg ASDAS (wynik <1,3 pkt) wyniósł ok. 22,2% i 8,8%, a odsetek z istotną klinicznie poprawą ASDAS ($\geq 1,1$ zmiana od wartości początkowych) wyniósł odpowiednio ok. 63% i 46,5%. Po 52 tyg. leczenia IKS nie odnotowano żadnego zgonu. Poważne zdarzenia niepożądane odnotowano u 5,2% pacjentów. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAEs) ogółem odnotowano u 71,6% chorych, w większość były łagodnego lub umiarkowanego stopnia nasilenia.

Wnioskodawca włączył również 6 przeglądów systematycznych w tym 2 z metaanalizą sieciową: Lee 2020, której celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa SEK vs IKS u chorych z aktywnym ZZSK oraz Deodhar 2020, której celem było przeprowadzenie porównania wszystkich obecnie stosowanych i badanych terapii biologicznych w leczeniu aktywnego zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, na podstawie dostępnych danych z badań RCT II/III fazy.

Poniżej przedstawiono wyniki metaanalizy sieciowej Deodhar 2020 dla porównania wnioskowanej technologii IKS (dawka 80 mg co 4 tyg.) względem aktualnie refundowanych technologii lekowych w programie B.36. stosowanych w dawkowaniu zgodnym z ChPL. Metaanaliza wykazała brak IS różnic między analizowanymi terapiami w zakresie uzyskania odpowiedzi ASAS20, zmiany BASFI oraz CRP względem wartości wyjściowych, po 12-16 tyg. terapii.

Wnioski autorów włączonych do AKL wnioskodawcy opracowań wtórnych są zbliżone lub spójne z wnioskami analityków uzyskanymi w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego.

Tabela 24. Wyniki metaanalizy sieciowej Deodhar 2020 – okres obserwacji 12-16 tyg.

Porównanie	ASAS20 OR (95% CI)	BASFI MD (95% CI)	CRP MD (95% CI)
ETN (50 mg 1 w tyg.) vs IKS	1,97 (0,82; 4,53)	bd.	bd.
INF (5 mg/kg mc.) vs IKS	1,74 (0,78; 3,94)	-0,59 (-2,05; 0,82)	-0,51 (-1,86; 0,83)
CER (400 mg co 4 tyg.) vs IKS	1,31 (0,49; 3,4)	-0,09 (-1,81; 1,67)	bd.
ADA (40 mg co 2 tyg.) vs IKS	1,19 (0,63; 2,02)	-0,05 (-1,16; 1,03)	-0,09 (-1,02; 0,79)
GOL (50 mg co 4 tyg.) vs IKS	1,1 (0,52; 2,32)	-0,26 (-1,61; 1,13)	-0,54 (-1,86; 0,81)
SEK (150 mg s.c. co 4 tyg.) vs IKS	1,05 (0,48; 2,17)	-0,3 (-1,97; 1,43)	-0,82 (-2,06; 0,36)

Skróty: ETN- etenercept, INF – infliksimab, CER - certolizumab pegol, ADA – adalimumab, GOL – golimumab, SEK – sekukinumab, IKS – ksekizumab, ASAS20 - 20-procentowa poprawa wg Assessment of SpondyloArthritis international Society., BASFI – skala służąca do oceny funkcjonowania, sprawności fizycznej, *ang. the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*, CRP - białko C-reaktywne, *ang. C-reactive protein*

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Określenie opłacalności stosowania w Polsce leku Taltz (iksekizumab) w leczeniu dorosłych chorych z zeszytniającym zapaleniem stawów kręgosłupa.

Technika analityczna

Analizę ekonomiczną przeprowadzono techniką minimalizacji kosztów (CMA).

Porównywane interwencje

Iksekizumab (IKS) porównano z sekukinumabem (SEK).

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (pacjent). W niniejszej analizie związku z faktem, że wyniki w perspektywie wspólnej są tożsame z wynikami w perspektywie płatnika.

Horyzont czasowy

Przyjęto 18-miesięczny horyzont czasowy. W analizie wrażliwości testowano uwzględnienie 1-letniego i 2-letniego horyzontu czasowego.

Dyskontowanie

5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych.

Model

Na potrzeby analizy skonstruowano model Markowa, w którym macierz prawdopodobieństw przejścia między poszczególnymi stanami zdrowia zależy od czasu jaki minął od rozpoczęcia leczenia chorego. Długość cyklu wynosi 3 miesiące. Nie uwzględniono korekty połowy cyklu, ponieważ w pierwszych cyklach modelu chory może skończyć bądź zmieniać terapię jedynie pomiędzy kolejnymi cyklami (a nie w środku cyklu).

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Prawdopodobieństwo adekwatnej odpowiedzi na leczenie biologiczne jest inne w populacji chorych niestosującej uprzednio leków biologicznych i w populacji stosującej uprzednio leki biologiczne. Wynosi ono odpowiednio 42% i 21,9% w I cyklu modelu oraz 38,2% i 16% w II cyklu i zostało oszacowane na podstawie odpowiedzi BASDAI 50 po 16 tyg. terapii IKS z badań COAST-V i COAST-W.

Prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych prowadzących do zaprzestania terapii w programie lekowym w skali roku wynosi 6,6% i zostało oszacowane na podstawie danych dla chorych przyjmujących IKS co 4 tygodnie w badaniach COAST-V oraz COAST-W.

Skuteczność IKS jest w modelu taka sama jak skuteczność SEK.

Charakterystyka populacji

Zgodnie z kryteriami kwalifikacji do programu lekowego mają być włączeni chorzy spełniający wszystkie poniższe kryteria:

- dorośli z rozpoznaniem ZZSK ustalonym na podstawie zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich z uwzględnieniem sacroilitis w badaniu rentgenowskim;
- z aktywną i ciężką postacią choroby, udokumentowaną podczas dwóch wizyt lekarskich w odstępie przynajmniej 4 tygodni, przy braku zmian leczenia w tym okresie;
- z niezadowolającą odpowiedzią na co najmniej dwa niesteroidowe leki przeciwzapalne, z których każdy zastosowany był w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez chorego dawce przez co najmniej 4 tygodnie w monoterapii. Niezadowolająca odpowiedź na leczenie oznacza utrzymywanie się aktywnej i ciężkiej postaci choroby pomimo zastosowanego leczenia.

Średni wiek wejścia do modelu wynosi 41,7 lat w populacji chorych niestosujących uprzednio leków biologicznych (na podstawie COAST-V) i 46,1 lat w populacji chorych stosujących uprzednio leki biologiczne (na podstawie COAST-W). Odsetek mężczyzn wynosi 72,6% na podstawie statystyk NFZ dla programu ZZSK w latach 2017-2019. Ryzyko zgonu chorych na ZZSK jest 1,61 razy większe niż w populacji generalnej (Exarchou 2015).

Uwzględnione koszty

W modelu uwzględniono koszty różniące porównywane technologie lekowe, tj. koszty leków (IKS, SEK) i koszty podania leków.

Koszty wnioskowanej technologii

Zalecana dawka IKS to 160 mg (dwa wstrzyknięcia po 80 mg) we wstrzyknięciach podskórnych w tygodniu 0, a następnie 80 mg co 4 tygodnie. Łączna dawka IKS wynosi 400 mg w I cyklu, 240 mg w drugim cyklu i 260 mg w kolejnych cyklach modelu.

W tabeli poniżej przedstawiono cenę opakowania leku Taltz.

Tabela 25. Koszty wnioskowanej technologii

Opakowanie	CZN [zł]	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO
Taltz (iksekizumab) Roztwór do wstrzykiwań, 80 mg/ml, 2 wstrzykiwacze 1 ml	Bez RSS				
	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
	Z RSS				
	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

Skróty: CZN – cena zbytu netto; UCZ – urzędowa cena zbytu; CHB – cena hurtowa brutto; CD – cena detaliczna; WLF – wysokość limitu finansowania

Cena za 1 mg IKS wynosi odpowiednio ██████████ w wariantcie z zaproponowanym RSS i ██████████ w wariantcie bez RSS. Łączny koszt IKS w poszczególnych cyklach modelu, przy uwzględnieniu powyższych cen i dawkowania, został przedstawiony w tabeli poniżej.

Tabela 26. Koszt IKS stosowanego w programie lekowym

Substancja	Koszt leku w I cyklu podania danej substancji [zł]	Koszt leku w II cyklu podania danej substancji [zł]	Koszt leku w kolejnych cyklach [zł]
IKS – wersja bez RSS	██████████	██████████	██████████
IKS – wersja z RSS	██████████	██████████	██████████

Koszty komparatorów

Zalecana dawka SEK wynosi 150 mg we wstrzyknięciu podskórnym. Podawana jest ona początkowo w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4., a następnie stosuje się comiesięczne dawki podtrzymujące. Na podstawie odpowiedzi klinicznej dawkę można zwiększyć do 300 mg. ██████████

Łączna dawka SEK wynosi 1050 mg w I cyklu, [] w drugim cyklu i [] w kolejnych cyklach modelu. Poniżej przedstawiono łączny koszt SEK w poszczególnych cyklach modelu, przy uwzględnieniu cen przetargowych (10,37 zł/ mg substancji) i dawkowania.

Tabela 27. Koszt SEK stosowanego w programie lekowym

Substancja	Koszt leku w I cyklu podania danej substancji [zł]	Koszt leku w II cyklu podania danej substancji [zł]	Koszt leku w kolejnych cyklach [zł]
SEK	10 889,08	[]	[]

Koszty podania leków

Przyjęto, że zarówno IKS jak i komparator będą podawane pacjentom w ramach wizyty ambulatoryjnej związanej z wykonaniem programu. Wycena takiego świadczenia wynosi 108,16 zł. Liczba wizyt, a więc i łączny koszt podania zależy od cyklu w modelu i został przedstawiony w tabelach poniżej. Założono, że przepisanie leków uwzględnionych w analizie odbywa się w ramach wizyt monitorujących.

Tabela 28. Liczba wizyt związanych z podaniem leku w programie lekowym

Substancja	Liczba wizyt w I cyklu	Liczba wizyt w II cyklu	Liczba wizyt w kolejnych cyklach
IKS	4	3	3,25*
SEK	7	3	3

*Zgodnie z ChPL IKS podawany jest co 4 tygodnie, a SEK raz w miesiącu.

Tabela 29. Koszt podania leków stosowanych w programie lekowym

Substancja	Koszt podania w I cyklu [zł]	Koszt podania w II cyklu [zł]	Koszt podania w kolejnych cyklach [zł]
IKS	432,64	324,48	351,52
SEK	757,12	324,48	324,48

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 30. Wyniki analizy podstawowej – CMA

Parametr	Perspektywa NFZ i wspólna (z RSS / bez RSS) [zł]		
	IKS	SEK	IKS vs SEK
Koszt leku	[]	[]	[]
Koszt całkowity	[]	[]	[]

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie iksekizumabu jest [] od stosowania sekukinumabu [] w wariantcie uwzględniającym zaproponowany RSS i o [] w wariantcie bez RSS.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

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

Wnioskodawca obliczył cenę zbytu netto technologii wnioskowanej, przy której koszt jej stosowania jest nie wyższy niż koszt sekukinumabu. Wyniosła ona []

Zgodnie z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji w powyższej sytuacji urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt jego stosowania nie był wyższy niż koszt technologii medycznej dotychczas finansowanej ze środków publicznych o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów, tj. nie był wyższy niż koszt adalimumabu.

Obliczona przez analityków cena zbytu netto technologii wnioskowanej, przy której koszt stosowania wnioskowanej technologii medycznej jest nie wyższy niż koszt technologii dotychczas refundowanej w analizowanym wskazaniu o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania, tj. ADA wynosi [REDAKTED].

