



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

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

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4231.38.2021

Data ukończenia: 4.11.2021 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 z późn. zm.) 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 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Eli Lilly Polska Sp. z o.o.)

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

Zakres wyłączenia jawności: dane UCB Pharma S.A., Pfizer Europe MA EEIG, Sandoz GmbH, Novartis Poland sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) 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 z późn. zm.).

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

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

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020, poz. 2176 z późn. zm.) 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

ACR	American College of Rheumatology
AE	analiza ekonomiczna
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AIAT	aminotransferaza alaninowa
AKL	analiza kliniczna
APD	analiza problemu decyzyjnego
ASAS	Assessment in Ankylosing Spondylitis Working Group
ASDAS	poziom aktywności ZZSK (ang. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score)
AspAT	aminotransferaza asparaginianowa
ASQoL	kwestionariusz jakości życia w ZZSK (ang. Ankylosing Spondylitis Quality of Life)
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
axSpA	spondyloartropatia osiowa (ang. axial spondyloarthritis)
BASDAI	wskaźnik aktywności ZZSK (ang. Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index)
BASFI	Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index
BIP	Biuletyn informacji publicznej
BSC	najlepsze leczenie wspomagające (ang. best supportive care)
BSR-BHPR	British Society for Rheumatology
CER	certolizumab pegol
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (ang. cost minimization analysis)
CRA	Canadian Rheumatology Association
CRP	stężenie białka C-reaktywnego
CUA	analiza kosztów użyteczności (ang. cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (ang. cost utility ratio)
DGL	Departament Gospodarki Lekami
EAN	europejski kod towarowy (ang. european article number)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
ETA	etanercept
EULAR	European League Against Rheumatism
FDA	Agencja Żywności i Leków
GKS	glikokortykosteroidy
HAS	Haute Autorité de Santé
HLA-B27	ludzki antygen leukocytny B27
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
ICD-10	międzynarodowa klasyfikacja chorób i stanów zdrowia
iIL-17	inhibitor interleukiny 17
IKS	iksekizumab

IL-17	interleukina 17
iTNF	inhibitor czynnika nekrozy nowotworów (ang. tumor necrosis factor inhibitor)
ITT	analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. Intention To Treat)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2021 r., poz. 974)
LMPCh	leki modyfikujące przebieg choroby
ŁZS	łuszczycowe zapalenie stawów
MRI	obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (ang. magnetic resonance imaging)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NLPZ	niesteroidowe leki przeciw zapalne
NMA	metaanaliza sieciowa
nr-axSpA	nieradiograficzna spondyloartropatia osiowa
OB	odczyn Biernackiego
p	wartość p (ang. p-value)
PLC	placebo
PLT	płytki krwi
pSpA	obwodowa spondyloartropatia
PTR	Polskie Towarzystwo Reumatologiczne
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)
RCT	randomizowane badanie kliniczne (ang. randomised clinical trial)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2021 r., poz. 74)
RR	ryzyko względne (ang. relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme)
RTG	radiografia (zdjęcie rentgenowskie)
RZS	reumatoidalne zapalenie stawów
SD	odchylenie standardowe
SEK	sekukinumab
SFR	French Society for Rheumatology
sLMPCh	standardowe (konwencjonalne) leki modyfikujące przebieg choroby
SMC	Scottish Medicines Consortium
SpA	Spondyloartropatia
SPARCC	Kanadyjskie Konsorcjum Badawcze Spondyloartropatii

Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa 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)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.)
VAS	wizualna skala analogowa (ang. visual analogue scale)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WHOCC	Centrum Współpracy nad Metodologią Statystyczną Leków podlegające Światowej Organizacji Zdrowia (World Health Organization Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology)
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
ZZSK	zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	10
3.1.1.4. Wnioskowany sposób finansowania	11
3.1.1.5. Wnioskowane wskazanie	11
3.1.1.6. Ocena analityków Agencji	15
3.2. Problem zdrowotny	15
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	17
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	18
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	18
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	21
3.5. Refundowane technologie medyczne	22
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	23
4. Ocena analizy klinicznej	24
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	24
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	24
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	26
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	26
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	27
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	29
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	30
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	32
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	32
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	32
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	34
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	34
4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	34
4.3. Komentarz Agencji	34

5. Ocena analizy ekonomicznej.....	36
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	36
5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	36
5.1.2. Dane wejściowe do modelu	36
5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	38
5.2.1. Wyniki analizy podstawowej	38
5.2.2. Wyniki analizy progowej	38
5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości.....	38
5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	40
5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	41
5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu.....	42
5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	42
5.3.4. Obliczenia własne Agencji	43
5.4. Komentarz Agencji	44
6. Ocena analizy wpływu na budżet.....	46
6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	46
6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy	46
6.1.2. Dane wejściowe do modelu	46
6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	47
6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	48
6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy	49
6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości.....	50
6.3.3. Obliczenia własne Agencji	51
6.4. Komentarz Agencji	52
7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	53
8. Uwagi do zapisów programu lekowego	54
9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	55
10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach	57
11. Kluczowe informacje i wnioski	59
12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	62
13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	63
14. Źródła.....	64
15. Załączniki.....	67

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 27.08.2021 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.705.2021.15.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 (iksekizumab) roztwór do wstrzykiwań, 80 mg/ml, 2 wstrzykiwacze 1 ml, kod EAN: 05909991282950
 - Wnioskowane wskazanie:
zgodne z zapisami programu lekowego „Leczenie pacjentów z aktywną postacią spondyloartropatii (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10 M46.8)”
-

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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie
-

Proponowana cena zbytu netto:

-
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited,
Dunderrow, Kinsale,
Co. Cork, Irlandia

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 27.08.2021 r., znak PLR.4500.705.2021.15.RBO Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (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 żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523) dotyczących objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Taltz (iksekizumab) roztwór do wstrzykiwań, 80 mg/ml, 2 wstrzykiwacze 1 ml, kod EAN: 05909991282950 w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z aktywną postacią spondyloartropatii (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10 M46.8)”.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Agencja pismem z dnia 13.09.2021 r., znak OT.4231.38.2021.JM.2 wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia przekazano Agencji pismem z dnia 07.09.2021 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Taltz (iksekizumab) stosowanego w leczeniu spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK, ██████████, Warszawa, 2021 r., wersja 1.2;
- Analiza efektywności klinicznej dla leku Taltz (iksekizumab) stosowanego w leczeniu spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK, ██████████, Warszawa, 2021 r., wersja 1.2;
- Analiza ekonomiczna dla leku Taltz (iksekizumab) stosowanego w leczeniu spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK, ██████████, Warszawa, 2021 r., wersja 1.2;
- Analiza wpływu na system ochrony dla leku Taltz (iksekizumab) stosowanego w leczeniu spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK, ██████████, Warszawa, 2021 r., wersja 1.2;
- Analiza racjonalizacyjna dla leku Taltz (iksekizumab) stosowanego w leczeniu spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK, ██████████, Warszawa, 2021 r., wersja 1.1.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego [ChPL Taltz, zlecenie MZ]

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Taltz (iksekizumab) roztwór do wstrzykiwań, 80 mg/ml, 2 wstrzykiwacze 1 ml, kod EAN: 05909991282950
Kod ATC	L04AC13 (leki immunosupresyjne, inhibitory interleukiny)
Substancja czynna	iksekizumab (IKS)
Wnioskowane wskazanie	Zgodne z zapisami programu lekowego „Leczenie pacjentów z aktywną postacią spondyloartropatii (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10 M46.8)”.
Dawkowanie	<i>Spondyloartropatia osiowa bez zmian radiograficznych</i> Zalecana dawka to 160 mg (dwa wstrzyknięcia po 80 mg) w tygodniu 0, a następnie 80 mg co 4 tygodnie. U pacjentów z brakiem odpowiedzi po 16-20 tygodniach terapii, 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	Wstrzyknięcie podskórne.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	IKS 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 (ŁZS) i spondyloartropatii osiowej (axSpA) przez indukowanie stanu zapalnego prowadzącego do erozyjnego uszkodzenia kości i patologicznego tworzenia nowej kości. Neutralizacja IL-17A przez IKS hamuje to działanie. IKS nie wiąże się z ligandami IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E lub IL-17F. W badaniach wiązania <i>in vitro</i> potwierdzono, że IKS nie wiąże się z ludzkimi receptorami Fcγ typu I, IIa i IIIa ani z elementem C1q układu dopełniacza.

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

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

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	25.04.2016 r. (Europejska Agencja Leków) 02.06.2020 r. – rozszerzono wskazania rejestracyjne o ax-SpA
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<ul style="list-style-type: none"> Łuszczycy plackowata, w tym udzieli i młodzieży, Łuszczycowe zapalenie stawów, Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (axSpA ze zmianami radiograficznymi), axSpA bez zmian radiograficznych: do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią axSpA bez zmian radiograficznych z objaktywnymi objawami stanu zapalnego, o czym świadczy podwyższenie stężenia białka C-reaktywnego (CRP) i (lub) wyn k rezonansu magnetycznego (MR), u których odpowiedź na niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) była niedostateczna.
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Przedkładanie okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania leku (ang. Periodic safety update reports, PSURs)

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Taltz był oceniany przez Agencję w innych wskazaniach. Uzyskał on pozytywne stanowiska Rady Przejrzystości (RP) i rekomendacje Prezesa Agencji w ramach: programu lekowego: „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)”, pod warunkiem zapewnienia efektywności

kosztowej ocenianego leku (AOTMIT OT.4351.32.2017, nr w BIP: 109/2017) oraz w ramach programu lekowego „Leczenia aktywnej postaci zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M45)”, pod warunkiem pogłębienia zaproponowanego instrumentu podziału ryzyka (RSS) dla wnioskowanego leku (AOTMIT OT.4231.37.2021, nr w BIP: 112/2021). Wydano dla niego także negatywne stanowisko RP i rekomendację Prezesa w ramach programu lekowego: „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L40.5, M07.1, M07.2, M07.3)” (AOTMIT OT.4331.23.2019, w BIP: 100/2019). Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.1.4. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	program lekowy
Poziom odpłatności	bezpłatny
Grupa limitowa	istniejąca grupa limitowa 1184.0, iksekizumab
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	

3.1.1.5. Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Zgodne z kryteriami selekcji do programu lekowego „Leczenie pacjentów z aktywną postacią spondyloartropatii (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10 M46.8)”
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	<p>A.</p> <p>1. Podczas pierwszej kwalifikacji do programu oraz gdy jest to wskazane w opisie programu, udział pacjenta w programie wymaga uzyskania akceptacji za pośrednictwem aplikacji SMPT przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. Do czasu aktualizacji aplikacji SMPT, dopuszcza się udział pacjenta w programie na podstawie akceptacji Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, uzyskanej w inny sposób niż za pośrednictwem aplikacji SMPT. Ponadto, gdy jest to zaznaczone w opisie programu, udział pacjenta może wymagać uzyskania indywidualnej zgody Zespołu, o którym mowa powyżej.</p> <p>2. Do programu kwalifikuje się pacjentów:</p> <p>2.1. z przewlekłym bólem krzyża trwającym > 3 miesięcy i pojawieniem się objawów przed 45 r.ż., z obecnym zapaleniem stawów krzyżowo-biodrowych w badaniu rezonansu magnetycznego (MR) bez klasycznych zmian radiograficznych w stawach krzyżowo-biodrowych obserwowanych na zdjęciach RTG lub obecnym antygenem HLA B27 z ustalonym rozpoznaniem spondyloartropatii osiowej oraz pacjentów z zapaleniem stawów obwodowych lub przyczepów ścięgniętych z rozpoznaniem spondyloartropatii obwodowej na podstawie kryteriów klasyfikacyjnych SpA wg ASAS</p> <p>oraz</p> <p>z aktywną i ciężką postacią choroby, która musi być udokumentowana dwukrotnie w odstępie przynajmniej 4 tygodni, przy braku zmian leczenia w tym okresie:</p> <p>1) przy dominujących objawach ze strony kręgosłupa (postać osiowa) mimo stosowania co najmniej dwóch niesteroidowych leków przeciwzapalnych stosowanych kolejno przez co najmniej 4 tygodnie każdy (podawanych w różnym czasie) w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez pacjenta dawce;</p> <p>2) przy dominujących objawach ze strony stawów obwodowych (postać obwodowa) pomimo leczenia dwoma syntetycznymi, konwencjonalnymi lekami modyfikującymi postęp choroby:</p> <p>a) sulfasalazyna w dawce 2-3 g/dobę lub maksymalnej tolerowanej;</p> <p>b) metotreksat w dawce 25 mg/tydzień lub maksymalnej tolerowanej;</p>

	<p>przez okres minimum 3 miesięcy każdym lub po niepowodzeniu leczenia co najmniej jednym wstrzyknięciem dostawowym gl kortykosteroidów;</p> <p>3) przy zapaleniu ścięgien (postać obwodowa) pomimo stosowania co najmniej dwóch niesteroidowych leków przeciwzapalnych kolejno przez co najmniej 4 tygodnie każdy (podawanych w różnym czasie) w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez pacjenta dawce lub co najmniej jednokrotnego miejscowego podania glikokortykosteroidów.</p> <p>lub</p> <p>2.2. z ustalonym rozpoznaniem spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiograficznych, wcześniej leczonych biologicznie w programie „Leczenie inhibitorami TNF alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M 45)”, u których wystąpił brak skuteczności leczenia w trakcie terapii jednym inhibitorem TNF alfa lub wystąpiły działania niepożądane w trakcie terapii maksymalnie dwoma inhibitorami TNF alfa i którzy obecnie spełniają pozostałe kryteria kwalifikacyjne do niniejszego programu lekowego.</p> <p>3. Aktywną postać choroby stwierdza się, gdy spełnione są poniższe kryteria:</p> <p>3.1. w postaci osiowej przy dominujących objawach ze strony kręgosłupa:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) wartość wskaźnika BASDAI \geq 4 lub ASDAS \geq 2,1 w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 4 tygodni; 2) ból kręgosłupa \geq 4 oceniony za pomocą wizualnej skali analogowej VAS od 0 do 10 cm w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 4 tygodni; 3) ogólna ocena stanu choroby (aktywności, ciężkości i dalszej prognozy choroby oraz aktywności zawodowej) większa niż 5 cm na skali od 0 do 10 cm: <ol style="list-style-type: none"> a) ocena ta powinna być dokonana przez lekarza prowadzącego oraz drugiego lekarza – eksperta, specjalistę reumatologa, doświadczonego w leczeniu chorób z kręgu spondyloartropatii zapalnych lekami biologicznymi; b) w ocenie eksperta uwzględnia się: <ul style="list-style-type: none"> - obraz kliniczny choroby, - czynnik ryzyka szybkiej progresji choroby, - wyniki badania wskaźników ostrej fazy, - wyniki badań obrazowych, - status aktywności zawodowej, - występowanie powłok narządowych, w tym wtórnej amyloidozy, - współistnienie zapalenia przyczepów ścięgniastych, zajęcia narządu wzroku z częstymi zaostrzeniami zapalenia błony naczyniowej, możliwości alternatywnych sposobów leczenia; c) ocena przez lekarza eksperta jest prowadzona jednokrotnie po drugim pomiarze wartości BASDAI lub ASDAS; <p>3.2. w postaci obwodowej przy dominujących objawach ze strony stawów obwodowych i/lub przyczepów ścięgniastych:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) liczba obrzękniętych stawów i/lub zapalnie zmienionych przyczepów ścięgniastych (spośród ścięgien Achillesa oraz rozciągnięć podszwowych) – co najmniej 3 łącznie – w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 4 tygodni oraz 2) liczba tkliwych stawów i/lub przyczepów ścięgniastych (spośród ścięgien Achillesa oraz rozciągnięć podszwowych) – co najmniej 3 łącznie – w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 4 tygodni oraz 3) ogólna ocena aktywności choroby przez pacjenta odpowiadająca wartości 4 lub 5 w pięciostopniowej skali Likerta oraz 4) ogólna ocena aktywności choroby przez lekarza prowadzącego odpowiadająca wartości 4 lub 5 w pięciostopniowej skali Likerta oraz 5) ogólna ocena stanu choroby (aktywności, ciężkości i dalszej prognozy choroby oraz aktywności zawodowej), dokonana jednokrotnie po drugim pomiarze ilości zajętych stawów i przyczepów ścięgniastych przez lekarza prowadzącego oraz drugiego lekarza – eksperta, specjalistę reumatologa, doświadczonego w leczeniu chorób z kręgu spondyloartropatii zapalnych lekami biologicznymi – więcej niż 5 cm na skali od 0 do 10 cm, przy czym w ocenie eksperta uwzględnia się:
--	--

	<p>a) obraz kliniczny choroby,</p> <p>b) czynniki ryzyka szybkiej progresji choroby,</p> <p>c) wyn ki badania wskaźn ków ostrej fazy,</p> <p>d) wyniki badań obrazowych,</p> <p>e) status aktywności zawodowej,</p> <p>f) występowanie powikłań narządowych, w tym wtórnej amyloidozy,</p> <p>g) współistnienie zapalenia przyczepów ścięgniastych, zajęcia narządu wzroku z częstymi zaostrzeniami zapalenia błony naczyniowej, możliwości alternatywnych sposobów leczenia.</p> <p>4. W przypadkach, w których pacjentowi grozi kalectwo lub zagrożone jest jego życie, decyzją Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, pacjent może być zakwalifikowany do leczenia biologicznego w przypadku niespełnienia części kryteriów opisanych w programie, jeśli leczenie jest zgodne z aktualnie obowiązującymi rekomendacjami oraz wiedzą medyczną.</p> <p>5. W przypadku kobiet wymagana jest zgoda na świadomą kontrolę urodzeń, zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, którym odbywa się leczenie biologiczne.</p>
<p>Kryteria stanowiące przeciwwskazania do kwalifikacji do programu</p>	<p>B.</p> <p>Przeciwwskazania do udziału w programie wynikają z przeciwwskazań do stosowania określonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego substancji czynnej ujętej w programie lekowym, z uwzględnieniem rekomendacji EULAR/ASAS.</p>
<p>Adekwatna odpowiedź na leczenie</p>	<p>C.</p> <p>1. w przypadku postaci osiowej:</p> <p>a) po 3 miesiącach (± 1 miesiąc) terapii zmniejszenie wartości BASDAI $\geq 50\%$ lub ≥ 2 jednostki albo zmniejszenie wartości ASDAS o 50% lub $\geq 1,1$ jednostki w stosunku do wartości sprzed leczenia,</p> <p>b) po 6 miesiącach (± 1 miesiąc) terapii uzyskanie niskiej aktywności choroby mierzonej wartością BASDAI < 3 albo ASDAS $< 1,3$;</p> <p>2. w przypadku postaci obwodowej:</p> <p>a) po 3 miesiącach (± 1 miesiąc) terapii zmniejszenie o co najmniej 30% w stosunku do wartości sprzed leczenia łącznej liczby zajętych stawów i przyczepów ścięgniastych oraz zmniejszenie aktywności choroby wg skali Likerta o co najmniej jedną jednostkę, zarówno w ocenie chorego, jak i lekarza,</p> <p>b) po 6 miesiącach (± 1 miesiąc) terapii osiągnięcie niskiej aktywności choroby definiowanej jako zmniejszenie o co najmniej 50% w stosunku do wartości sprzed leczenia łącznej liczby zajętych stawów i przyczepów ścięgniastych oraz aktywności choroby wg skali Likerta, zarówno w ocenie chorego, jak i lekarza.</p>
<p>Kryteria i warunki zamiany terapii na inną</p>	<p>D.</p> <p>1. Zmiana terapii na leczenie inną, wymienioną w programie substancją czynną, możliwa jest tylko w następujących sytuacjach:</p> <p>a) wystąpienie ciężkiej reakcji uczuleniowej na substancję czynną lub pomocniczą lub</p> <p>b) wystąpienie ciężkich działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuowanie terapii, które nie ustępują mimo dostosowywania dawki leku zgodnie z ChPL lub</p> <p>c) brak uzyskania adekwatnej odpowiedzi na zastosowaną substancję czynną zgodnie z pkt C lub utrata adekwatnej odpowiedzi stwierdzona w trakcie dwóch kolejnych wizyt monitorujących.</p> <p>2. W ramach programu lekowego dotyczącego leczenia SpA nie jest możliwe zastosowanie więcej niż dwóch inh bitorów TNF alfa (certolizumab pegol, etanercept) oraz iksekizumabu w przypadku postaci osiowej oraz nie więcej niż jednego inhibitora TNF alfa (certolizumab pegol) oraz iksekizumabu w przypadku postaci obwodowej.</p> <p>3. W ramach programu nie dopuszcza się możliwości ponownej kwalifikacji do terapii substancją czynną, którą pacjent był leczony w przeszłości nieskutecznie.</p> <p>4. Kwalifikacja pacjenta do drugiego leku w ramach programu lekowego nie wymaga zgody Zespołu Koordynacyjnego, jeśli jest zgodna z opisem.</p>

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

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

3.1.1.6. Ocena analityków Agencji

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją IKS w ramach programu lekowego B.82 „Leczenie pacjentów z aktywną postacią spondyloartropatii (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10 M46.8)”. Byłaby to kolejna opcja terapeutyczna, którą można zastosować u pacjentów po niepowodzeniu NLPZ lub sLMPCh, a także pierwsza, którą można było podać osobom po niepowodzeniu aktualnie refundowanych inhibitorów TNF-alfa.