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

[REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED]

- [REDAKTED]

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 31. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK/NIE	Oprócz SEK jako komparatory należało uwzględnić inne leki biologiczne możliwe do zastosowania w ramach wnioskowanego PL, tj. inhibitory TNF.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	NIE	Z uwagi na niewykazanie istotnych statystycznie oraz klinicznie różnic pomiędzy ocenianą interwencją a komparatorem wykorzystano technikę minimalizacji kosztów (CMA).
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Analiza uwzględnia perspektywę płatnika publicznego i perspektywę wspólną płatnika i świadczeniobiorcy.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	?	Przyjęto 18-miesięczny horyzont czasowy uzasadniając to stabilizacją kosztów porównywanych terapii po drugim cyklu modelu (6 miesiącach). [redacted] W obecnie obowiązującym programie lekowym leczenia ZZSK nie ma ograniczenia czasowego terapii. Również w projekcie programu lekowego przedłożonym przez wnioskodawcę oraz ChPL Taltz maksymalny czas leczenia iksekizumabem nie został określony. Przyjęty horyzont czasowy może być zatem niewystarczający aby ocenić długoterminową różnicę między kosztami porównywanych technologii.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	W analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	nd	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	nd	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Z uwagi na niewykazanie istotnych statystycznie oraz klinicznie różnic, analizę ekonomiczną przeprowadzono techniką minimalizacji kosztów (CMA). Jest to zgodne z wytycznymi HTA.

Koszt stosowania iksekizumabu (IKS) porównano z kosztem stosowania sekukinumabu (SEK). Jako lek o takim samym mechanizmie działania jak IKS, SEK jest zasadnym komparatorem i to głównie z SEK będzie IKS konkurował o populację. Oprócz SEK jako komparatory należało jednak uwzględnić inne leki biologiczne możliwe do zastosowania w ramach wnioskowanego PL, tj. inhibitory TNF alfa. Wnioskowany PL nie precyzuje kolejności stosowania poszczególnych substancji, a zatem wszystkie substancje mogą być stosowane we wszystkich liniach leczenia, a odpowiedzi ekspertów otrzymane w toku weryfikacji niniejszej analizy wskazują na przejmowanie pewnego odsetka udziałów IKS również od iTNF alfa. W ramach obliczeń własnych przeprowadzono porównanie kosztów IKS z iTNF, a także obliczono cenę IKS zgodną z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji przy uwzględnieniu wszystkich komparatorów.

Długość cyklu w modelu wynosi 3 miesiące. Jako uzasadnienie dla takiej długości cyklu podano, że odpowiada ona częstotliwości monitorowania leczenia we wnioskowanym programie lekowym. Należy jednak zauważyć, że jeżeli terapia jest kontynuowana powyżej 6 miesięcy (± 1 miesiąc) od pierwszego podania substancji czynnej to monitorowanie należy powtarzać po każdym kolejnych 6 miesiącach (± 1 miesiąc). Biorąc jednak pod uwagę, że największe koszty są ponoszone w modelu w pierwszych cyklach, a także, że nie zastosowano korekty połowy cyklu, założenie takie nie stanowi dużego ograniczenia modelu.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Przyjęto horyzont czasowy równy 18 miesięcy uzasadniając to stabilizacją kosztów porównywanych terapii po drugim cyklu modelu (tj. po 6 miesiącach), oraz faktem, że do końca 2020 roku był to maksymalny nieprzerwany czas leczenia w programie lekowym leczenia ZZSK. Istotnie, największy koszt naliczony jest w pierwszym cyklu modelu.

[redacted] Jak wskazała w swojej opinii prof. Makowska, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie reumatologii, powołując się na dane ze szwedzkiego rejestru reumatologicznego (Swedish Rheumatology Quality register), zmiana terapii iTNF alfa związana jest: w 27% przypadków z działaniem niepożądanym, w 20% przypadków z pierwotną nieskutecznością, a w 19% przypadków z wtórną nieskutecznością leku (Lindstrom 2019). Tymczasem w Polsce do 2021 r. pacjenci przerywali terapię głównie

z powodu zapisów programu lekowego, które mówiły o konieczności przerywania programu po 18 miesiącach terapii. W obecnie obowiązującym programie lekowym leczenia ZZSK nie ma ograniczenia czasowego trwania terapii. Również w projekcie programu lekowego przedłożonym przez wnioskodawcę oraz ChPL Taltz maksymalny czas leczenia iksekizumabem nie został określony. Autorzy Lindstrom 2019 wskazują, że po 5 latach 46% spośród 2 590 pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie iTNF alfa w latach 2006-2015 kontynuowało terapię pierwszym iTNF, a 63% było na jakiegokolwiek terapii biologicznej.

[redacted] oraz dane przytoczone przez prof. Makowską mogą wskazywać, że przyjęty horyzont czasowy jest niewystarczający aby ocenić długoterminową różnicę między kosztami porównywanych technologii. W analizie wrażliwości testowano uwzględnienie 1-rocznego i 2-letniego horyzontu czasowego. Dodatkowo, w ramach obliczeń własnych Agencji, przedstawiono wariant analizy z uwzględnieniem 4-letniego horyzontu czasowego w celu zobrazowania wpływu dłuższego horyzontu czasowego na wynik analizy.

Zastrzeżenie budzi również przyjęty odsetek pacjentów stosujących podtrzymującą dawkę SEK wynoszący [redacted]. Jest to jedna ze zmiennych w największym stopniu wpływających na wynik analizy.

[redacted] Zapisy programu lekowego zalecają rozpoczęcie leczenia SEK od dawki 150 mg, a zatem bardziej zasadne jest uwzględnienie w wariancie podstawowym analizy odsetka chorych stosujących dawkę podtrzymującą 300 mg w populacji rozpoczynających terapię SEK od dawki 150 mg. Tak obliczony odsetek pacjentów stosujących podtrzymującą dawkę SEK 300 mg wynosi [redacted] i został przez wnioskodawcę uznany za wariant minimalny analizy. Jednocześnie eksperci wskazali, że odsetek ten może wynosić 1-10%. Dodatkowo na zmniejszenie odsetka pacjentów stosujących podtrzymującą dawkę SEK 300 mg może w opinii ekspertów wpłynąć objęcie refundacją drugiego leku z grupy inhibitorów IL-17. W ramach obliczeń własnych uwzględniono warianty analizy przy uwzględnieniu dawki podtrzymującej SEK 300 mg na poziomie 1% i 10%.

Z opinii ekspertów pozyskanych w trakcie weryfikacji niniejszej analizy wynika również, że koszty podania leków należałoby uznać za koszty nieróżniące i jako takie pominąć w modelu. Eksperti wskazali, że 98-100% pacjentów aplikuje sobie leki podskórnie samodzielnie w domu, a jedynie w pojedynczych przypadkach wymagają oni pomocy w podaniu leku od drugiej osoby. W ramach obliczeń własnych przedstawiono wariant, w którym koszty podania leku uznano za nieróżniące, co oznacza, że porównywano wyłącznie koszt leków.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Walidacja wewnętrzna

Wnioskodawca opisuje przeprowadzenie walidacji wewnętrznej poprzez sprawdzenie, czy użycie wartości zerowych bądź skrajnych dla poszczególnych parametrów przynosi oczekiwane skutki w ostatecznych wynikach modelu. Do analizy załączono raport z przeprowadzonej walidacji.

Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. Zakres przeprowadzonej walidacji można uznać za wystarczający.

Walidacja konwergencji

Wnioskodawca opisuje przeprowadzenie walidacji konwergencji poprzez wykonanie przeglądu systematycznego nakierowanego na odnalezienie analiz ekonomicznych dla leku Taltz we wnioskowanej populacji pacjentów. Do analizy załączono raport z przeprowadzonej walidacji.

Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki, zgodnie z którymi nie odnaleziono analiz ekonomicznych, z którymi można by było porównać niniejszą analizę. Zakres przeprowadzonej walidacji można uznać za wystarczający.

Walidacja zewnętrzna

Wnioskodawca opisuje, że przeprowadzenie walidacji zewnętrznej nie było możliwe ze względu na brak opublikowanych długoterminowych badań oceniających skuteczność analizowanej interwencji.

Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. Zakres przeprowadzonej walidacji można uznać za niewystarczający. [redacted]

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

CMA przy uwzględnieniu wszystkich technologii alternatywnych

Dane wejściowe

W obliczeniach własnych przyjęto analogiczne do wnioskodawcy dane dotyczące kosztów różniących uwzględnionych w analizie (koszt leku i koszt podania), parametrów skuteczności (takie same dla wszystkich substancji, na podstawie badań dla IKS) i horyzontu analizy.

Cenę IKS uwzględniono zgodnie z wnioskiem refundacyjnym, zarówno w wariantach z jak i bez RSS. Koszty ADA, ETA, INF określono na podstawie danych NFZ (średni koszt rozliczenia wybranych substancji czynnych za czerwiec 2021), a koszty GOL, CER, SEK na podstawie informacji z przetargów publicznych¹.

Dawkowanie IKS i SEK opisano w rozdziałach powyżej. Dawkowanie pozostałych substancji na podstawie ChPL przedstawia się następująco:

- ADA: 40 mg adalimumabu podawane co drugi tydzień w pojedynczej dawce we wstrzyknięciu podskórnym. Z dostępnych danych wynika, że odpowiedź kliniczna następuje zazwyczaj w ciągu 12 tygodni leczenia.
- ETA: zalecane dawkowanie polega na podawaniu dwa razy w tygodniu 25 mg etanerceptu lub 50 mg raz w tygodniu. Dostępne dane wskazują, że w powyższych wskazaniach odpowiedź kliniczną uzyskuje się zwykle w ciągu 12 tygodni leczenia.
- INF: 5 mg/kg mc. podawane w infuzji dożylniej. Następnie po 2 i 6 tygodniach od pierwszego podania należy podać dodatkowe infuzje w dawce 5mg/kg mc., a potem co 6 do 8 tygodni. Jeśli pacjent nie zareaguje na leczenie do 6 tygodnia (tj. po podaniu 2 dawek), nie należy podawać kolejnych dawek infliksymabu.
- GOL: produkt Simponi należy podawać w dawce 50 mg raz w miesiącu, tego samego dnia każdego miesiąca. Dla wszystkich wskazań dostępne dane wskazują, że odpowiedź kliniczną uzyskuje się zwykle w ciągu 12 do 14 tygodni leczenia (po 3-4 dawkach).
- CER: zalecana dawka początkowa produktu Cimzia u dorosłych pacjentów wynosi 400 mg (podana jako 2 podskórne wstrzyknięcia po 200 mg każde) w tygodniach 0., 2. i 4. Po dawce początkowej, zalecana dawka podtrzymująca produktu leczniczego Cimzia u dorosłych pacjentów z osiową spondyloartropatią wynosi 200 mg co 2 tygodnie lub 400 mg co 4 tygodnie. Po co najmniej roku leczenia produktem Cimzia u pacjentów z utrzymującą się remisją można rozważyć obniżenie dawki podtrzymującej do 200 mg co cztery tygodnie. W powyższych wskazaniach, dostępne dane wskazują, że odpowiedź kliniczna następuje zwykle w ciągu 12 tygodni leczenia.

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie kosztów poszczególnych substancji w zależności od cyklu leczenia.