Zgodnie z ChPL Taltz wskazanie zarejestrowane dla IKS obejmuje nieradiograficzną axSpA, czyli jest węższe niż to aktualnie oceniane, które zawiera również postać obwodową.

W analizie klinicznej wnioskodawcy nie odnaleziono dowodów naukowych dla części wnioskowanej populacji pacjentów (tj. obwodowej postaci SpA), tym samym nie zawarto jej w analizie ekonomicznej. Wnioskodawca stwierdził, że oparł się na dostępnych dowodach naukowych, czyli badaniu COAST-X obejmującym „dorosłych chorych ze spondyloartropatią osiową. Wśród kryteriów włączenia do badania znalazło się co prawda zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych, ale jednocześnie u ok. 50% chorych wystąpiło obwodowe zapalenie stawów czy też zapalenie przyczepów ścięgniastych.” „Manifestacja objawów jednej z postaci choroby nie wyklucza bezobjawowego zapalenia pozostałych stawów. Z tego powodu wyniki badań przeprowadzonych w poszczególnych podtypach spondyloartropatii mogą być ekstrapolowane na całą grupę”. Przytoczył także opinię eksperta

– „Podział SpA z uwagi na kryteria klasyfikacyjne w praktyce klinicznej nie jest bardzo często istotny z uwagi na współwystępowanie u jednego pacjenta zarówno objawów osiowych, jak i obwodowych, a także subkliniczne występowanie aktywnego zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych u pacjentów z manifestacją kliniczną zapalenia stawów obwodowych, przyczepów ścięgniastych czy palców.” Wnioskodawca w swojej analizie klinicznej dodatkowo uwzględnił badania dla populacji pacjentów z ŁZS, które wskazały, że „IKS jest związane z istotną poprawą parametrów dotyczących aktywności ŁZS w porównaniu z BSC, co pozwala na wnioskowanie o skuteczności leku Taltz także w podtypach spondyloartropatii obwodowej.”

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

3.2. Problem zdrowotny

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

Spondyloartropatie zapalne to grupa chorób, w których dochodzi do zapalenia stawów kręgosłupa i tkanek okołokręgosłupowych, stawów obwodowych, przyczepów ścięgniastych oraz zmian zapalnych w wielu innych układach i narządach. Przyczyna spondyloartropatii nie jest znana. Jak w wielu chorobach reumatycznych, bierze się pod uwagę udział czynników genetycznych i zakażeń. W surowicy nie stwierdza się czynnika reumatoidalnego klasy IgM. Często obecny jest antygen HLA-B27.

Wyróżnia się postać osiową (ang. axial Spondyloarthritis, axSpA), w której dominują objawy ze strony kręgosłupa oraz obwodową (ang. peripheral Spondyloarthritis, pSpA) manifestującą się głównie zapaleniem

stawów (najczęściej niesymetrycznym) kończyn dolnych, a także stawów krzyżowo-biodrowych oraz zapaleniem ścięgien i palców. [Szczeklik 2021, PTR 2021]

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

Tabela 5. Kryteria rozpoznania axSpA i pSpA

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

Do spondyloartropatii głównie osiowych należą ZZSK i nieradiologiczna axSpA, czyli stan, gdy w obrębie stawów krzyżowo-biodrowych nie można wykazać zmian zapalnych w RTG. W praktyce klinicznej zapalenie stawów obwodowych, zapalenie przyczepów ścięgien (enthesitis) i zapalenia palców (dactylitis) występują odpowiednio u około 30%, 13,5% i 5,5% pacjentów z ZZSK i w podobnym odsetku u chorych z nr-axSpA. U około 12-20% chorych z pSpA występuje zapalny ból pleców, natomiast subkliniczne zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych w badaniu MRI może dotyczyć nawet 2-krotnie większego odsetka pacjentów. Dla axSpA charakterystyczna jest obecność stanu zapalnego stawów biodrowo-krzyżowych widocznego w MRI, bez zmian w obrazie RTG.

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

Epidemiologia

SpA występuje z częstością 0,9-1,7%. Według różnych badań nieradiograficzna axSpA dotyczy od około 0,1-0,5% do nawet >1% populacji. Natomiast wśród chorych z SpA odsetek pacjentów spełniających kryteria klasyfikacyjne ASAS dla pSpA wynosi około 25%. [PTR 2021, Carron 2020]

Rokowanie

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

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Tabela 6. Liczba pacjentów, u których zrealizowano poszczególne świadczenia w ramach programu lekowego – „Leczenie pacjentów z aktywną postacią spondyloartropatii (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK” w latach 2018-2020 [wg bazy SWIAD]

Leki w aktualnie obowiązującym programie lekowym	2018	2019	2020	Łącznie
certolizumab pegol	110	196	257	307
etanercept	-	-	5	5
Łącznie*	110	196	259	309

* Pacjenci mogli stosować w danym roku oba leki.

Tabela 7. Oszacowanie liczebności wnioskowanej populacji według ekspertów klinicznych

Ekspert	prof. dr hab. n. med. Brygida Kwiatkowska Konsultantka Krajowa w dziedzinie reumatologii		prof. dr hab. n. med. Witold Tłustochowicz Kierownik Kliniki Chorób Wewnętrznych i Reumatologii, Wojskowy Instytut Medyczny, Warszawa	
	Obecna liczba chorych* w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Obecna liczba chorych* w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce
Obecna liczba chorych* w Polsce	„Okolo 100 000 - 200 000”	„Okolo 4000-9000 nowych zachorowań rocznie”	„okolo 22 tys.”	„brak danych”
• w tym pacjenci z dominującymi objawami ze strony kręgosłupa (postać osiowa), pomimo leczenia ≥ 2 NLPZ	„około 95 000 – 190 000”	„Okolo 3500-8000 nowych zachorowań rocznie”	„brak danych”	[Nie podano informacji]
• w tym pacjenci z osiową postacią choroby po wcześniejszym leczeniu biologicznym w ramach programu ZZSK (po nieskuteczności 1 inhibitora TNF- α lub działaniach niepożądanych po max. 2 inhibitorach TNF- α)	„1,75% ogółu chorych”	[Nie podano informacji]	„196”	[Nie podano informacji]
• w tym pacjenci z dominującymi objawami ze strony stawów obwodowych (postać obwodowa), pomimo leczenia ≥ 2 sLMPCh	„około 4000 – 8000”	„Okolo 400 – 800 nowych zachorowań rocznie”	„brak danych”	[Nie podano informacji]
• w tym pacjenci z zapaleniem ścięgien (postać obwodowa), pomimo leczenia ≥ 2 NLPZ	„Okolo 1000 – 2000”	„Okolo 100 – 200 nowych zachorowań rocznie”	„brak danych”	[Nie podano informacji]
• w tym pacjenci z przeciwwskazaniami do stosowania aktualnie refundowanych inhibitorów TNF- α	„0,25%”	[Nie podano informacji]	„brak danych”	[Nie podano informacji]
Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	„Okolo 2% chorych”		„4 tys., 20% (mój szacunek wynikający z zzsk)”	

<p>grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce, które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii</p>	<p>„Wszyscy chorzy na nieradiograficzną spondyloartropatię jako lek stosowany w pierwszej linii leczenia, a w szczególności chorzy z wywiadem rodzinnym w kierunku łuszczycy, którzy nie spełniają kryteriów rozpoznania łuszczycowego zapalenia stawów oraz wszyscy chorzy, którzy nie zareagowali na przynajmniej jeden inhibitor TNF alfa”</p>	<p>„Brak danych na wyodrębnienie takich grup”</p>
<p>grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce, które nie korzystają ze stosowania ocenianej technologii</p>	<p>„nie ma”</p>	<p>„Brak danych aby je sprecyzować.”</p>
<p>rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia, które mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu</p>	<p>„Opracowanie szybkiej ścieżki diagnostycznej dla nieradiograficznej spondyloartropatii z ustalaniem rozpoznania i przeprowadzania przesiewu przez lekarzy medycyny pracy w zakładach pracy, przez lekarzy POZ oraz przez innych specjalistów, tak aby chory był wcześniej kierowany do reumatologów, odrębną ścieżką dedykowaną zapalnym chorobom reumatycznym. Opracowanie sieci ośrodków referencyjnych, w których może być przeprowadzana wczesna kompleksowa diagnostyka i włączane skuteczne leczenie na wczesnych etapach choroby”.</p>	<p>„Ułatwić dostęp do reumatologów w AOS. Zmodyfikować system leczenia biologicznego angażując lekarzy z AOS.”</p>

*Dorośli pacjenci z aktywną postacią spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10 M46.8), którzy spełniają pozostałe kryteria selekcji do programu lekowego.