Tabela 32. Zestawienie kosztów poszczególnych substancji

Substancja czynna	Koszt 1 mg [zł]	Koszt w 3-miesięcznym cyklu [zł]		
		I. cykl	II. cykl	kolejne cykle
IKS				
SEK	10,37	10 889,08		

¹ https://usk-wroc.logintrade.net/zapytania_email.28309.29164fd7d8f7d8ebed7f5e0a58a9e8bb.html

Substancja czynna	Koszt 1 mg [zł]	Koszt w 3-miesięcznym cyklu [zł]		
		I. cykl	II. cykl	kolejne cykle
ADA	4,75	1 329,72	1 139,76	1 234,74
ETA	4,94	3 209,87	3 209,87	3 209,87
INF	2,95	3 542,18	2 361,45	1 918,68
GOL	58,23	8 733,78	8 733,78	8 733,78
CER	4,68	9 363,60	5 618,16	6 086,34

Skróty: ADA – adalimumab, CER – certolizumab pegol, ETA – etanercept, GOL – golimumab, IKS – iksekizumab, INF – infliksymab, SEK – sekukinumab

Również koszty podania przyjęto analogicznie do wnioskodawcy. Przyjęto, że podanie podskórne następuje w ramach wizyty ambulatoryjnej związanej z wykonaniem programu (wycena świadczenia: 108,16 zł), natomiast infuzja dożylna (wyłącznie infliksymab) następuje w ramach hospitalizacji jednodniowej związanej z wykonaniem programu (wycena świadczenia: 486,72 zł). W tabeli poniżej przedstawiono podsumowanie liczby wizyt związanych z wykonaniem programu dla poszczególnych substancji w zależności od cyklu.

Tabela 33. Liczba wizyt związanych z podaniem leku w programie lekowym

Substancja	Liczba wizyt w I cyklu	Liczba wizyt w II cyklu	Liczba wizyt w kolejnych cyklach
IKS	4	3	3,25
SEK	7	3	3
ADA	7	6	6,50
ETA	13*	13	13
INF	3	2	1,63
GOL	3	3	3
CER	5	3	3,25

* Zalecane dawkowanie ETA polega na podawaniu dwa razy w tygodniu 25 mg etanerceptu lub 50 mg raz w tygodniu. W modelu uwzględniono konserwatywnie, że ETA podawany jest raz w tygodniu.

Skróty: ADA – adalimumab, CER – certolizumab pegol, ETA – etanercept, GOL – golimumab, IKS – iksekizumab, INF – infliksymab, SEK – sekukinumab

Wyniki

Obliczenia własne przedstawiono jedynie w wariancie z uwzględnieniem zaproponowanego RSS. Z obliczeń własnych wynika, że stosowanie iksekizumab jest [] od stosowania:

- sekukinumabu [] ,
- adalimumabu []
- etanerceptu [] ,
- infliksymabu []
- golimumabu []
- certolizumabu [] .

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 34. Wyniki obliczeń własnych – CMA z perspektywy NFZ i wspólnej w wariancie z RSS

	Koszt całkowity [zł]	Wynik inkrementalny [zł]	CZN leku Taltz, przy której koszt jego stosowania jest nie wyższy niż koszt komparatora [zł]
IKS	[]	-	-
SEK	[]	[]	[]
ADA	[]	[]	[]
ETA	[]	[]	[]

	Koszt całkowity [zł]	Wynik inkrementalny [zł]	CZN leku Taltz, przy której koszt jego stosowania jest nie wyższy niż koszt komparatora [zł]
INF	[redacted]	[redacted]	[redacted]
GOL	[redacted]	[redacted]	[redacted]
CER	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Skróty: ADA – adalimumab, CER – certolizumab pegol, ETA – etanercept, GOL – golimumab, IKS – iksekizumab, INF – infliksymab, SEK – sekukinumab

Testowanie alternatywnych do wnioskodawcy danych wejściowych

W ramach obliczeń własnych oszacowano wyniki analizy przy uwzględnieniu 4-letniego horyzontu czasowego analizy, odsetka pacjentów przyjmującego podtrzymującą dawkę SEK 300 mg wynoszącego 1 lub 10% (zakres odpowiedzi wskazanych przez ekspertów klinicznych) oraz przy założeniu, że pacjenci podają sobie oceniane leki we własnym zakresie, a więc, że koszt podania leków jest nieróżniący. Dodatkowo przedstawiono wyniki wariantu, przy założeniu minimalnego odsetka pacjentów stosujących dawkę podtrzymującą SEK 300 mg oszacowanego przez wnioskodawcę ([redacted]) i jednocześnie uznaniu kosztu podania leków za nieróżniący. Wydaje się, że wariant taki powinien być uznany za wariant podstawowy analizy. Wyniki analizy w poszczególnych wariantach przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 35. Wyniki CMA – obliczenia własne Agencji

Wariant analizy	Perspektywa NFZ i wspólna (z RSS / bez RSS) [PLN]			CZN leku Taltz, przy której koszt jego stosowania jest nie wyższy niż koszt komparatora [zł]
	IKS	SEK	IKS vs SEK	
Podstawowy	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
4-letni horyzont czasowy	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Dawka podtrzymująca SEK = 1%	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Dawka podtrzymująca SEK = 10%	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Nieróżniący koszt podania	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Nieróżniący koszt podania i dawka podtrzymująca SEK = [redacted] %	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

5.4. Komentarz Agencji

W celu określenia opłacalności stosowania leku Taltz (iksekizumab) w leczeniu chorych z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa (ZZSK) wnioskodawca przeprowadził analizę minimalizacji kosztów w 1,5-rocznym horyzoncie czasowym, w której iksekizumab (IKS) porównywano z sekukinumabem (SEK). Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, [redacted]

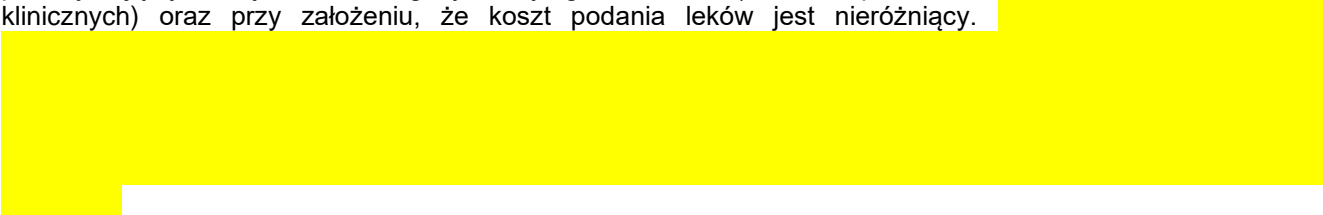
W związku z nieuwzględnieniem przez wnioskodawcę innych niż SEK komparatorów, analitycy wykonali analizę minimalizacji kosztów dla porównania IKS z inhibitorami TNF finansowanymi obecnie w ramach wnioskowanego programu lekowego. Z obliczeń własnych wynika, że w wariantcie z RSS stosowanie iksekizumab jest [redacted] od stosowania adalimumabu [redacted] etanerceptu [redacted], infliksymabu [redacted] golimumabu [redacted] i certolizumabu [redacted].

Ze względu na fakt, iż analiza kliniczna nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości wnioskowanej technologii nad komparatorem, w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**. Obliczona przez analityków cena zbytu netto technologii wnioskowanej, przy której koszt stosowania wnioskowanej technologii medycznej jest nie wyższy niż koszt technologii dotychczas refundowanej w analizowanym wskazaniu o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania, tj. adalimumabu wynosi [redacted].

Największy wpływ na wynik analizy mają założenia dotyczące odsetka pacjentów stosujących podtrzymującą dawkę sekukinumabu wynoszącą 300 mg, prawdopodobieństwo adekwatnej odpowiedzi na leczenie biologiczne w II cyklu modelu, koszt podania leków, a także długość horyzontu czasowego. Jednocześnie z powyższymi

założeniami związane są główne, oprócz wyboru komparatora, ograniczenia modelu. Ograniczenia te opisano w rozdziałach 5.3.1 i 5.3.2 analizy.

W ramach obliczeń własnych Agencji testowano wpływ przyjęcia alternatywnych do wnioskodawcy założeń niepewnych, tj. dotyczących długości horyzontu czasowego (4 lata), odsetka pacjentów otrzymujących podtrzymującą dawkę SEK 300 mg wynoszącego 1 lub 10% (zakres odpowiedzi wskazanych przez ekspertów klinicznych) oraz przy założeniu, że koszt podania leków jest nieróżniący.



6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel

Oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Taltz (iksekizumab) w ramach wnioskowanego programu lekowego B.36 „Leczenie aktywnej postaci zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M 45)”.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz wspólnej. Należy zaznaczyć, że w niniejszej analizie, ze względu na brak współpłacenia za lek ze strony pacjentów, wyniki z perspektywy wspólnej są tożsame z wynikami z perspektywy płatnika publicznego.

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym (lata 2022-2023).

Kluczowe założenia

W analizie porównano ze sobą dwa scenariusze:

- istniejący, który zakłada brak refundacji produktu leczniczego Taltz w rozważanej populacji docelowej chorych na ZZSK. W scenariuszu tym w leczeniu populacji docelowej w ramach programu lekowego B.36 stosowane są: adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliksymab oraz sekukinumab.
- nowy, który zakłada refundację produktu leczniczego Taltz w rozważanej populacji docelowej chorych na ZZSK w ramach programu lekowego B.36 i wydawania go świadczeniobiorcy bezpłatnie. W scenariuszu tym lek będzie finansowany w ramach istniejącej grupy limitowej 1184.0, *Iksekizumab*, a wnioskowane opakowanie leku (roztwór do wstrzykiwań, 80 mg/ml) będzie stanowiło podstawę limitu tej grupy.

Wnioskodawca w swojej analizie przyjął założenie, że iksekizumab (IKS), ze względu na podobny mechanizm działania, będzie przejmował udziały jedynie od drugiego leku z grupy inhibitorów IL-17 finansowanego w ramach PL B.36, czyli sekukinumabu (SEK). Natomiast udziały pozostałych leków finansowanych w ramach tego programu lekowego (adalimumabu, certolizumabu pegol, etanerceptu, golimumabu i infliksymabu) pozostaną bez zmian. Przejmowanie udziałów od SEK przez wnioskowaną technologię będzie następowało stopniowo, tj. założono, że w pierwszym roku analizy udział IKS wyniesie 25% (a SEK 75%), a w drugim roku udziały rozłożą się na docelowym poziomie, tj. po 50%.

Analiza wrażliwości

Testowano zmienność parametrów dotyczących: liczebności populacji, odsetka chorych stosujących sekukinumab w dawce 300 mg w fazie leczenia podtrzymującego, kosztu podskórnego podania leków, przyrostu liczby chorych leczonych SEK w programie lekowym B.36 oraz udziałów technologii wnioskowanej w populacji chorych rozpoczynających leczenie.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Populację docelową przedmiotowej analizy stanowią dorośli pacjenci z utrzymującą się aktywną i ciężką postacią ZZSK pomimo zastosowanego leczenia co najmniej dwoma niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ), z których każdy zastosowany był w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez chorego dawce przez co najmniej 4 tygodnie w monoterapii.

Do oszacowania wielkości populacji docelowej wnioskodawca

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 36. Obecna oraz szacowana w kolejnych latach liczba pacjentów leczonych w PL B.36 (wariant podstawowy)

Koszty

W analizie wnioskodawcy uwzględniono koszty tożsame do analizy ekonomicznej, tj:

- koszty leków (IKS i SEK);
- koszty podania leków (IKS i SEK);

Założenia kosztowe zostały szczegółowo opisane w rozdziale 5.1.2 niniejszego opracowania. W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie tych założeń przyjętych w analizie wnioskodawcy (szczegółowe podsumowanie przedstawione w rozdziale 2.7 AWB wnioskodawcy).

Tabela 37. Koszty różniące przyjęte w analizie wnioskodawcy

Kategoria kosztowa		Koszt w przeliczeniu na cykl modelu (PLN)
Koszt leku w I cyklu podania danej substancji	SEK	10 889,08
	IKS – wersja bez RSS	
	IKS – wersja z RSS	
Koszt leku w kolejnych cyklach podania danej substancji	SEK	
	IKS – wersja bez RSS	
	IKS – wersja z RSS	
Koszt podania w I cyklu leczenia daną substancją	SEK	757,12
	IKS	432,64
Koszt podania w kolejnych cyklach leczenia daną substancją	SEK	324,48
	IKS	351,52

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 38. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok (min; max)	II rok (min; max)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana		
Pacjenci z populacji docelowej stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym		

*Dane wnioskodawcy jedynie za 2020 rok (nie uwzględniają chorych leczonych IKS od stycznia 2021 roku w ramach programu lekowego B.35 „Leczenie łuszczykowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS)”). Wg danych NFZ od stycznia do kwietnia 2021 roku w ramach PL B.35 iksekizumabem leczono 21 pacjentów.

Zgodnie z wynikami analizy podstawowej, wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Taltz, spowoduje wydatków płatnika publicznego niezależnie czy wariant analizy uwzględni RSS. W przypadku wariantu nieuwzględniającego instrumentu dzielenia ryzyka wydatki w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego. Natomiast w wariantcie z RSS wydatki w II roku refundacji.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 39. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

* w koszty pozostałe wchodzi koszt sekukinumabu oraz koszty podania iksekizumabu i sekukinumabu

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 40. 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	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wnioskodawca w swojej analizie uwzględnił 2-letni horyzont czasowy, uzasadniając wybór stwierdzeniem, iż w tym okresie powinna nastąpić stabilizacja rynku. Należy jednak zauważyć, że wg danych NFZ odsetek pacjentów leczonych SEK wśród wszystkich pacjentów leczonych w PL B.36, w III roku obowiązywania decyzji refundacyjnej ciągle się zwiększa, zatem istnieje niepewność odnośnie powyższego założenia wnioskodawcy.
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	Należy zwrócić uwagę, że koszty adalimumabu, etanerceptu i infliksymabu, które przyjęto wg danych NFZ (średni koszt rozliczenia wybranych substancji czynnych), uległy zmianie od momentu złożenia analiz przez wnioskodawcę. Jednak nieuwzględnienie tych substancji jako komparatorów w analizie wnioskodawcy powoduje, że zmiany ich cen nie mają wpływu na inkrementalne wyn ki AWB.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy wielkość udziałów IKS w populacji leczonej inhibitorami IL-17 w ramach PL B.36 wyniesie 25% w I roku oraz docelowo 50% w II roku. Docelowa wielkość udziału IKS była testowana w ramach analizy wrażliwości (40%/60%).
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	?	Wnioskodawca przyjął założenie, że IKS, ze względu na podobny mechanizm działania, będzie przejmował udziały jedynie od sekukinumabu. Należy zauważyć, że przyjęte założenie dotyczące nie przejmowania udziałów przez IKS od pozostałych leków finansowanych w ramach PL. B.36 (adalimumabu, certolizumabu pegol, etanerceptu, golimumabu i infliksymabu) nie pokrywa się z opiniami ekspertów klinicznych ankietowanymi przez AOTMiT.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	?	Określona we wniosku refundacyjnym roczna wielkość dostaw wystarcza na zaspokojenie popytu jedynie w wariantcie podstawowym oraz minimalnym analizy wnioskodawcy.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Rozdział 3.1.2.3
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Rozdział 3.1.2.3
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono analizę wrażliwości, w tym scenariuszy skrajnych.

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

- Ograniczeniem analizy jest pominięcie przejmowania udziałów w rynku przez iksekizumab od inhibitorów TNF-alfa finansowanych w ramach PL B.36 (adalimumabu, certolizumabu pegol, etanerceptu, golimumabu i infliksymabu). Wnioskowany PL nie precyzuje kolejności stosowania poszczególnych substancji, a zatem wszystkie ww. substancje mogą być stosowane we wszystkich liniach leczenia. Potwierdzają to również opinie ekspertów klinicznych ankietowanych przez Agencję, zdaniem których w przypadku rozpoczęcia finansowania iksekizumabu w ramach PL B.36 udziały rynkowe iTNF-alfa zmniejszą się.
- Ograniczeniem dotyczącym kosztów jest przyjęcie odsetka pacjentów stosujących podwyższoną dawkę podtrzymującą sekukinumabu (300 mg) na podstawie [redacted] od szacunków podawanych przez ekspertów klinicznych ankietowanych przez AOTMiT (zakres 1-10%). Bazując na danych otrzymanych od ekspertów analitycy Agencji zdecydowali się przeprowadzić własne obliczenia kosztów inkrementalnych AWB, które przedstawiono w rozdz. 6.4.3 niniejszej AWA.

- Ograniczeniem analizy jest również niepewność dot. liczby podskórnych podań leków realizowanych w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej. Wg ankietowanych ekspertów klinicznych praktycznie wszyscy pacjenci stosujący leki podawane podskórnie aplikują je sobie samodzielnie w domu. W związku z tym, zasadnym podejściem zdaniem Agencji byłoby przyjęcie kosztów podania iksekizumabu i sekukinumabu jako kosztów nieróżniących. Założenie takie również uwzględniono w obliczeniach własnych Agencji.
- Wątpliwości analityków Agencji budzi również przyjęcie 2-letniego horyzontu czasowego analizy. Należy zwrócić uwagę, że wg danych NFZ udział pacjentów leczonych drugim inhibitorem IL-17, tj. sekukinumabu wśród wszystkich substancji refundowanych w PL B.36, w III roku obowiązywania decyzji refundacyjnej ciągle się zwiększa, zatem przyjęty horyzont czasowy może nie być wystarczający do ustalenia rzeczywistej równowagi na rynku.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca w ramach analizy wpływu na budżet przeprowadził analizę wrażliwości, która obejmowała analizę wartości skrajnych oraz analizę 7 alternatywnych scenariuszy w wariancie uwzględniającym RSS i bez RSS.

Wydatki inkrementalne w wariancie z RSS przyjmowały wartości [redacted]. Największe wzrosty wydatków inkrementalnych zaobserwowano w scenariuszu, w którym przyjęto alternatywny odsetek chorych stosujących sekukinumab w dawce 300 mg w fazie leczenia podtrzymującego wynoszący [redacted] oraz w przypadku zwiększenia docelowych udziałów IKS do 60%.

Szczegółowe obliczenia przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 41. Wyniki analizy wrażliwości przeprowadzonej przez wnioskodawcę (wariant z RSS)

[redacted]	[redacted]	[redacted]		[redacted]		[redacted]		[redacted]	
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Wydatki inkrementalne w wariancie bez RSS przyjmowały wartości [redacted] roku horyzontu czasowego analizy. Największe wzrosty wydatków inkrementalnych zaobserwowano w przypadku zwiększenia docelowych udziałów IKS do 60% oraz przy założeniu większego przyrostu chorych leczonych inhibitorami IL-17 w ramach programu lekowego B.36.

Szczegółowe obliczenia przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 42. Wyniki analizy wrażliwości przeprowadzonej przez wnioskodawcę (wariant bez RSS)

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

W związku z niepewnością co do wartości przyjętych przez wnioskodawcę przeprowadzono obliczenia własne uwzględniając dane otrzymane od ekspertów klinicznych.

Wnioskodawca w swojej analizie przyjął założenie że odsetek chorych stosujących zwiększoną dawkę podtrzymującą sekukinabu (300 mg) wynosi

. Ankietowani przez AOTMiT eksperci kliniczni wskazali, że odsetek ten w warunkach polskich nie przekracza 10%. Dodatkowo eksperci przyznali, że praktycznie wszyscy pacjenci stosujący leki podskórne aplikują je samodzielnie w domu. W poniższej tabeli przedstawiono poszczególne odpowiedzi ekspertów.

Tabela 43. Obliczenia własne – opinie ekspertów klinicznych

Pytanie	Prof. dr hab. n. med. Brygida Kwiatkowska Konsultant Krajowy w dziedzinie reumatologii	Prof. dr hab. n. med. Joanna Makowska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie reumatologii	Dr n. med. Marcin Stajszczyk Kierownik Oddziału Reumatologii i Chorób Autoimmunologicznych w Śląskim Centrum Reumatologii, Rehabilitacji i Zapobiegania Niepełnosprawności
Proszę określić jaki odsetek pacjentów leczonych sekukinabem w ramach programu lekowego B.36 stosuje podwyższoną dawkę tego leku (300 mg)?	1-2%	10%	Na podstawie obserwacji własnych szacowana wielkość nie przekracza 5-10%.
Proszę określić jaki odsetek pacjentów leczonych w ramach programu lekowego B.36 poszczególnymi lekami podawanymi podskórnie (adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, sekukinumab) aplikuje sobie leki we własnym zakresie w domu?	98%	100%	Zgodnie z posiadanymi danymi nt. chorych leczonych w naszym ośrodku praktycznie wszyscy pacjenci stosują leki podskórne aplikując je samodzielnie w domu, a wizyta ambulatoryjna w szpitalu związana jest z wydaniem leku. W pojedynczych przypadkach choroby wymagają w czasie podawania leku pomocy drugiej osoby.

W ramach obliczeń własnych analitycy Agencji postanowili zatem nie uwzględniać kosztów podania leków oraz przyjąć założenie, że odsetek pacjentów leczonych większą dawką podtrzymującą sekukinumabu (300 mg) wynosi od 1% do 10% (przedstawiono skrajne warianty obliczeń własnych).

Przyjęcie powyższych założeń powoduje, że inkrementalne wydatki płatnika publicznego w wariantcie z RSS:

- w wariantcie z nieróżniącymi kosztami podania leków oraz odsetkiem pacjentów leczonych większą dawką sekukinumabu na poziomie 10%;
- w wariantcie z nieróżniącymi kosztami podania leków oraz odsetkiem pacjentów leczonych większą dawką sekukinabu na poziomie 1%.

Obliczenia własne analityków przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 44. Obliczenia własne AOTMiT - koszty inkrementalne

Wariant obliczeń	Inkrementalne koszty płatnika publicznego [PLN]			
	bez RSS		z RSS	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Wariant podstawowy AWB wnioskodawcy				
Nieróżniące koszty podania IKS i SEK oraz odsetek pacjentów leczonych większą dawką SEK = 10%				

Wariant obliczeń	Inkrementalne koszty płatnika publicznego [PLN]			
	bez RSS		z RSS	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Nieróżniące koszty podania IKS i SEK oraz odsetek pacjentów leczonych większą dawką SEK = 1%				

Skróty: AWB - analiza wpływu na budżet, IKS - iksekizumab, SEK - sekukinumab

6.4. Komentarz Agencji

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują, że w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej dla leku Taltz w ramach wnioskowanego programu lekowego, wydatki płatnika publicznego w obu wariantach analizy. W wariantcie z RSS wydatki w II roku, natomiast w przypadku wariantu nieuwzględniającego instrumentu dzielenia ryzyka wydatki w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego. Wyniki z perspektywy wspólnej są tożsame z wynikami z perspektywy płatnika publicznego ze względu na brak współpłacenia za leki ze strony pacjentów.

Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała, że największe zmiany wydatków inkrementalnych zaobserwowano w scenariuszach, w których testowano alternatywny odsetek chorych stosujących sekukinumab w dawce 300 mg w fazie leczenia podtrzymującego, przy założeniu większego rocznego przyrostu chorych leczonych inhibitorami IL-17 w ramach programu lekowego B.36 oraz w przypadku zwiększenia docelowych udziałów iksekizumabu. Wydatki inkrementalne analizy wrażliwości w wariantcie z RSS przyjmowały wartości w II roku horyzontu czasowego analizy.

Po uzyskaniu opinii ekspertów klinicznych analitycy Agencji postanowili przeprowadzić obliczenia własne AWB, korygując dwa parametry przyjęte przez wnioskodawcę. W opinii ekspertów praktycznie wszyscy pacjenci stosujący leki podskórne aplikują je samodzielnie w domu, zatem postanowiono nie uwzględniać kosztów podania IKS i SEK. Dodatkowo skorygowano odsetek pacjentów leczonych większą dawką podtrzymującą sekukinumabu (300 mg), ponieważ wg ekspertów w Polsce wynosi on od 1% do 10%. Przyjęcie powyższych założeń powoduje, że inkrementalne koszty ponoszone przez płatnika publicznego w wariantcie z RSS wzrastają o ponad 40% (przy 10% odsetku pacjentów leczonych większą dawką SEK) oraz o ok. 60% (przy 1% odsetku pacjentów leczonych większą dawką SEK).

W opinii analityków ograniczeniem analizy wpływu na budżet jest również pominięcie przejmowania udziałów w rynku przez iksekizumab od inhibitorów TNF-alfa finansowanych w ramach PL B.36 (adalimumabu, certolizumabu pegol, etanerceptu, golimumabu i infliksymabu) co wpływa na niepewność oszacowania populacji docelowej i może powodować niedoszacowanie kosztów inkrementalnych. Zdaniem ekspertów klinicznych ankietowanych przez Agencję, w przypadku rozpoczęcia finansowania wnioskowanej technologii w ramach PL B.36, iksekizumab przejmie udziały rynkowe również od inhibitorów TNF-alfa. Dodatkowo ekspert kliniczny, prof. J. Makowska zwróciła uwagę, że zmiany które wprowadzono w 2020 roku we wnioskowanym programie lekowym prawdopodobnie zwiększą istotnie liczbę pacjentów leczonych w tym programie.

Niepewność budzi również przyjęcie 2-letniego horyzontu czasowego analizy, który wg analityków Agencji może nie być wystarczający do ustalenia rzeczywistej równowagi na rynku. Wskazuje na to fakt, że wg danych NFZ udział pacjentów leczonych drugim inhibitorem IL-17 (sekukinumabem) wśród wszystkich pacjentów leczonych w PL B.36, w III roku obowiązywania decyzji refundacyjnej ciągle się zwiększa.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

W ramach uwag do programu lekowego dr n. med. Marcin Stajszczyk, Kierownik Oddziału Reumatologii i Chorób Autoimmunologicznych w Śląskim Centrum Reumatologii, Rehabilitacji i Zapobiegania Niepełnosprawności im. Gen. J. Ziętka zwrócił uwagę, że zgodnie z rekomendacjami ASAS i stanowiskiem Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego czas nieskutecznego leczenia NLPZ przed włączeniem leczenia biologicznego powinien wynosić dla dwóch leków 4 tygodnie łącznie. Na zapis ten wskazała również prof. Kwiatkowska jako na „problem związany ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia” (rozdz. 3.4.2. AWA)

Tabela 46. Uwagi eksperta do wnioskowanego programu lekowego ZSSK.

Obecne brzmienie zapisu	Proponowane brzmienie zapisu
<p>2) Do programu kwalif kuje się pacjentów spełniających wszystkie poniższe kryteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) z rozpoznaniem ZZSK ustalonym na podstawie zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich z uwzględnieniem sacroillitis w badaniu RTG, b) z aktywną i ciężką postacią choroby, udokumentowaną podczas dwóch wizyt lekarskich w odstępie przynajmniej 4 tygodni, przy braku zmian leczenia w tym okresie, c) z niezadowolającą odpowiedzią na co najmniej dwa niesteroidowe leki przeciwzapalne, z których każdy zastosowane był w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez chorego dawce przez co najmniej 4 tygodnie łącznie w monoterapii. Niezadowolająca odpowiedź na leczenie oznacza utrzymywanie się aktywnej i ciężkiej postaci choroby pomimo zastosowanego leczenia. 	<p>3) Do programu kwalif kuje się pacjentów spełniających wszystkie poniższe kryteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> d) z rozpoznaniem ZZSK ustalonym na podstawie zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich z uwzględnieniem sacroillitis w badaniu RTG, e) z aktywną i ciężką postacią choroby, udokumentowaną podczas dwóch wizyt lekarskich w odstępie przynajmniej 4 tygodni, przy braku zmian leczenia w tym okresie, f) z niezadowolającą odpowiedzią na co najmniej dwa niesteroidowe leki przeciwzapalne, zastosowane w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez chorego dawce przez co najmniej 4 tygodnie łącznie. Niezadowolająca odpowiedź na leczenie oznacza utrzymywanie się aktywnej i ciężkiej postaci choroby pomimo zastosowanego leczenia.

Konsultant Krajowy w dziedzinie reumatologii, prof. dr hab. n. med. Brygida Kwiatkowska oraz Konsultant Wojewódzki w dziedzinie reumatologii, prof. dr hab. n. med. Joanna Makowska nie zgłosiły uwag do wnioskowanego programu lekowego.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Taltz (iksekizumab) we wskazaniu: zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 24.09.2021 r. przy zastosowaniu słów kluczowych „Taltz” oraz „ixekizumab”. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 rekomendacje refundacyjne: 2 pozytywne (HAS 2020 i PBAC 2020) oraz 2 pozytywne warunkowe (NICE 2021 i CADTH 2020). Rekomendacje warunkowe uzależniały zalecenie od zapewnienia odpowiedniej ceny leku. W przypadku kanadyjskiej rekomendacji CADTH 2020 zawarto zastrzeżenie, iż iksekizumab powinien zapewnić oszczędności w porównaniu z najmniej kosztowną terapią biologiczną refundowaną w leczeniu ZZSK. Rekomendacja brytyjska NICE 2021 dodatkowo zawężyła refundację do osób, u których zastosowanie inhibitorów TNF-alfa jest niemożliwe, lub u których nie działają one wystarczająco dobrze.

Wszystkie odnalezione rekomendacje zwracają uwagę na korzyść kliniczną ze stosowania iksekizumabu w porównaniu z placebo u dorosłych pacjentów z ZZSK, u których odpowiedź na terapię konwencjonalną była niewystarczająca, ale jednocześnie podkreślają brak klinicznej wartości dodanej w porównaniu z inhibitorami TNF-alfa oraz sekukinumabem w leczeniu tej choroby. W rekomendacjach HAS 2020, PBAC 2020 i CADTH 2020 zwrócono również uwagę na brak uwzględnienia w analizie porównania z wszystkimi możliwymi komparatorami (tj. oprócz sekukinumabu również z inhibitorami TNF-alfa finansowanymi we wnioskowanym wskazaniu).

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 47. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Taltz (iksekizumab)

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
<p>NICE 2021a (Wik. Brytania)</p>	<p><u>Rekomendacja pozytywna warunkowa</u></p> <p>Iksekizumab jest zalecany jako opcja leczenia osób dorosłych z aktywnym ZZSK oraz u osób dorosłych z aktywną postacią SpA bez zmian radiograficznych z oznakami zapalenia (wykazany przez podwyższone białko C-reaktywne lub w MRI), u których choroba nie jest wystarczająco dobrze kontrolowana za pomocą konwencjonalnej terapii (NLPZ i fizjoterapia) oraz jeżeli:</p> <ul style="list-style-type: none"> • istnieją przeciwwskazania do zastosowania iTNF alfa lub gdy choroba jest niewystarczająco kontrolowana za pomocą iTNF alfa; • firma dostarczy iksekizumab zgodnie z umową handlową. <p>Należy ocenić odpowiedź na iksekizumab po 16-20 tygodniach leczenia i kontynuować leczenie tylko wtedy, gdy istnieją dowody uzyskania odpowiedzi, zdefiniowane jako:</p> <ul style="list-style-type: none"> • obniżenie wskaźnika BASDAI o 50% lub o 2 lub więcej jednostek w porównaniu do wartości wyjściowej, oraz; • poprawa w wizualnej skali analogowej bólu kręgosłupa (VAS) o 2 cm lub więcej. <p>Należy uwzględnić wszelkie trudności komunikacyjne, fizyczne, psychologiczne, zaburzenia zmysłów lub zdolności uczenia się, które mogą wpływać na wynik BASDAI i kwestionariusze oceny bólu kręgosłupa VAS i wprowadzić odpowiednie korekty.</p> <p>Niniejsze zalecenia nie dotyczą osób, które rozpoczęły leczenie iksekizumabem przed opublikowaniem wytycznych. U osób tych można kontynuować leczenie na dotychczasowych zasadach finansowania dopóki lekarz nie uzna za stosowne zaprzestać leczenia.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Jeżeli zastosowanie inhibitorów TNF-alfa jest niemożliwe lub gdy nie działają one wystarczająco dobrze, opcją leczenia jest terapia konwencjonalna obejmująca NLPZ i fizjoterapię. W przypadku zmian radiograficznych możliwy</p>