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej przeszukano następujące źródła:

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

Dodatkowo przeprowadzono niestematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej. Wykorzystano słowa kluczowe: spondyloarthopathy, nonradiographic spondyloarthopathy, axial spondyloarthopathy, peripheral spondyloarthopathy.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 7.08.2021 r. (aktualizacja 20.09.2021 r.). W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 8 wytycznych. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>UpToDate 2021 (międzynarodowe)</p>	<p><u>Leczenie ax-SpA (ZZSK i nr-axSpA) u dorosłych pacjentów</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • U większości pacjentów z objawową osiową SpA zalecane jest stosowanie NLPZ jako terapii początkowej. • U pacjentów z axSpA i niewystarczającą odpowiedzią na leczenie dwoma różnymi NLPZ stosowanymi kolejno przez co najmniej 2 do 4 tygodni zalecany jest inhibitor TNF (iTNF). Wśród zalecanych iTNF wymieniono: etanercept, infliksimab, adalimumab, golimumab, certolizuma pegol. • U pacjentów, którzy mają przeciwwskazania do stosowania iTNF rekomendowane jest leczenie przeciwciałem IL-17: SEK lub IKS. Pomimo podobnej skuteczności przeciwciał IL-17 i iTNF, doświadczenie w leczeniu iTNF jest znacznie większe. <p>Podejście do zmiany leków biologicznych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • U pacjentów z nieadekwatną odpowiedzią na leczenie, nawet po 3 miesiącach terapii iTNF, sugerowane jest użycie przeciwciała anti-IL17: SEK i IKS • U pacjentów z wtórną nieskutecznością leku z powodu utraty skuteczności pierwszego iTNF, sugerowane jest leczenie drugim iTNF, ze względu na przynajmniej początkową skuteczność leków tej klasy. • W przypadku pacjentów, u których wystąpiła nietolerancja na iTNF (np. wysypka, reakcje w miejscu wstrzyknięcia), powinna być rozważona zmiana na terapię anti-IL-17. • U przypadku pacjentów po wtórnym niepowodzeniu dwoma iTNF, nie wyklucza się użycia 3 iTNF lub anti-IL-17, jednak prawdopodobieństwo odpowiedzi na trzeci iTNF jest mniejsze. <p><u>Leczenie pSpA</u></p> <p>Wykorzystanie iTNF w leczeniu pSpA należy rozważyć jako off-label, ze względu na brak rejestracji zarówno w USA, jak i w Europie w tym wskazaniu, jeżeli u pacjentów nie występuje jednocześnie osiowa postać choroby. Większość pacjentów z pSpA ma zapalenie stawów obwodowych; większość terapii w kierunku różnych objawów klinicznych pokrywa się, jednak niektóre są bardziej skuteczne w przypadku jednej lub innej cechy. Możliwości leczenia objawów zapalenia stawów, zapalenia przyczepów ścięgniętych czy palców mogą się różnić.</p> <ul style="list-style-type: none"> • U pacjentów z zapaleniem stawów obwodowych opornych na sLMPCh (1 lub 2) stosuje się jeden z iTNF (np. adalimumab, golimumab, certolizumab, etanercept lub infliksimab) jako wstępne leczenie lub alternatywnie – inhibitory IL-17 (SEK lub IKS). • U pacjentów z zapaleniem przyczepów ścięgniętych po niewystarczającej odpowiedzi na NLPZ i GKS stosuje się leki biologiczne, takie jak: iTNF lub anti-IL-17. <p><i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie podano.</i></p>
<p>ACR/SAA/SRTN 2019 (Stany Zjednoczone)</p>	<p><u>Zalecenia dla dorosłych z aktywną nieradiograficzną ax-SpA</u></p> <p>U dorosłych pacjentów z aktywną nr-axSpA pomimo stosowania NLPZ:</p> <ul style="list-style-type: none"> • silnie rekomendowane jest leczenie iTNF nad brakiem takiej terapii (poziom dowodów: wysoki) oraz warunkowo zastosowanie iTNF nad terapią tofacytynibem lub SEK czy IKS (poziom dowodów: bardzo niski), • warunkowo rekomendowane jest zastosowanie: sulfasalazyny, metotreksatu lub tofacytyn bu nad brakiem takiej terapii (poziom dowodów: bardzo niski), • warunkowo rekomendowane jest leczenie: SEK lub IKS nad brakiem takiej terapii lub terapii tofacytyn bem (poziom dowodów: bardzo niski). <p>Nie ma zaleceń dotyczących wyboru konkretnego iTNF (poziom dowodów: bardzo niski). W leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną nr-axSpA pomimo stosowania NLPZ i z przeciwwskazaniami do stosowania iTNF, warunkowo rekomenduje się leczenie SEK lub IKS nad terapią sulfasalazyną, metotreksatem lub tofacytyn bem (poziom dowodów: bardzo niski).</p> <p>W przypadku nieskuteczności pierwszego iTNF warunkowo zalecana jest zmiana terapii na SEK lub IKS nad zmianę na inny iTNF (poziom dowodów: bardzo niski). W sytuacji braku wtórnej odpowiedzi na pierwszy iTNF warunkowo zaleca się zmianę na inny iTNF nad przejściem na lek biologiczny niebędący iTNF (poziom dowodów: bardzo niski).</p> <p><i>Jakość dowodów naukowych: wysoka – badania, które zapewniają dużą pewność co do oszacowania efektu, oraz nowe dane z przyszłych badań, nie zmieniają tego efektu; umiarkowane – badania, które dają pewność, że rzeczywisty efekt jest prawdopodobnie zbliżony do oszacowania, ale może być znacząco różny; niska – badania, które dają ograniczoną pewność co do efektu, a prawdziwy efekt mogą znacznie różnić się od oszacowania; bardzo niska – badania, które dają bardzo małą pewność co do efektu, a prawdziwy efekt może się znacznie różnić od oszacowania;</i></p> <p><i>Kategorie rekomendacji: silna – działanie powinno być preferowane u prawie wszystkich pacjentów, zwykle wymagające wysokiej jakości dowodów, dużej pewności, że przyszłe badania nie zmienią wniosków oraz oceny, że pożądane efekty interwencji przeważają nad działaniami niepożądanymi; nie należy sugerować, że interwencja ma duże korzyści kliniczne; warunkowa – działania należy podejmować tylko w wybranych przypadkach, często ograniczonych dowodami niskiej jakości lub gdy pożądane i niepożądane konsekwencje interwencji są bardziej zrównoważone lub gdy preferencje pacjentów dotyczące interwencji są bardzo zróżnicowane.</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>SFR 2018 (Francja)</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące leczenia pacjentów ze SpA</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • U pacjentów z aktywną axSpA pomimo leczenia NLPZ należy rozważyć leczenie biologiczne (iTNF lub iIL-17). Preferowane są iTNF. Leki biologiczne nie są wskazane w nieradiograficznej ax-SpA bez zapalenia w wynikach laboratoryjnych lub MRI, z wyjątkiem wybranych pacjentów (siła rekomendacji: A, poziom zgodności: 9,41). • U pacjentów z aktywną pSpA pomimo konwencjonalnego leczenia należy rozważyć leczenie biologiczne (za pomocą iTNF, iIL23 lub iIL17), zazwyczaj iTNF. (W szczególnych przypadkach można rozważyć podanie inhibitora fosfodiesterazy 4) (siła rekomendacji: A, poziom zgodności: 8,91). • W przypadku niepowodzenia I linii leczenia biologicznego z powodu braku odpowiedzi lub jego niskiej tolerancji, po przeanalizowaniu powodów niepowodzenia, można rozważyć włączenie drugiego leku biologicznego (siła rekomendacji: A, poziom zgodności: 9,66). <p><i>Kategorie rekomendacji: A – oparta na dowodach z poziomu 1 (metaanaliza RCT lub co najmniej 1 badanie RCT); B – oparta na dowodach z poziomu 2 (co najmniej 1 nierandomizowane badanie z grupą kontrolną lub badanie quasieksperymentalne) lub ekstrapolacji dowodów z 1 poziomu; C – oparta na dowodach z poziomu 3 (badania opisowe) lub ekstrapolacji dowodów z poziomu 1 lub 2; D – oparta na dowodach z poziomu 4 (opinie ekspertów) lub ekstrapolacji dowodów z poziomu 1, 2 lub 3; a – leczenie pierwszego wyboru.</i></p> <p><i>Poziom zgodności autorów w skali 0-10, gdzie 0 to kompletny brak zgody ze stwierdzeniem, a 10 to całkowita zgoda.</i></p>
<p>SER 2018 (Hiszpania)</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące stosowania terapii biologicznych w ax-SpA</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zaleca się rozpoczęcie leczenia biologicznego u pacjentów z axSpA, u których choroba jest aktywna mimo stosowania NLPZ. U pacjentów z nr-axSpA wskazaniem do stosowania leczenia biologicznego jest zwiększony poziom CRP i/lub stan zapalny w badaniu MRI. (stopień rekomendacji: A; poziom dowodów: 1a, 1b; stopień zgody \geq4: 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 \geq4: 98%) • Zaleca się, aby po niepowodzeniu pierwszego iTNF pacjenta leczyć innym iTNF lub iIL17 (stopień rekomendacji: D; poziom dowodów: 5; stopień zgody \geq4: 100%). • W przypadku pacjentów z axSpA z aktywnymi objawami obwodowymi zaleca się stosowanie sulfasalazyny i/lub miejscowych wstrzyknięć GKS przed rozpoczęciem terapii biologicznej. (stopień rekomendacji: B; poziom dowodów: 2; stopień zgody \geq4: 100%) • U pacjentów z aktywną, uporczywą pSpA nieodpowiadającą na standardową terapię (NLPZ, sLMPCh, miejscowych iniekcjach) należy rozważyć leczenie iTNF (stopień rekomendacji: D; poziom dowodów: 5; stopień zgody \geq4: 78%). <p><i>Poziom dowodów opracowano na podstawie Oxford Centre for Evidence-based Medicine (OCEBM), nie podano szczegółów, dotyczących konkretnych poziomów (https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/ocebml-levels-of-evidence).</i></p>
<p>NICE 2017 (Wielka Brytania)</p>	<p><u>Wytyczne dotyczą diagnostyki i leczenia SpA u pacjentów powyżej 16. r. ż.</u></p> <p>Adalimumab, certolizumab pegol i etanercept są zalecane w obrębie zarejestrowanych wskazań jako opcje leczenia ciężkiej nr-axSpA u osób dorosłych, którzy niewystarczająco odpowiadali na NPLZ lub ich nie tolerowali. Jeżeli więcej niż 1 leczenie jest dostępne należy wybrać terapię o najniższym koszcie stosowania.</p> <p>Leczenie innym iTNF jest zalecane u pacjentów nietolerujących lub nieuzyskujących odpowiedzi, lub którzy przestali odpowiadać na pierwszy iTNF.</p> <p><i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie podano.</i></p>
<p>BSR-BHPR 2017 (Wielka Brytania)</p>	<p><u>Wytyczne dotyczą terapii w axSpA, w tym ZZSK lekami biologicznymi</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • W przypadku nieskuteczności terapii standardowej należy rozważyć stosowanie leków biologicznych. Po 3-6 miesiącach terapii w przypadku nieskuteczności lub działań niepożądanych należy rozważyć zmianę na inny lek biologiczny. • 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><i>Jakość dowodów naukowych: 1++ – metaanalizy RCT, przeglądy systematyczne RCT lub badania RCT z bardzo niskim ryzykiem błędu systematycznego; 1+ – dobrze przeprowadzone metaanalizy, przeglądy systematyczne lub RCT z niskim ryzykiem błędu systematycznego; 1- – metaanalizy, przeglądy systematyczne lub RCT z wysokim ryzykiem błędu systematycznego; 2++ – wysokiej jakości przeglądy badań kliniczno-kontrolnych lub kohortowych; 2+ – dobrze przeprowadzone badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe z niskim ryzykiem błędu systematycznego i z umiarkowanym prawdopodobieństwem, że związek jest przyczynowy; 2- – badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe w wysokim ryzykiem błędu systematycznego i wysokim prawdopodobieństwem, że związek nie jest przyczynowy; 3 – badania nieanalityczne (opisy przypadków, serie przypadków); 4 – opinie ekspertów.</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<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>
EULAR 2016 (Europa)	<p><u>Aktualizacja wytycznych ASAS/EULAR z 2016 dotyczących leczenia axSpA</u></p> <p>Biologiczne LMPCh powinny być rozważone u pacjentów z utrzymującą się wysoką aktywnością choroby pomimo leczenia konwencjonalnego. Obecna praktyka to rozpoczynanie terapii od iTNF (poziom dowodów: 1a dla iTNF, 1b dla iIL-17, siła rekomendacji: A, poziom zgodności: 9,6 (1,9) 93% ≥8).</p> <p>W przypadku niepowodzenia terapii iTNF, należy rozważyć zmianę na inny iTNF (poziom dowodów: 2, siła rekomendacji: B; poziom zgodności: 9,6 (0,95), 97% ≥8) lub terapię iIL-17 (zalecenia oparto na badaniach dotyczących SEK) (poziom dowodów: 1b; poziom rekomendacji: A; poziom zgodności: 9,6 (0,95), 97% ≥8).</p> <p><u>Jakość dowodów naukowych:</u> IA – metaanalizy RCT; IB – min 1 RCT; II – min 1 badanie kontrolowane bez randomizacji; IIB – co najmniej jeden typ badania quasi-eksperymentalnego; III – badania opisowe (badania porównawcze, badania korelacji, opisy przypadków, serie przypadków); IV – dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych.</p> <p><u>Kategorie rekomendacji:</u> A – oparta na dowodach z poziomu I; B – oparta na dowodach z poziomu II lub III, albo ekstrapolacji dowodów z 3 badań I poziomu; C – oparta na dowodach z poziomu IV lub ekstrapolacji dowodów z poziomu II lub III; D – oparte na niespójnych lub niejednoznacznych dowodach dowolnego poziomu.</p> <p>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>
SPR 2016 (Portugalia)	<p><u>Wytyczne dotyczą stosowania leczenia biologicznego u pacjentów z axSpA.</u></p> <p>W axSpA terapia biologiczna jest zalecana dla pacjentów z aktywną chorobą pomimo optymalnego konwencjonalnego leczenia (niepowodzenia leczenia) (zgodność ekspertów: 9,6; 0,8; 97,4%).</p> <p>U pacjentów nieopowiadających na właściwą dawkę ciągłego 3-6 miesięcznego leczenia zalecana jest zmiana na inny lek biologiczny (zgodność ekspertów: 9,3; 0,9; 94,7%).</p> <p><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>

Według najnowszych wytycznych IKS zalecany jest do stosowania u pacjentów ze axSpA po nieskuteczności lub nietolerancji iTNF lub u pacjentów z przeciwwskazaniami do zastosowania iTNF (UpToDate 2021, ACR/SAA/SRTN 2019). Jedne wytyczne zalecają IKS u pacjentów z pSpA opornych na sLMPCh jako alternatywę dla iTNF (z zapaleniem stawów obwodowych) lub po niepowodzeniu leczenia NLPZ i GKS na równi z iTNF (z zapaleniem przyczepów ścięgniętych) (UpToDate 2021).

Inne wytyczne wskazują na możliwość zastosowania iTNF lub iIL-17 (bez wskazania substancji) u pacjentów z axSpA po nieskutecznym leczeniu NLPZ lub I linii leczenia biologicznego, najczęściej iTNF (SER 2018, SFR 2018, EULAR 2016). Dodatkowo w jednej wytycznej wskazano, że leki biologiczne, w tym inhibitor IL-17 (bez wskazania substancji) można zastosować także u pacjentów z pSpA, po niepowodzeniu leczenia konwencjonalnego (SFR 2018).

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 5 ekspertów klinicznych. Otrzymano 2 odpowiedzi, które przedstawiono w tabeli poniżej.

Opinie przygotowano bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 9. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	prof. dr hab. n. med. Brygida Kwiatkowska Konsultantka Krajowa w dziedzinie reumatologii	prof. dr hab. n. med. Witold Tlustochowicz Kierownik Kliniki Chorób Wewnętrznych i Reumatologii, Wojskowy Instytut Medyczny, Warszawa
Aktualnie stosowane technologie medyczne	NLPZ, certolizumab, etanercept, sulfasalazyna, metotreksat	NLPZ, anty TNF
Technologia najtańsza	NLPZ, sulfasalazyna, metotreksat	NLPZ
Technologia najskuteczniejsza	certolizumab, etanercept	„Anty TNF”, „skuteczne u 30-50% chorych”, „Anty IL-17”, „skuteczne u 40% chorych”

Ekspert	prof. dr hab. n. med. Brygida Kwiatkowska Konsultantka Krajowa w dziedzinie reumatologii	prof. dr hab. n. med. Witold Tlustochowicz Kierownik Kliniki Chorób Wewnętrznych i Reumatologii, Wojskowy Instytut Medyczny, Warszawa
Technologie, które zostaną zastąpione przez ocenianą interwencję, w przypadku jej refundacji	certolizumab, etanercept	NLPZ, anty TNF
Problemy związane ze stosowaniem dostępnych opcji leczenia	„Brak możliwości stosowania etanerceptu w postaci obwodowej i <i>enthesitis</i> powoduje, że ta grupa chorych ma możliwość leczenia tylko certolizumabem. Spondyloartropatia osiowa postać nieradiograficzna zgodnie z rekomendacjami europejskimi i amerykańskimi jest traktowana na równi z zeszytniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, a co za tym idzie powinna istnieć możliwość leczenia chorych z aktywną postacią tej choroby wszystkimi lekami, którą są zarejestrowane w tym wskazaniu. Około 20%-30% chorych z nieradiograficzną postacią spondyloartropatii o dużej aktywności choroby rozwija w ciągu 2-5 lat zeszytniające zapalenie stawów kręgosłupa, w którym wykazywane są już nieodwracalne zmiany w układzie ruchu. Zatem skuteczne leczenie chorych z nieradiograficzną postacią choroby może zapobiegać rozwinięciu się ZZSK i większej niesprawności chorego.”	„Trudności diagnostyczne związane z rzadkim kierowaniem chorych z POZ do reumatologów, zła dostępność reumatologów. Trudna dostępność do ośrodków leczenia biologicznego.”
Potencjalne problemy związane ze stosowaniem ocenianej technologii	„Nie dostrzegam”	„Odbieganie zapisów programów lekowych od wyważonych rekomendacji europejskich (...) powoduje trudności interpretacyjne i strach lekarzy przed ewentualnymi karami ze strony NFZ.”
Możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii	„Nie widzę”	„Odbieganie zapisów programów lekowych od wyważonych rekomendacji europejskich w części dotyczącej zapalenia stawów obwodowych może spowodować, że chory będzie niepotrzebnie otrzymywał leczenie które nie jest ani skuteczniejsze ani bezpieczniejsze od leków tradycyjnych (wręcz przeciwnie), ale za to prawdopodobnie bardzo drogie. Naturalnym jest wyolbrzymianie korzyści i pomijanie niebezpieczeństw w kampanii reklamowej firmy farmaceutycznej. Może wystąpić efekt nowości tzn. stosowanie leku przed innymi uwzględnionymi w programie lekowym. W mojej ocenie programy lekowe nie przynoszą korzyści wszystkim chorym ze względu na pomijanie leków klasycznych, powodują nieuzasadnione wydatki ze strony NFZ, a jedynymi beneficjentami mogą się stać firmy farmaceutyczne”.

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20.08.2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 44 z 2021 r.), w ramach obowiązującego programu lekowego B.82 „Leczenie pacjentów z aktywną postacią spondyloartropatii (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10 M46.8)”, ze środków publicznych finansowane są:

- etanercept (postać osiowa),
- certolizumab pegol (postać osiowa i obwodowa) – u pacjentów z zapaleniem stawów obwodowych certolizumab może być łączony z metotreksatem lub sulfasalazyną).

Tabela 10. Dane kosztowe dla produktów leczniczych aktualnie refundowanych w ramach programu B.82

Substancja czynna	Produkt leczniczy	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	WLF [PLN]	Poziom odpłatności	Dopłata pacjenta [PLN]
certolizumab pegol	Cimzia, roztwór do wstrzykiwań w amp.- strz., 200 mg/ml, 2 amp.-strz	2957,70	3105,59	3105,59	bezpłatny	0
etanercept	Enbrel, proszek i rozpuszczaln k dosporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 25 mg/ml, 4 fioł. + 4 amp.-strz.+ 4 igły + 4 nasadki nafiol. + 8 gazików	1377,00	1445,85	1445,85		
	Enbrel, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg, 4 amp.-strz.po 1 ml + 4 gaz ki z alkoholem	2754,00	2891,70	2154,60		
	Enbrel, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 50 mg, 4 wstrz.po 1 ml + 4 gaz ki z alkoholem	2754,00	2891,70	2154,60		
	Erelzi, roztwór do wstrzykiwań, 25 mg, 4 amp.-strzyk. 0,5 ml	1026,00	1077,30	1077,30		
	Erelzi, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg, 4 amp.-strzyk.	2052,00	2154,60	2154,60		
Erelzi, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg, 4 wstrzykiwacze 1 ml	2052,00	2154,60	2154,60			

UCZ – urzędowa cena zbytu, CHB – cena hurtowa brutto, WLF – wysokość limitu finansowania.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 11. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
certolizumab pegol	„W przypadku chorych z aktywną postacią spondyloartropatii (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK obecnie finansowane w Polsce jest jedynie stosowanie certolizumabu pegol i etanerceptu w ramach Programu lekowego B. 82. W związku z powyższym w leczeniu rozpatrywanej populacji docelowej jako komparatory dla IKS należy rozważyć leki finansowane obecnie w ramach Programu B. 82 tj. certolizumab pegol (CER) i etanercept (ETA).”	Wybór zasadny. Wskazane leki są aktualnie stosowane i refundowane w ocenianym wskazaniu. Będą zastępowane przez ocenianą technologię lekową.
etanercept		
najlepsze leczenie wspomagające	„W ramach Programu lekowego B.82 nie jest obecnie możliwe zastosowanie więcej niż dwóch inhibitorów TNF alfa w przypadku postaci osiowej (certolizumab pegol, etanercept) oraz nie więcej niż jednego inhibitora TNF alfa w przypadku postaci obwodowej (certolizumab pegol). W przypadku populacji po niepowodzeniu obu inhibitorów TNF-alfa dostępnych w ramach programu lub w przypadku ich nietolerancji oraz w przypadku chorych z przeciwwskazaniem do leczenia inh bitorem/ami TNF-alfa jako komparator dla IKS należy wskazać najlepsze leczenie wspomagające (BSC) rozumiane jako stosowanie m.in. NLPZ, kortykosteroidów czy klasycznych leków modyfikujących przebieg choroby.”	Wybór zasadny. We wskazanych podgrupach pacjentów nie ma aktualnie żadnych refundowanych opcji aktywnego leczenia. Wskazane leki wchodzące w skład BSC są stosowane na wcześniejszych etapach leczenia pacjentów z wnioskowanej populacji, w związku z czym takie postępowanie będzie odpowiadało brakowi leczenia.