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
	<p>do zastosowania jest również sekukinumab, jednak nie ma danych pozwalających porównać sekukinumab i iksekizumab.</p> <p>Dowody z badań klinicznych wskazują, że iksekizumab jest skuteczny w porównaniu z placebo. Oszacowania opłacalności iksekizumabu w porównaniu z terapią konwencjonalną mieszczą się w granicach tego, co NICE zwykle uważa za opłacalne dlatego rekomendacja dla iksekizumab jest pozytywna.</p>
<p>CADTH 2020 (Kanada)</p>	<p><u>Rekomendacja pozytywna warunkowa</u></p> <p>Kanadyjski Komitet Ekspertów ds. Leków CADTH (CDEC) rekomenduje ksekizumab w leczeniu osób dorosłych z aktywnym ZZSK, którzy nie zareagowali na leczenie konwencjonalne lub nie tolerują go, o ile spełnione zostaną następujące warunki:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zasady refundacji będą podobne jak dla innych inhibitorów interleukiny-17 (IL-17) w leczeniu ZZSK; • iksekizumab powinien zapewnić oszczędności w porównaniu z najmniej kosztowną terapią biologiczną refundowaną w leczeniu ZZSK. <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>1. W dwóch podwójnie zaślepionych, kontrolowanych placebo RCT z udziałem dorosłych z czynnym ZZSK, którzy nie byli leczeni biologicznie (COAST-V) lub u których odstawiono inhibitory TNF z powodu niewystarczającej odpowiedzi lub nietolerancji (COAST-W), iksekizumab 80 mg wstrzykiwany podskórnym co cztery tygodnie wiązał się ze statystycznie znamiennej i klinicznie istotną poprawą odpowiedzi klinicznej, mierzoną odsetkiem pacjentów, którzy osiągnęli 40% poprawę (ASAS 40) w 16. tygodniu (pierwszorzędowy wyn k skuteczności). Klinicznie istotną poprawę w porównaniu z placebo odnotowano również w zakresie jakości życia (komponenta fizyczna wg SF-36), zmniejszeniu aktywności choroby oraz w zakresie poprawy wskaźnika MRI Spine SPARCC (ang. spondyloarthritis Research Consortium of Canada Magnetic Resonance Imaging Index).</p> <p>2. W pośrednim porównaniu leczenia przedstawionym przez sponsora porównano skuteczność i bezpieczeństwo iksekizumabu z sekukinumabem, adalimumabem, etanerceptem i golimumabem u dorosłych pacjentów z czynnym zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa. Porównanie pośrednie nie objęło certolizumabu pegol i inflksymabu, które są również dostępne w leczeniu ZZSK. Ponadto porównanie pośrednie wiązało się z licznymi ograniczeniami, w tym z nieaktualnym przeglądem literatury, brakiem możliwości oceny heterogeniczności włączonych badań i rzadką siecią (ang. sparse network). Podsumowując, nie ma dowodów sugerujących, że iksekizumab zapewnia jakkolwiek przewagę terapeutyczną nad innymi lekami biologicznymi refundowanymi w leczeniu ZZSK.</p> <p>3. Biorąc pod uwagę liczne ograniczenia analizy ekonomicznej wnioskodawcy, istnieje znaczna niepewność związana z opłacalnością kosztową ksekizumabu. Do ograniczeń modelu należy brak uwzględnienia odpowiednich komparatorów, takich jak certolizumab pegol, golimumab i infliksymab w populacji nieleczonej biologicznie oraz wykluczenie sekukinumabu, (drugiego inhibitora IL-17) w populacji, która stosowała uprzednio iTNF. Biorąc pod uwagę znaczną niepewność w analizie użyteczności kosztów, konieczne jest zagwarantowanie obniżonej ceny iksekizumabu, tak aby wprowadzenie go do refundacji zapewniło oszczędności w porównaniu z innymi refundowanymi biologicznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby.</p>
<p>HAS 2020 (Francja)</p>	<p><u>Rekomendacja pozytywna</u></p> <p>Komitet HAS rekomenduje iksekizumab w leczeniu czynnego zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa oraz czynnej osiowej spondyloartropatii bez zmian radiograficznych (z obiektywnymi objawami zapalenia) u dorosłych, którzy nie zareagowali na leczenie niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ).</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>1. Komitet uważa, że korzyść kliniczna ze stosowania preparatu Taltz (iksekizumab) jest znacząca w leczeniu aktywnego zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa u dorosłych, u których odpowiedź na NLPZ była niewystarczająca.</p> <p>2. Komitet podkreślił fakt, że dostępne są solidne dowody dotyczące skuteczności iksekizumabu w porównaniu do placebo w szczególności u pacjentów z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, u których nie uzyskano odpowiedzi na inhibitory TNF (badanie COAST-W).</p> <p>3. Podkreślono również brak bezpośredniego porównania iksekizumabu z inhibitorami TNF w terapii pierwszego rzutu (u pacjentów, którzy nigdy nie otrzymywali inhibitora TNF).</p> <p>4. Komitet uważa, że Taltz (ksekizumab), podobnie jak Cosentyx (sekukinumab), nie zapewnia żadnej klinicznej wartości dodanej w porównaniu z inhibitorami TNF w leczeniu aktywnego zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa u dorosłych, u których odpowiedź na NLPZ była niewystarczająca,</p>
<p>PBAC 2020</p>	<p><u>Rekomendacja pozytywna</u></p> <p><u>Uzasadnienie (wybór argumentów):</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. PBAC rekomenduje umieszczenie iksekizumabu na liście leków refundowanych pod warunkiem obniżenia ceny do najtańszej spośród cen aktualnie refundowanych w ZZSK leków biologicznych. 2. PBAC zauważył, że w momencie rozpatrywania wniosku o refundację iksekizumabu dostępnymi było sześć alternatywnych metod leczenia ZZSK. PBAC uznał, że chociaż kliniczna potrzeba wprowadzenia nowej opcji leczenia była niewielka to dodanie nowej opcji terapeutycznej może być przydatne dla niektórych pacjentów. 3. PBAC zaakceptował wybór adalimumabu i sekukinumabu jako komparatorów, jednak zwrócił uwagę, że wszystkie aktualnie refundowane w ZZSK leki biologiczne stanowią alternatywne dla iksekizumabu opcje terapeutyczne.

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
	<ol style="list-style-type: none"><li data-bbox="344 255 1458 338">4. PBAC uznał iż wniosek, że iksekizumab jest nie gorszy niż adalimumab i sekukinumab w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa, został odpowiednio poparty dowodami klinicznymi. Jednocześnie nie przedstawiono żadnych dowodów wykazujących wyższość w stosunku do innych terapii alternatywnych.<li data-bbox="344 338 1458 400">5. Umieszczenie ksekizumab na liście leków refundowanych na podstawie zrównania ceny z najtańszym refundowanym w ZZSK lekiem biologicznym nie będzie generowało dodatkowych kosztów po stronie płatnika.

Skróty: bDMARD – leki biologiczne modyfikujące przebieg choroby (ang. Biologic Disease-modifying Antirheumatic Drug), ZZSK - zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, SpA spondyloartropatia osiowa, iTNF - inhibitory czynnika martwicy nowotworów, VAS - wizualna analogowa skala bólu, SC - podanie podskórne, NLPZ - niesteroidowe leki przeciwzapalne, MRI Spine SPARCC (ang. Spondyloarthritis Research Consortium of Canada Magnetic Resonance Imaging Index) - skala oceny zmian kręgosłupa w badaniach rezonansem magnetycznym Kanadyjskiego Konsorcjum ds. Badań nad Spondyloartropatiami (skala obejmująca 23 jednostki anatomiczne utworzone przez krążki międzykręgowe i kręgi)

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

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

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	■	■	■
Belgia	■	■	■
Bułgaria	■	■	■
Chorwacja	■	■	■
Cypr	■	■	■
Czechy	■	■	■
Dania	■	■	■
Estonia	■	■	■
Finlandia	■	■	■
Francja	■	■	■
Grecja	■	■	■
Hiszpania	■	■	■
Holandia	■	■	■
Irlandia	■	■	■
Islandia	■	■	■
Liechtenstein	■	■	■
Litwa	■	■	■

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Luksemburg	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Łotwa	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Malta	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Niemcy	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Norwegia	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Portugalia	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Rumunia	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Słowacja	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Słowenia	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Szwajcaria	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Szwecja	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Węgry	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wielka Brytania	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Włochy	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Taltz (iksekizumab) [redacted]

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 20.07.2021 r., znak PLR.4500.1319.2021.10.RBO (data wpływu do AOTMiT 27.07.2021 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, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Taltz, iksekizumab, roztwór do wstrzykiwań, 80 mg/ml, 2, wstrzykiwacze 1 ml., kod GTIN: 05909991282950

w ramach programu lekowego „Leczenie aktywnej postaci zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M 45)”. Wnioskowany poziom odpłatności – bezpłatnie, refundacja w ramach obecnie istniejącej grupy limitowej 1184.0, Iksekizumab.

Zgodnie z ChPL produkt leczniczy Taltz jest wskazany w leczeniu postaci aktywnej zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa u dorosłych pacjentów, u których odpowiedź na leczenie konwencjonalne jest niewystarczająca. Wnioskowane wskazanie jest zatem zawężone względem wskazania rejestracyjnego zgodnie z treścią proponowanego programu lekowego.

Problem zdrowotny

Zeszytniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK) należące do grupy spondyloartropatii zapalnych (SpA), to przewlekła, postępująca choroba zapalna, która nie leczona prowadzi do stopniowego zeszytnienia stawów krzyżowo-biodrowych i kręgosłupa. (...) Oczekiwana długość życia u chorych z ZZSK jest krótsza w porównaniu do populacji ogólnej z uwagi na występujące powikłania, w tym kardiologiczne. Dodatkowo w związku z postępującym ograniczeniem sprawności ok. 10–30% chorych rezygnuje z pracy zawodowej po 10 latach trwania choroby.

Liczba pacjentów w Polsce szacowana jest na ok. 150 tys. Choroba rozpoczyna się przed 40. r.ż., ale w większości przypadków pierwsze jej objawy pojawiają się przed 30. r.ż. Zagrożenie kalectwem związane jest głównie z zajęciem stawów biodrowych i zeszytnieniem szyjnego odcinka kręgosłupa. Skrócony czas przeżycia występuje wskutek amyloidozy, złamań kręgosłupa i zmian narządowych oraz częstszego współistnienia chorób sercowo-naczyniowych.

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako technologię alternatywną dla iksekizumabu we wnioskowanym wskazaniu wskazał sekukinumab. Wybór ten biorąc pod uwagę Rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań należy uznać za niewystarczający. Wnioskodawca nie uwzględnił wszystkich możliwych do zastosowania we wnioskowanym wskazaniu technologii opcjonalnych tj. nie uwzględnił inhibitorów TNF (adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliksymab) aktualnie refundowanych w ramach programu lekowego B.36 w populacji wnioskowanej.

Podkreślić należy, że porównanie iksekizumabu z innymi lekami biologicznymi modyfikującymi przebieg choroby (w tym inhibitorami TNF) u pacjentów u których nie uzyskano wystarczającej odpowiedzi na leczenie NLPZ zostało przeprowadzone także w ramach procedury refundacyjnej w innych agencjach m.in. CADTH 2020, PBAC 2020. Również inne substancje czynne podlegające ocenie Agencji we wnioskowanym wskazaniu tj. upadacytynib porównane były względem wszystkich możliwych do zastosowania w ramach wnioskowanego programu lekowego substancji czynnych. W opinii ankietowanych przez Agencję, w toku weryfikacji niniejszej analizy, ekspertów klinicznych inhibitory TNF-alfa stanowią wraz z SEK technologie alternatywne dla wnioskowanego IKS.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących iksekizumab z sekukinumabem, wnioskodawca przeprowadził porównanie pośrednie metodą Buchera poprzez placebo. Do porównania włączono 4 randomizowane badania kliniczne: 2 dla wnioskowanej technologii COAST-V i COAST-W oraz 2 dla przyjętego komparatora MEASURE 2 i MEASURE 4. Tam gdzie było to możliwe wyniki porównania pośredniego przedstawiono odrębnie w populacji chorych dotychczas nieleczonych lekami biologicznymi oraz chorych z nieadekwatną odpowiedzią lub nietolerancją iTNF. W odniesieniu do częstości występowania odpowiedzi BASDAI50 oraz oceny bezpieczeństwa przedstawiono wyniki w populacji ogólnej.

Porównanie pośrednie IKS vs SEK

Wyniki porównania pośredniego iksekizumabu i sekukinumabu wskazują na porównywalną skuteczność po 16 tyg. terapii w zakresie punktów końcowych dot.: częstości występowania odpowiedzi ASAS20, ASAS40 i BASDAI50, a także zmiany wyniku w skali BASDAI oraz jakości życia mierzonej kwestionariuszem SF-36 PCS.

Porównanie bezpośrednie IKS vs ADA - pacjenci z ZZSK nieleczeni dotychczas inhibitorami TNF (u chorych występowała niewystarczająca odpowiedź na leczenie ≥ 2 NLPZ) – badanie COAST-V

Biorąc pod uwagę fakt, iż w badaniu COAST-V, w jednym z ramion pacjenci stosowali adalimumab w dawce 40 mg co 2 tyg., który należy do grupy iTNF i aktualnie stosowany jest u pacjentów we wnioskowanym wskazaniu, analitycy przedstawili porównanie IKS (dawka 8 mg co 4 tyg.) vs ADA (40 mg co 2 tyg.).

Wyniki porównania IKS vs ADA, wykazały brak IS różnic między grupami po 16 tyg. terapii w zakresie częstości występowania odpowiedzi ASAS20, ASAS40, BASDAI50 oraz szansy uzyskania u pacjentów nieaktywnej choroby wg ASDAS ($< 1,3$ pkt).