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 IKS stosowanego u pacjentów ze SpA bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK w porównaniu z refundowanymi technologiami opcjonalnymi.

Analizę oparto o dwa przeglądy systematyczne. Autorzy analizy klinicznej poza przeszukaniem badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję z komparatorami, uwzględnili

Tabela 12. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Schemat PICO	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Przegląd systematyczny – porównanie bezpośrednie			
Populacja	„Spondyloartropatia bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK u dorosłych. Rozpatrywana populacja docelowa dla leku Taltz jest szczegółowo określona zapisami wnioskowanego Programu lekowego B.82.” Komentarz wnioskodawcy: „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, chorzy na ZZSK”	Brak uwag.
Interwencja	IKS zgodnie z dawkowaniem i czasem leczenia określonym w ChPL Taltz (tj. 160 mg w 0. tyg., a następnie 80 mg co 4 tyg., rozważenie przerwania leczenia po 16-20 tyg. terapii bez odpowiedzi) (patrz tab. 1 niniejszej AWA).	„Inna niż wymieniona”.	Warto zauważyć, że ChPL Taltz odnosi się do dawkowania dla części wnioskowanego wskazania (tj. nr-axSpA).
Komparatory	„certolizumab pegol i etanercept” zgodnie z dawkowaniem wg odpowiednich ChPL. BSC rozumiane jako: NLPZ, GKS czy sLMPCh. „W przypadku populacji po niepowodzeniu/nietolerancji leków biologicznych dostępnych w ramach programu oraz chorych z przeciwwskazaniami do leczenia inh bitorem/ami TNF-alfa”. „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).” „Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy.”	„Niezgodny z założonymi”.	Brak uwag.
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.: <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź kliniczna (np. ASAS 40); • ocena sprawności (np. BASFI); • jakość życia związana ze stanem zdrowia (np. SF-36); 	„Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki”	Brak uwag.

Schemat PICO	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	<ul style="list-style-type: none"> aktywność choroby (np. BASDAI, ASDAS, CRP); objawy choroby (np. ból); zmiany radiograficzne (np. wyn k SPARCC dla stawów krzyżowo-biodrowych); profil bezpieczeństwa (m.in. działania i zdarzenia niepożądane).¹ 		
Typ badań	<p>„Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy).”</p> <p>„Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa)”</p> <p>„Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa)”</p> <p>„Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji²)”</p> <p>Badania, w których udział brało powyżej 10 chorych z populacji docelowej w grupie.</p>	„Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe”.	Brak uwag. Przy czym w analizie wnioskodawcy nie uzasadniono ograniczenia badań pod względem liczebności populacji.
Inne	<ul style="list-style-type: none"> „Publikacje pełnotekstowe. Publikacje w językach: polskim i angielskim”. 	„Niezgodne z założonymi. Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.”	Brak uwag.
Populacja			
Interwencja			
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> „[redacted]” 		
Typy badań			
Inne			

ASAS – międzynarodowa grupa ekspertów w obszarze spondyloartropatii, BASFI – skala służąca do oceny funkcjonowania, sprawności fizycznej, SF-36 – krótki kwestionariusz oceny stanu zdrowia, BASDAI – wskaźnik aktywności choroby w ZZSK, ASDAS – skala służąca do pomiaru aktywności choroby, CRP – białko C-reaktywne, SPARCC – Kanadyjskie Konsorcjum Badawcze Spondyloartropatii.

¹ Ponadto ze strony EMA uwzględniano „Dodatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa do badań włączonych w bazach głównych (m.in. punkty końcowe nieoceniane w innych włączonych do analizy publikacjach lub dane dla innego okresu obserwacji).

² nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

Autorzy przeglądu systematycznego wnioskodawcy w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych przeszukali trzy podstawowe bazy informacji medycznej: Medline (via Pubmed), Embase i The Cochrane Library. Jako datę wyszukiwania podano 10.03.2021 r. Dodatkowo przeszukano rejestry badań klinicznych (*National Institutes of Health* oraz *EU Clinical Trials Register*) oraz odniesienia bibliograficzne (z włączonych do analizy publikacji).

W analizie klinicznej wnioskodawcy przeszukano podstawowe źródła danych, rekomendowane w wytycznych Agencji. Przy czym przeszukiwanie rejestrów ograniczono do osiowej SpA, co może pomijać część wnioskowanej populacji (tj. pacjentów z obwodową SpA). W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy przeprowadzone prawidłowo.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne i aktualizujące (data wyszukiwania: 7.08.2021 r.) w bazach Medline (via Pubmed), Embase (via Ovid) oraz The Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących ocenianej interwencji oraz przedmiotowej jednostki chorobowej. W jego wyniku nie odnaleziono dodatkowych publikacji spełniających kryteria włączenia, do przeglądu wnioskodawcy.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 1 pierwotne badanie kliniczne z randomizacją (RCT):

- COAST-X porównujące IKS z PLC w populacji chorych z nr-ax-SpA (publikacje: Deodhar 2020, Deodhar 2020a, Walsh 2020 i raport EMA 2020).

W analizie klinicznej przedstawiono również wyniki badań (SPIRIT-P1, SPIRIT-P2) dla IKS u chorych z aktywną postacią ŁZS, ponieważ wnioskowana populacja obejmuje także chorych z postacią obwodową SpA, a „wyniki badań przeprowadzonych w podtypach spondyloartropatii mogą być ekstrapolowane na całą grupę”. Opinię tę potwierdza [redacted]. Wyniki tych badań przedstawiono w rozdz. 7. analizy klinicznej wnioskodawcy. Nie przedstawiano ich w niniejszej AWA, gdyż podlegały one ocenie w 2019 r. (AWA nr OT.4331.23.2019). IKS wszedł do refundacji w leczeniu ŁZS w ramach programu lekowego od 1.01.2021 r.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 13. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>COAST-X (Deodhar 2020, Deodhar 2020a, Walsh 2020) <u>Źródło finansowania:</u> Eli Lilly and Company</p>	<p>Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, III fazy. <u>Liczba ośrodków:</u> 107 ośrodków w 15 krajach (w Europie, Azji, Ameryce Północnej, Ameryce Południowej). <u>Grupy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • IKS w dawce 80 mg s.c. co 4 tygodnie (Q4W), • IKS w dawce 80 mg s.c. co 2 tygodnie (Q2W), • PLC co 2 tygodnie. <p><u>Hipoteza:</u> superiority. <u>Okres obserwacji:</u> 52 tygodnie (dodatkowe 2 lata fazy przedłużonej). <u>Leczenie wspomagające:</u> NLPZ, sLMPCh (metotreksat, sulfasalazyna), GKS i opioidowe leki przeciwbólowe.</p> <p>Po 16 tyg. dostosowywano niebiologiczne leki lub pacjenci mogli przejść na IKS Q2W w fazie otwartej, lub kolejno na leczenie inhibitorem TNF w ramach badania, jeśli aktywność choroby wymagała zmiany leczenia.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci w wieku ≥ 18 r.ż.; • zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych w badaniu MRI (wg kryteriów ASAS/OMERACT) i ≥ 1 cecha SpA lub • pozytywny wynik HLA-B27 i ≥ 2 dodatkowymi cechy SpA, zgodnie z kryteriami ASAS; • ból pleców ≥ 3 miesiące występujący < 45 r.ż. w wywiadzie; • aktywna ax-SpA bez zmian radiograficznych definiowana jako wskaźnik BASDAI ≥ 4 i całkowity ból pleców ≥ 4 w skali NRS w badaniu przesiewowym i w chwili kwalifikacji do badania; • obiektywne objawy zapalenia na podstawie obecności zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych w MRI (zdefiniowane zgodnie z ASAS/OMERACT) i/lub obecność podwyższonego CRP ($> 5,00$ mg/l); • niewystarczająca odpowiedź według badacza na ≥ 2 NLPZ w zakresie dawek terapeutycznych przez łączny okres ≥ 4 tyg. lub nietolerancja NLPZ w wywiadzie; • terapia ax-SpA przynajmniej 12 tygodni przed badaniem przesiewowym w wywiadzie. Wcześniejsza terapia może obejmować fizjoterapię i leczenie NLPZ. • stosowanie skutecznej antykoncepcji. <p><u>Liczba pacjentów</u> IKS Q4W: 96; IKS Q2W 102; PLC: 105.</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS40 w 16. i 52. tygodniu. <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zmiana w 16. i 52. tyg. w stosunku do wartości początkowej: ASDAS-CRP, BASDAI, BASFI, CRP (mg/L), • zmiana w 16 tyg. w stosunku do wartości początkowej wg SPARCC w obrazie MRI stawów krzyżowo-biodrowych, • jakość życia oceniana kwestionariuszem SF-36 PCS w 16. i 52. tygodniu, • odsetek pacjentów z niską aktywnością choroby wg ASDAS (ASDAS $< 2,1$), • inne, np. ocena zmęczenia, ASAS HI, SF-36 MSC, MASES, EQ-5D, • profil bezpieczeństwa
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale 12.6. AKL wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W analizie klinicznej wnioskodawcy kontrolowane badania eksperymentalne oceniono w skali Jadad (patrz rozdz. 12.6. AKL wnioskodawcy), a ryzyko błędu systematycznego zgodnie z zaleceniami Cochrane Handbook (patrz tabela poniżej). Ponadto przegląd systematyczny oceniono według kryteriów Cook oraz skali AMSTAR II (patrz rozdz. 12.5. AKL wnioskodawcy).

Tabela 14. Ryzyko błędu systematycznego badań włączonych do NMA zgodnie w wytycznymi Cochrane

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i uczestników	Zaślepienie oceny efektów leczenia	Kompletność danych	Raportowanie selektywne	Ogólne ryzyko
COAST-X	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- „w badaniu COAST-X 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. Należy jednak zauważyć, iż spośród 96 chorych z grupy IKS Q4W dawkę początkową wynoszącą 160 mg otrzymało 49 (51,0%) chorych”.
- „badaniu COAST-X uwzględniono wyniki także dla 52 tygodni obserwacji. Należy jednak pamiętać, iż jedynie 34 (32,4%) z 105 chorych w grupie PLC i 52 (54,2%) chorych z grupy IKS Q4W, ukończyło 52-tygodniowy okres obserwacji stosując pierwotnie przydzielone leczenie. Pozostali chorzy między 16. a 24. tygodniem badania zmienili terapię na IKS Q2W. To sprawia, że liczba chorych w grupach, którzy kontynuowali leczenie dla okresu od 16 tyg. jest mniejsza niż liczba chorych w pierwszej fazie badania, co może wpływać na wiarygodność analizy istotności statystycznej dla różnic między grupami. Co więcej kryteria zmiany terapii nie zostały wcześniej ustalone i decyzja zależała od badacza”.
- „populacja chorych uczestnicząca w badaniu COAST-X jest szersza niż określona szczegółowo kryteriami włączenia do Programu lekowego B.82. W wyniku przeglądu medycznych baz danych nie odnaleziono opublikowanych badań dla populacji odpowiadającej dokładnie wszystkim kryteriom włączenia do Programu lekowego, dlatego włączono badanie dla populacji szerszej. Należy jednak zauważyć, iż w badaniu COAST-X uczestniczyli chorzy dorośli z zapaleniem stawów krzyżowo-biodrowych w badaniu MRI (wg kryteriów ASAS/OMERACT) i co najmniej 1 cechą spondyloartropatii LUB z pozytywnym wynikiem HLA-B27 i co najmniej 2 dodatkowymi cechami SpA, zgodnie z kryteriami ASAS; z bólem pleców ≥ 3 mies. występujący < 45 r.ż. w wywiadzie, z aktywną spondyloartropatią osiową bez zmian radiograficznych definiowaną jako wskaźnik BASDAI ≥ 4 i całkowity ból pleców ≥ 4 w skali NRS w badaniu przesiewowym i w chwili kwalifikacji do badania i z niewystarczającą odpowiedzią według badacza na ≥ 2 NLPZ w zakresie dawek terapeutycznych przez łączny okres co najmniej 4 tyg. LUB nietolerancją NLPZ w wywiadzie”.
- Nie wszystkie wyniki oceniane w badaniu COAST-X opublikowano w formie pełnotekstowej, dlatego uzupełniano je tymi przedstawionymi w raporcie EMA 2020. Zidentyfikowano „rozbieżności między

wynikami przedstawionymi w głównych publikacjach do badania COAST-X a danymi przedstawionymi np. w dokumencie EMA 2020. Przyczyna rozbieżności jest nieznaną”.

- „na istotność zmiany wyniku oceny zmęczenia na podstawie NRS i brak istotności dla kwestionariusza BASDAI w badaniu COAST-X mogły wpłynąć różne okresy odpowiedzi.”

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- W badaniu COAST-X (jak wskazano w załączniku do publikacji Deodhar 2020) oceniano także punkty końcowe, dla których nie przedstawiono wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy, np. odpowiedzi ASAS5/6, częściowej remisji wg ASAS, częstości i nasilenia zapalenia stawów obwodowych w oparciu o liczbę tkliwych i opuchniętych stawów (46/44), ocenę depresji wg pacjenta czy jakość życia wg SF-36 MCS, które były zgodne z kryteriami włączenia do analizy. W uwzględnionych publikacjach dostępne były tylko wyniki dla jednej z ww. miar, tj. jakości życia wg SF-36 MCS w 36 tyg. terapii (dla IKS Q4W: 5,33 względem wartości początkowych) (danych nie przedstawiono dla innych okresów obserwacji).
- W badaniu COAST-X początkowe dawkowanie IKS nie było zgodne z zarejestrowanym. Wyniki niniejszego badania wskazują, że pacjenci z IKS Q4W, którzy otrzymywali początkowo 160 mg w porównaniu z 80 mg mieli niższe odsetki odpowiedzi na leczenie wg ASAS40 w obu, analizowanych okresach obserwacji (odpowiednio: 33% vs 38% i 29% vs 32%). Tym samym średnia skuteczność dla IKS Q4W raportowana w ww. badaniu i uwzględniona w niniejszej analizie może nie odpowiadać tej uzyskanej dla zarejestrowanego dawkowania, zgodnego z ocenianym programem lekowym. Jednocześnie w raporcie oceniającym EMA 2020 podano, że dawka początkowa nie ma wpływu na ogólny profil bezpieczeństwa IKS (ponadto odsetek pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi związanymi z iniekcją był podobny po 160 mg – 5,6% i po 80 mg – 6%, w związku z czym sugerowano, że pomimo małych liczb pacjentów dodatkowa dawka 80 mg IKS nie ma wpływu na częstość zdarzeń niepożądanych związanych z iniekcją w pierwszych 4 tyg. terapii).

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono:
 - „badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do niniejszej analizy, w których przedstawiono by bezpośrednio porównawczą ocenę skuteczności i bezpieczeństwa IKS względem wskazanych aktywnych komparatorów.”
 - „badań obserwacyjnych, na podstawie których możliwa byłaby ocena praktycznej skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji względem wybranych komparatorów”.
 - opublikowanych badań dla IKS w populacji chorych stosujących uprzednio leki biologiczne.” W AKL wnioskodawcy zdecydowano o przedstawieniu dla tej podgrupy pacjentów wyników z badania COAST-X, ponieważ w badaniach dla innych wskazań (ZZSK czy ŁZS) wykazano, że skuteczności terapii IKS „w przypadku chorych niestosujących uprzednio terapii biologicznej jest utrzymana także u chorych leczonych uprzednio terapią biologiczną.”⁶
 - „dla wnioskowanej interwencji opublikowanych badań klinicznych dotyczących populacji chorych ze spondyloartropatią obwodową. Należy jednak zauważyć, iż dane literaturowe wskazują, iż do spondyloartropatii przeważnie obwodowych należy m.in. łuszczycowe zapalenie stawów. W postaci osiowej dominują objawy ze strony kręgosłupa, z kolei w postaci obwodowej zajęte są głównie stawy obwodowe. Jednocześnie kliniczna manifestacja objawów jednej z postaci nie wyklucza bezobjawowego zapalenia pozostałych stawów, co stanowi także zagrożenie długotrwałym uszkodzeniem pomimo braku ewidentnych objawów klinicznych. Z tego powodu wyniki badań przeprowadzonych w podtypach spondyloartropatii mogą być ekstrapolowane na całą grupę.” Potwierdza to opinia dr Marcina Stajszczyka – przewodniczącego Komisji ds. Programów Lekowych i Polityki Zdrowotnej PTR, którzy stwierdził że „Podział SpA z uwagi na kryteria klasyfikacyjne w praktyce klinicznej nie jest bardzo często istotny z uwagi na współwystępowanie u jednego pacjenta zarówno objawów osiowych, jak i obwodowych, a także subkliniczne występowanie aktywnego zapalenia stawów

⁶ Odniesienie się do niniejszego założenia wnioskodawcy przedstawiono przy ocenie zasadności wykonania CUA w analizie ekonomicznej.

krzyżowo-biodrowych u pacjentów z manifestacją kliniczną zapalenia stawów obwodowych, przyczepów ścięgniastych czy palców. Dysponując lekami skutecznymi wobec różnych objawów SpA możemy efektywnie hamować aktywność choroby przyczyniając się jednocześnie do poprawy jakości życia pacjentów. Biorąc pod uwagę heterogenny przebieg kliniczny SpA istotna jest znajomość wpływu leku na inne niż osiowe manifestacje choroby, takie jak zapalenie stawów obwodowych, przyczepów ścięgniastych, zapalenie palców, tłuszczycowe zmiany skórne i paznokci, zapalenie błony naczyniowej oka oraz zapalenie jelit.”

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Wyniki, dla których między porównywanymi technologiami wykazano różnice istotne statystycznie zaznaczono pogrubioną czcionką.

Tabela 15. Wyniki porównania w zakresie skuteczności – zmienne dichotomiczne

Wynik	Grupa IKS Q4W (n=96*)			Grupa porównawcza	
	w 16 tyg.	w 52 tyg.	w 16 tyg.	w 52 tyg.	w 16 tyg.
ASDAS <2,1 (niska aktywność choroby) – n (%)	26 (28)	28 (30)			
ASDAS – średnia zmiana względem wartości początkowych – LSM (SE)	-1,12 (0,10)	-1,39 (0,12)			
BASDAI – średnia zmiana względem wartości początkowych – LSM (SE)	-2,18 (0,22)	-2,89 (0,27)			
SF-36 PCS – średnia zmiana względem wartości początkowych – LSM (SE)	8,06 (0,81)	8,92 (1,08)			

Wynik	Grupa IKS Q4W (n=96*)			Grupa porównawcza	
	w 16 tyg.	w 52 tyg.	w 16 tyg.	w 52 tyg.	w 16 tyg.
Klinicznie istotna poprawa w ASAS HI (≥3 punkty względem wartości początkowych) – n (%)	38/94 (40)	31/94 (33)			
Dobry stan zdrowia w ASAS HI (≤5 punktów względem wartości początkowych >5 punktów) – n (%)	29/78 (37)	21/78 (27)			
EQ-5D-5L – średnia zmiana względem wartości początkowych – LSM (SE)	0,19 (b/d)	0,18 (b/d)			

Poniżej przedstawiono wyniki z badania COAST-X dla dostępnego okresu obserwacji dla IKS dla punktów końcowych wskazanych w ocenianym programie lekowym lub odnoszących się do jakości życia (stanowiącej główny cel terapii według wytycznych klinicznych).

Tabela 17. Wyniki skuteczności IKS z dostępnych obserwacji (badanie COAST-X)

Punkt końcowy	Grupa IKS Q4W (n=96*)	
	w 16 tyg.	w 52 tyg.
ASDAS <2,1 (niska aktywność choroby) – n (%)	26 (28)	28 (30)
ASDAS – średnia zmiana względem wartości początkowych – LSM (SE)	-1,12 (0,10)	-1,39 (0,12)
BASDAI – średnia zmiana względem wartości początkowych – LSM (SE)	-2,18 (0,22)	-2,89 (0,27)
SF-36 PCS – średnia zmiana względem wartości początkowych – LSM (SE)	8,06 (0,81)	8,92 (1,08)
Klinicznie istotna poprawa w ASAS HI (≥3 punkty względem wartości początkowych) – n (%)	38/94 (40)	31/94 (33)
Dobry stan zdrowia w ASAS HI (≤5 punktów względem wartości początkowych >5 punktów) – n (%)	29/78 (37)	21/78 (27)
EQ-5D-5L – średnia zmiana względem wartości początkowych – LSM (SE)	0,19 (b/d)	0,18 (b/d)

LSM – średnia najmniejszych kwadratów, SE – błąd standardowy, *chyba, że w tabeli wskazano inaczej. ASAS HI – wskaźnik oceny stanu zdrowia według ASAS.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

[REDACTED]	[REDACTED]			[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki dotyczące bezpieczeństwa z badania COAST-X z okresu obserwacji wynoszącego 52 tyg. (w grupie IKS Q4W ekspozycja wyniosła łącznie 70 pacjento-lat).