Ocena długookresowa skuteczności IKS – 52 tyg. badania COAST-V i COAST-W

Po 52 tyg. leczenia IKS (dawka 80 mg co 4 tyg.) wśród pacjentów niestosujących wcześniej leków biologicznych oraz po nieskuteczności lub nietolerancji iTNF odpowiedź ASAS20 odnotowano odpowiednio u ok. 65,4% i 52,6%, odpowiedź ASAS40 u ok. 53,1% i 34,2%, odpowiedź BASDAI50 u ok. 53,1% i 27,2%, ponadto odsetek pacjentów z nieaktywną chorobą wg ASDAS (wynik $< 1,3$ pkt) wyniósł ok. 22,2% i 8,8%, a odsetek z istotną klinicznie poprawą ASDAS ($\geq 1,1$ zmiana od wartości początkowych) wyniósł odpowiednio ok. 63% i 46,5%.

Opracowania wtórne

Odnaleziono 6 przeglądów systematycznych, w tym metaanalizę sieciową Deodhar 2020, której celem było przeprowadzenie porównania wszystkich obecnie stosowanych i badanych terapii biologicznych w leczeniu aktywnego zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, na podstawie dostępnych danych z badań RCT II/III fazy. W metaanalizie tej wykazano brak IS różnic między IKS a aktualnie refundowanymi w programie B.36. technologiami lekowymi tj. etenerceptem, infliksimabem, certolizumabem pegol, adalimumabem, golimumabem i sekukinumabem w zakresie uzyskania odpowiedzi ASAS20, zmiany BASFI oraz CRP względem wartości wyjściowych, po 12-16 tyg. terapii.

Analiza bezpieczeństwa

Porównanie pośrednie IKS vs SEK

Wykazano brak IS różnic między grupami IKS vs SEK w populacji ogólnej w częstości występowania AEs ogółem oraz prowadzących do przerwania leczenia. W badaniach nie odnotowano żadnego zgonu w trakcie 16 tyg. terapii w ramionach IKS (dawka 80 mg co 4 tyg.), SEK (150 mg co 4 tyg.) i PLC.

Porównanie bezpośrednie IKS vs ADA - pacjenci z ZZSK nieleczeni dotychczas inhibitorami TNF (u chorych występowała niewystarczająca odpowiedź na leczenie ≥ 2 NLPZ) – badanie COAST-V

Wykazano brak IS różnic między grupami IKS vs ADA po 16 tyg. terapii w częstości występowania zgonu, SAEs, TEAEs ogółem oraz ze względu na stopień nasilenia oraz AEs prowadzących do przerwania leczenia. Najczęściej występującymi (u $> 10\%$ pacjentów) AEs w grupie IKS były infekcje ogółem, a w grupie ADA neutropenia oraz infekcje ogółem. Wyniki porównania wykazały IS niższą szansę wystąpienia neuropenii w grupie IKS niż ADA.

Ocena długookresowa skuteczności IKS – 52 tyg. badania COAST-V i COAST-W

Po 52 tyg. leczenia IKS nie odnotowano żadnego zgonu. Poważne zdarzenia niepożądane odnotowano u 5,2% pacjentów. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAEs) ogółem odnotowano u 71,6% chorych, w większość były łagodnego lub umiarkowanego stopnia nasilenia.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Wnioskodawca przeprowadził analizę minimalizacji kosztów w 1,5-rocznym horyzoncie czasowym, w której iksekizumab (IKS) porównywano z sekukinumabem (SEK). Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, [REDACTED]

Analitycy wykonali analizę minimalizacji kosztów dla porównania IKS z inhibitorami TNF finansowanymi obecnie w ramach wnioskowanego programu lekowego. Z obliczeń własnych wynika, że w wariantcie z RSS stosowanie iksekizumab jest [REDACTED] od stosowania adalimumabu [REDACTED] etanerceptu [REDACTED], infliksymabu [REDACTED] golimumabu [REDACTED] i certolizumabu [REDACTED].

Ze względu na fakt, iż analiza kliniczna nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości wnioskowanej technologii nad komparatorem, w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**. Obliczona przez analityków cena zbytu netto technologii wnioskowanej, przy której koszt stosowania wnioskowanej technologii medycznej jest nie wyższy niż koszt technologii dotychczas refundowanej w analizowanym wskazaniu o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania, tj. adalimumabu wynosi [REDACTED].

Największy wpływ na wynik analizy mają założenia dotyczące odsetka pacjentów stosujących podtrzymującą dawkę sekukinumabu wynoszącą 300 mg, prawdopodobieństwo adekwatnej odpowiedzi na leczenie biologiczne w II cyklu modelu, koszt podania leków, a także długość horyzontu czasowego. Jednocześnie z powyższymi założeniami związane są główne, oprócz wyboru komparatora, ograniczenia modelu. [REDACTED]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują na [REDACTED]. W przypadku objęcia refundacją leku Taltz, w wariantcie z RSS wydatki [REDACTED] w II roku, natomiast w przypadku wariantu nieuwzględniającego instrumentu dzielenia ryzyka wydatki [REDACTED] w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego. Wyniki z perspektywy wspólnej są tożsame z wynikami z perspektywy płatnika publicznego ze względu na brak współpłacenia za leki ze strony pacjentów.

W ramach przeprowadzonej analizy wrażliwości wykazano że największe zmiany wydatków inkrementalnych zaobserwowano w scenariuszach, w których testowano alternatywny odsetek chorych stosujących sekukinumab w dawce 300 mg w fazie leczenia podtrzymującego, przy założeniu większego rocznego przyrostu chorych leczonych inhibitorami IL-17 w ramach programu lekowego B.36 oraz w przypadku zwiększenia docelowych udziałów iksekizumabu.

W związku z niepewnością co do wartości przyjętych przez wnioskodawcę przeprowadzono obliczenia własne uwzględniając dane otrzymane od ekspertów klinicznych. W związku z faktem, iż w opinii ekspertów praktycznie wszyscy pacjenci stosujący leki podskórne aplikują je samodzielnie w domu, postanowiono nie uwzględniać kosztów podania IKS i SEK. Dodatkowo skorygowano odsetek pacjentów leczonych większą dawką podtrzymującą sekukinumabu (300 mg), ponieważ wg ekspertów w Polsce wynosi on od 1% do 10%. Przyjęcie powyższych założeń powoduje, że inkrementalne koszty ponoszone przez płatnika publicznego w wariantcie z RSS wzrastają o ponad 40% (przy 10% odsetku pacjentów leczonych większą dawką SEK) oraz o ok. 60% (przy 1% odsetku pacjentów leczonych większą dawką SEK) w stosunku do wariantu podstawowego analizy.

Ograniczeniem AWB jest pominięcie przejmowania udziałów w rynku przez iksekizumab od inhibitorów TNF-alfa finansowanych w ramach PL B.36 (adalimumabu, certolizumabu pegol, etanerceptu, golimumabu i infliksymabu) co wpływa na niepewność oszacowania populacji docelowej i może powodować niedoszacowanie kosztów inkrementalnych. Zdaniem ekspertów klinicznych ankietowanych przez Agencję, w przypadku rozpoczęcia finansowania wnioskowanej technologii w ramach PL B.36, iksekizumab przejmie udziały rynkowe również od inhibitorów TNF-alfa. Niepewność budzi również przyjęcie 2-letniego horyzontu czasowego analizy, który wg analityków Agencji może nie być wystarczający do ustalenia rzeczywistej równowagi na rynku.

Uwagi do zapisów programu lekowego

- Zgodnie z rekomendacjami ASAS i stanowiskiem PTR czas nieskutecznego leczenia NLPZ przed włączeniem leczenia biologicznego powinien wynosić dla dwóch leków 4 tygodnie łącznie (dr n. med. Marcin Stajszczyk, Kierownik Oddziału Reumatologii i Chorób Autoimmunologicznych w Śląskim Centrum Reumatologii, Rehabilitacji i Zapobiegania Niepełnosprawności im. Gen. J. Ziętka)
- Konsultant Krajowy w dziedzinie reumatologii, prof. dr hab. n. med. Brygida Kwiatkowska oraz Konsultant Wojewódzki w dziedzinie reumatologii, prof. dr hab. n. med. Joanna Makowska nie zgłosiły uwag do wnioskowanego programu lekowego.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 rekomendacje pozytywne (HAS 2020 i PBAC 2020) oraz 2 pozytywne warunkowe (NICE 2021 i CADTH 2020). Rekomendacje warunkowe uzależniały zalecenie od zapewnienia

odpowiedniej ceny leku, a rekomendacja brytyjska NICE 2021 dodatkowo zawężyła refundację do osób, u których zastosowanie inhibitorów TNF-alfa jest niemożliwe, lub u których nie działają one wystarczająco dobrze.

Wszystkie odnalezione rekomendacje zwracają uwagę na korzyść kliniczną ze stosowania iksekizumabu w porównaniu z placebo u dorosłych pacjentów z ZZSK, u których odpowiedź na terapię konwencjonalną była niewystarczająca, ale jednocześnie podkreślają brak klinicznej wartości dodanej w porównaniu z inhibitorami TNF-alfa oraz sekukinumabem w leczeniu tej choroby.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 49. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>I. Uwagi do całości analiz:</p> <p>W przedłożonych analizach wskazano, że komparatorem dla wnioskowanej technologii jest sekukinumab (SEK). Dla prawidłowości przeprowadzanego procesu HTA, kluczowe jest uwzględnienie możliwie najszerszego spektrum technologii opcjonalnych, możliwych do zastosowania w danym stanie klinicznym.</p> <p>Należy zwrócić uwagę, że zgodnie z odnalezionymi przez wnioskodawcę wytycznymi klinicznymi w analizowanej populacji można zastosować również inhibitory TNF-alfa (adalimumab, etanercept, golimumab, certolizumab pegol, inflixymab). W związku z faktem, iż leki te są obecnie refundowane w ramach programu lekowego B.36 i stosowane w populacji docelowej powinny zostać uwzględnione w analizie. Tym samym przedstawienie w analizie klinicznej jedynie porównania z SEK należy uznać za niewystarczające.</p> <p>W związku z powyższym analizy nie spełniają następujących wymagań:</p> <p>§ 4 ust. 1 pkt 3-5 oraz § 4 ust. 2-3 Rozporządzenia, § 5 ust. 1-12 Rozporządzenia, § 6 ust. 1-6 Rozporządzenia.</p>	NIE	<p>W opinii wnioskodawcy iksekizumab będzie konkurował o populację chorych obecnie kwalifikowanych do leczenia sekukinumabem, ponieważ jest lekiem o analogicznym mechanizmie działania oraz jest identycznie pozycjonowany w wytycznych klinicznych.</p> <p>W opinii analityków, biorąc pod uwagę Rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań, wybór ten należy uznać za niewystarczający. Szczegółowy komentarz zawarto w rozdziale 3.6 niniejszej analizy weryfikacyjnej.</p>
<p>II. w ramach Analizy Klinicznej (AKL):</p> <p>1. Analiza kliniczna nie zawiera przeglądu systematycznego badań pierwotnych (§ 4 ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> Nie przedstawiono szczegółowej oceny jakości wszystkich badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy. Ocena jakości badań MEASURE 2 i MEASURE 4 przedstawiona została w sposób skrócony bez szczegółowych uzasadnień.</p>	TAK	<p>Wnioskodawca przedstawił szczegółową ocenę jakości badań MEASURE 2 i MEASURE 4.</p>
<p>2. Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera zestawienia wyników uzyskanych w badaniach MEASURE 2 i MEASURE 4, w zakresie zgodnym z kryteriami włączenia do przeglądu dla punktów końcowych, w postaci tabelarycznej (§ 4 ust. 3 pkt 6 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> Wnioskodawca w ramach przeprowadzonego porównania pośredniego skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii z sekukinumabem (SEK) nie przedstawił wyników w odniesieniu do punktu końcowego dotyczącego uzyskanej poprawy w skali ASDAS. Jednocześnie nie zostały wskazane przyczyny odstąpienia od dokonania porównania w zakresie tego punktu końcowego. Podkreślić należy, że zgodnie z treścią programu lekowego B.36 adekwatna odpowiedź na leczenie po 3 miesiącach (± 1 miesiąc) terapii definiowana jest jako m.in. zmniejszenie wartości ASDAS o 50% lub $\geq 1,1$ jednostki w stosunku do wartości sprzed leczenia. Wnioskodawca w ramach kryteriów włączenia (schemat PICO) uwzględnił wartość ASDAS jako klinicznie istotny punkt końcowy. Również w opinii, ankietowanych przez Agencję w ramach prac nad raportem nr OT.4231.25.2021 Rinvoq, ekspertów klinicznych, poprawa w zakresie wartości ASDAS uznawana jest za jeden z istotnych klinicznie punktów końcowych.</p>	NIE	<p>Wnioskodawca nie przeprowadził porównania pośredniego dla punktu końcowego dot. poprawy wyniku w skali ASDAS, ze względu na brak danych z badań dla komparatora dla populacji chorych wyodrębnionych w zależności od stosowania wcześniej terapii biologicznej. W opinii wnioskodawcy wykorzystywanie danych dla populacji ogólnej z badań dla SEK byłoby nieprawidłowe.</p> <p>W opinii analityków, uzasadnienie wnioskodawcy jest niewystarczające ze względu na fakt, iż dokonał on porównania pośredniego dla punktu końcowego dot. odpowiedź BASDAI50 oraz oceny bezpieczeństwa opierając się na danych dla populacji ogólnej. Brak wyników porównania pośredniego dot. poprawy w skali ASDAS stanowi ograniczenie AKL wnioskodawcy.</p>

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>III. w ramach Analizy Wpływu na Budżet (AWB):</p> <p>1. AWB nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy, lub decyzję o podwyższeniu ceny (§ 6 ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> Wnioskodawca nie uwzględnił w analizie przejęcia rynku od innych, refundowanych w ramach programu lekowego B.36, leków tj. inhibitorów TNF alfa (adalimumabu, etanerceptu, golimumabu, certolizumabu pegol, inflixymabu).</p>	NIE	<p>Wg wnioskodawcy iksekizumab będzie w praktyce przejmował udziały wyłącznie od sekukinabu.</p> <p>Podjęcie to jest sprzeczne z opiniami ekspertów klinicznych ankietowanych przez AOTMiT, w związku z czym budzi wątpliwości analityków.</p>

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

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

Informacje wstępne: brak niezgodności.

Analiza problemu decyzyjnego:

- Wybór komparatorów nie został uzasadniony w oparciu o aktualne wytyczne i standardy postępowania oraz praktykę kliniczną, uwzględniając cel leczenia. Omówienie tego zagadnienia jest dostępne w rozdz.3.6. AWA.

Analiza kliniczna:

- populacja w badaniach klinicznych nie odpowiada całkowicie populacji wnioskowanej. Szczegóły przedstawiono w rozdz. 4.1.3.2 oraz w rozdz. 4.1.4.;
- nie uwzględniono wszystkich technologii opcjonalnych możliwych do zastosowania w populacji docelowej.

Analiza ekonomiczna:

- W AE przyjęto nieodpowiedni horyzont czasowy. Omówienie tego zagadnienia jest dostępne w rozdz.5.3.2. AWA.

Analiza wpływu na budżet:

- Przy szacowaniu populacji docelowej nie uwzględniono możliwości przejmowania rynku przez iksekizumab od wszystkich leków refundowanych w ramach wnioskowanego PL (inhibitorów TNF-alfa).

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

Baeten 2015	Baeten D., et al., Secukinumab, an Interleukin-17A Inhibitor, in Ankylosing Spondylitis., N Engl J Med. 2015 Dec 24;373(26):2534-48
Benucci 2020	Benucci M., et al., Therapeutic potential of ixekizumab in the treatment of ankylosing spondylitis: A review on the emerging clinical data, Therapeutics and Clinical Risk Management (2020) 16 (287-297).
Braun 2015	Braun J., et al., Secukinumab Improves Multiple Parameters Of Disease Activity In Subjects With Active Ankylosing Spondylitis Through 52 Weeks Of Subcutaneous Therapy: Data From The Phase 3 Measure 2 Study, Annals of the Rheumatic Diseases 74(Suppl 2):1147-1147
Deodhar 2019	Deodhar A., et al., Efficacy and Safety of Ixekizumab in the Treatment of Radiographic Axial Spondyloarthritis: Sixteen-Week Results From a Phase III Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial in Patients With Prior Inadequate Response to or Intolerance of Tumor Necrosis Factor Inhibitors., Arthritis and Rheumatology 2019 71:4 (599-611)
Deodhar 2020	Deodhar A, et al., A systematic review and network metaanalysis of current and investigational treatments for active ankylosing spondylitis, Clin Rheumatol 2020 Aug;39(8):2307-2315
Dougados 2020	Dougados M., et al., Efficacy and safety of ixekizumab through 52 weeks in two phase 3, randomised, controlled clinical trials in patients with active radiographic axial spondyloarthritis (COAST-V and COAST-W)., Ann Rheum Dis 2020;79:176–185
Dougados 2020a	Dougados M, et al., Erratum: Efficacy and safety of ixekizumab through 52 weeks in two phase 3, randomised, controlled clinical trials in patients with active radiographic axial spondyloarthritis (COAST-V and COAST-W) (Annals of the rheumatic diseases (2020) 79 2 (176-185)), Annals of the rheumatic diseases. 79 (6) (pp e75), 2020.
Kiltz 2020	Kiltz U, et al., Ixekizumab Improves Functioning and Health in the Treatment of Radiographic Axial Spondyloarthritis: week 52 Results from 2 pivotal studies, The Journal of rheumatology 2020
Kivitz 2018	Kivitz A., et., Efficacy and Safety of Secukinumab 150 mg with and Without Loading Regimen in Ankylosing Spondylitis: 104-week Results from MEASURE 4 Study., Rheumatol Ther. 2018 Dec;5(2):447-462
Lee 2020	Lee Y., et al., Comparative efficacy and safety of secukinumab and ixekizumab in patients with active ankylosing spondylitis, Z Rheumatol (2020)
Marzo-Ortega 2020	Marzo-Ortega H, et al., Impact of Ixekizumab on Work Productivity in Patients with Ankylosing Spondylitis: results from the COAST-V and COAST-W Trials at 52 Weeks, Rheumatology and Therapy 2020
Mease 2019	Mease P., et al., Translating Improvements with Ixekizumab in Clinical Trial Outcomes into Clinical Practice: ASAS40, Pain, Fatigue, and Sleep in Ankylosing Spondylitis, Rheumatology and Therapy 2019 6:3 (435-450)
Sieper 2017	Sieper J., et al., MEASURE 2 Study Group., Secukinumab efficacy in anti-TNF-naive and anti-TNF-experienced subjects with active ankylosing spondylitis: results from the MEASURE 2 Study., Ann Rheum Dis. 2017 Mar;76(3):571592
van der Heijde 2018	van der Heijde D., et al., Ixekizumab, an interleukin-17A antagonist in the treatment of ankylosing spondylitis or radiographic axial spondyloarthritis in patients previously untreated with biological disease-modifying anti-rheumatic drugs (COAST-V): 16 week results of a phase 3 randomised, doubleblind, active-controlled and placebo-controlled trial. The Lancet 2018 392:10163 (2441-2451)
Wang 2021	Wang P., et al., Efficacy and safety of interleukin-17A inhibitors in patients with ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials., Clin Rheumatol. 2021 Jan 12

Yin 2020 Yin Y., et al., Efficacy and safety of IL-17 inhibitors for the treatment of ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis, *Arthritis Research & Therapy* (2020) 22:111

Rekomendacje kliniczne i finansowe

ACR/SAAR/SPARTAN 2019 American College of Rheumatology / The Spondylitis Association of America, 2019 Update of the American College of Rheumatology/ Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis; *Arthritis Care & Research* Vol. 71, No. 10, October 2019, pp 1285–1299

ASAS-EULAR 2016 ASAS-EULAR, 2016 update of the ASAS – EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis, *Ann Rheum Dis* 2017; 76:978 - 991

NICE 2021 NICE Pathways 2021: Managing spondyloarthritis in adults. <http://pathways.nice.org.uk/pathways/spondyloarthritis>

SFR 2018 French Society for Rheumatology, 2018 update of French Society for Rheumatology (SFR) recommendations about the everyday management of patients with spondyloarthritis, *Joint Bone Spine* 85 (2018) 275 – 284. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1297319X18300083?via%3Dihub>

SSR 2018 Gratacos J., et al. Recommendations by the Spanish Society of Rheumatology on the Use of Biological Therapies in Axial Spondyloarthritis. *Reumatol Clin.* 2018; 14(6): 320–333. <https://www.reumatologiaclinica.org/en-pdf-S2173574318301205>

SPR 2016 PM Machado, et al., Portuguese recommendations for the use of biological therapies in patients with axial spondyloarthritis – 2016 update, *Sociedade Portuguesa de Reumatologia, Acta Reumatol port.* 2018;43:52-61

PTR 2021 Stajszczyk M., et al., Sekukinumab w leczeniu pacjentów z osiową i obwodową spondyloartropatią — aktualizacja stanowiska ekspertów Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego, 2021, DOI: 10.5603/FR.2021.000

Pozostałe publikacje

AWA OT.4231.25.2021 Rinvoq Analiza weryfikacyjna AOTMiT, Wniosek o objęcie refundacją leku Rinvoq (upadacynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie aktywnej postaci zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD 10 M45)”, 24 czerwca 2021 r.

ChPL Taltz Charakterystyka Produktu Leczniczego Taltz, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/taltz-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 23.09.2021 r.)

Komunikat DGL z dn. 31-08-2021 Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do czerwca 2021 r.

EMA 2017 European Medicines Agency, Guideline on the Clinical Investigation of Medicinal Products for the Treatment of Axial Spondyloarthritis, 12.10.2017

Lindstrom 2019 Lindström et al. *Arthritis Research & Therapy* (2019) 21:128 <https://doi.org/10.1186/s13075-019-1908-9>

Załączniki

- Załącznik 1. [REDAKTOWANE] Taltz (iksekizumab) stosowany w leczeniu zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa. Analiza problemu decyzyjnego. Wersja 1.1. MAHTA. Warszawa, 28.04.2021 r.
- Załącznik 2. [REDAKTOWANE], Taltz (iksekizumab) stosowany w leczeniu zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa. Analiza kliniczna. Wersja 1.2. MAHTA. Warszawa, 6.09.2021 r.
- Załącznik 3. [REDAKTOWANE] Taltz (iksekizumab) stosowany w leczeniu zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa. Analiza ekonomiczna. Wersja 1.1. MAHTA. Warszawa, 28.04.2021 r.
- Załącznik 4. [REDAKTOWANE] Taltz (iksekizumab) stosowany w leczeniu zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Wersja 1.1. MAHTA. Warszawa, 28.04.2021 r.
- Załącznik 5. [REDAKTOWANE]. Taltz (iksekizumab) stosowany w leczeniu zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa. Analiza racjonalizacyjna. Wersja 1.0. MAHTA. Warszawa, 28.04.2021 r.
- Załącznik 6. Odpowiedź na wezwanie do uzupełnienia minimalnych wymagań zawartych w piśmie OT.4231.37.2021.AKI.2 z dnia 7.09.2021 r.