Tabela 19. Wyniki bezpieczeństwa IKS dla okresu obserwacji 52 tyg. (badanie COAST-X)

Punkt końcowy		Grupa IKS Q4W – n (%) [N=96]	
Zdarzenia niepożądane powstałe w czasie leczenia		63 (65,6)	
Ciężkie zdarzenia niepożądane powstałe w czasie leczenia		1 (1,0)	
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia		1 (1,0)	
Ciężkie zdarzenia niepożądane		2 (2)	
Zdarzenia niepożądane powstałe w czasie leczenia szczególnego zainteresowania	Infekcje, w tym:	38 (39,6)	
	• ciężkie infekcje	1 (1)	
	• półpasiec	2 (2,1)	
	• reaktywowana gruźlica	0 (0,0)	
	• kandydoza jamy ustnej	0 (0,0)	
	Reakcja w miejscu wstrzyknięcia, w tym:	18 (18,8)	
	• poważne reakcje w miejscu wstrzyknięcia	0 (0,0)	
	Neutropenia	1.stopnia	11 (11,5)
		2.stopnia	1 (1,0)
		3.stopnia	0 (0,0)
		4.stopnia	0 (0,0)
	Reakcja alergiczna, w tym:	4 (4,2)	
	• potencjalna reakcja anafilaktyczna	0 (0,0)	
	Zdarzenia wątrobowe	3 (3,1)	
	Zapalenie przedniej błony naczyniowej	1 (1,0)	
Zapalna choroba jelit ^{A, B}	1 (1,0)		
Depresja	0 (0,0)		

	Zdarzenia mózgowo-sercowe ^A	0 (0,0)
	Nowotwory	0 (0,0)
Najczęstsze zdarzenia niepożądane powstałe w czasie leczenia	Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła	18 (18,8)
	Reakcja w miejscu wstrzyknięcia	11 (11,5)
	Ból głowy	7 (7,3)
	Nadciśnienie	6 (6,3)
	Nadciśnienie Zakażenie górnych dróg oddechowych	4 (4,2)

^A ocenione przez zewnętrzną komisję; ^B epizod choroby Leśniowskiego-Crohna z istniejącą wcześniej biegunką, który ustąpił samoczynnie; chory ukończył leczenie w badaniu i kontynuował je w przedłużeniu.

Ponadto, w badaniu COAST-X w 52 tyg. obserwacji nie odnotowano żadnego zgonu w grupie leczonej IKS.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Nie dotyczy.

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

Analiza bezpieczeństwa na podstawie danych z Charakterystyki Produktu Leczniczego Taltz (data ostatniej aktualizacji: 27.08.2021 r.)

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych IKS należały: odczyny w miejscu wstrzyknięcia (15,5%) oraz infekcje górnych dróg oddechowych (16,4%) (najczęściej niezbyt błony śluzowej nosa i gardła).

Ponadto częstymi (występującymi od $\geq 1/100$ do $< 1/10$) działaniami niepożądanymi po IKS były: zakażenie grzybicze, zakażenie wirusem opryszczki pospolitej (śluzówkowo-skrone); ból jamy ustnej i gardła; nudności.

URPL, EMA, FDA

W dniu 11.03.2021 r. wnioskodawca przeprowadził wyszukiwanie dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Taltz na stronach internetowych instytucji zajmujących się oceną bezpieczeństwa (URPL, EMA i FDA). Zarówno autorzy analiz wnioskodawcy, jak i analitycy Agencji (w dniu 28.10.2021 r.) nie odnaleźli dodatkowych komunikatów odnoszących się do bezpieczeństwa IKS.

W rozdz. 8. ALK wnioskodawcy przedstawiono dodatkową ocenę bezpieczeństwa na podstawie informacji pochodzących z EMA (ChPL Taltz, komunikaty Pharmacovigilance Risk Assessment Committee – PRAC), FDA (Highlights Of Prescribing Information), bazy ADRReports oraz WHO UMC.

4.3. Komentarz Agencji

W analizie wnioskodawcy wykonane

Do analizy klinicznej wnioskodawcy włączono także przegląd Benucci 2020 odnoszący się do ZZSK, w którym uwzględniono badanie COAST-X, w związku z czym jego wyniki były zgodne z wynikami analizy wnioskodawcy (przegląd miał bardzo niską wiarygodność wg AMSTAR II).

Warto zauważyć, że analitycy Agencji odnaleźli także przegląd systematyczny Kiri 2020 dotyczący skuteczności leków biologicznych w ax-nrSpA, jednak dostępny tylko w postaci abstraktu, którego wyniki były zgodne z analizą wnioskodawcy (pod względem różnic w ASAS40 między IKS a CER zarówno w krótkim okresie obserwacji: 12-16 tyg., jak i długim: 52 tyg.).

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

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy (AE) było „określenie opłacalności stosowania w Polsce iksekizumabu (Taltz, IKS) w leczeniu spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK).”

W ramach analizy ekonomicznej wskazano, iż komparatorem dla iksekizumabu (IKS) są:

- certolizumab pegol (CER) i etanercept (ETA): leki finansowane obecnie w ramach obowiązującego programu lekowego „Leczenie pacjentów z aktywną postacią spondyloartropatii (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10 M46.8)”;
- najlepsze leczenie wspomagające (BSC): „rozumiane jako stosowanie m.in. niesteroidowych leków przeciwzapalnych, kortykosteroidów i klasycznych leków modyfikujących przebieg choroby (...), u pacjentów po niepowodzeniu/nietolerancji leków biologicznych dostępnych w ramach programu”.

„Z uwagi na niewykazanie istotnych statystycznie oraz klinicznie różnic pomiędzy wnioskowaną technologią a etanerceptem oraz niejednoznaczny wynik porównania skuteczności iksekizumabu względem certolizumabu pegol (...), wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną względem tych komparatorów techniką minimalizacji kosztów. Natomiast dla porównania IKS względem BSC przedstawiono analizę kosztów użyteczności (ang. cost-utility analysis, CUA).

W opinii analityków Agencji przedstawiona CUA jest niezasadna, ponieważ w analizie klinicznej nie odnaleziono dowodów naukowych dla grupy pacjentów po niepowodzeniu/nietolerancji leków biologicznych dostępnych w ramach programu (patrz rozdz. 5.3.1. niniejszej AWA), więc odstąpiono od jej przedstawienia w niniejszej AWA.

CMA przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (pacjent). Wnioskodawca zaznaczył, że „w niniejszej analizie wyniki z perspektywy wspólnej są tożsame z wynikami z perspektywy płatnika publicznego”. Model ekonomiczny umożliwia wygenerowanie wyników z perspektywy wspólnej.

Do obliczeń wykorzystano model przygotowany „od podstaw (model wykonany de novo)” w programie Microsoft Office Excel.

Analizę CMA przeprowadzono w 1,5-letnim horyzoncie czasowym, uzasadniając, że po drugim cyklu modelu (6 miesiącach) następuje stabilizacja kosztów porównywanych terapii. W analizie wrażliwości testowano uwzględnienie 1-letniego i 2-letniego horyzontu czasowego. Długość cyklu przyjęto na poziomie 3 miesięcy, która jak wyjaśnia wnioskodawca: „(...) odpowiada częstotliwości monitorowania leczenia, po której dokonywana jest decyzja o kontynuacji lub zmianie terapii (...) W analizie uwzględniono brak korekty połowy cyklu, ponieważ w pierwszych cyklach modelu, w których generowany jest głównie koszt różniący terapii, chory może zmieniać linie leczenia po monitorowaniach, których częstotliwość jest spójna z długością cyklu w modelu (innymi słowy chory może kończyć bądź zmieniać terapię pomiędzy kolejnymi cyklami, a nie w środku cyklu; w związku z tym zastosowanie korekty połowy cyklu w analizie nie jest uzasadnione, ponieważ prowadziłyby do otrzymywania zaniżonych oszacowań kosztowych).”

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

W ramach AKL wnioskodawcy nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących interwencję badaną z wybranymi aktywnymi komparatorami (CER, ETA), w związku z czym dane dotyczące porównania skuteczności i bezpieczeństwa IKS oraz CER i ETA zaczerpnięto z niepublikowanej metaanalizy sieciowej wnioskodawcy.

Wnioskodawca wskazał, iż „

- prawdopodobieństwo adekwatnej odpowiedzi na leczenie biologiczne w I cyklu – wartość na poziomie odpowiedzi BASDAI 50 po 16 tyg. terapii IKS z badania COAST-X (EMA 2020);
- prawdopodobieństwo adekwatnej odpowiedzi na leczenie biologiczne w II cyklu – „założono, że parametry kliniczne uzyskane w trakcie I monitorowania (...) utrzymują się w czasie. W związku z brakiem odpowiednich danych dla okresu po 6 miesiącach leczenia odsetek chorych z wynikiem BASDAI 50 oraz BASDAI<3 po 16 tygodniach terapii przyjęto do oszacowania prawdopodobieństwa adekwatnej odpowiedzi na leczenie biologiczne w trakcie II monitorowania (BASDAI<3 to jedno z kryteriów adekwatnej odpowiedzi na leczenie w trakcie II monitorowania w programie lekowym po 6 ± 1 miesiącach terapii.” (EMA 2020, Deodhar 2020, NICE Sekukinumab);
- prawdopodobieństwo działań niepożądanych prowadzących do zaprzestania terapii w programie lekowym w skali roku – wartość oszacowana dla chorych przyjmujących IKS co 4 tygodnie w badaniu COAST-X (Deodhar 2020, Dougados 2020).

Uwzględnione koszty

W ramach CMA wnioskodawcy uwzględniono następujące kategorie kosztowe, stanowiące koszty różniące ocenianych technologii medycznych:

- koszty leków (w tym IKS);
- koszty podania leków.

Wnioskodawca zwrócił uwagę, że „(...) koszt kwalifikacji do programu lekowego i koszt monitorowania są kosztami nieróżniącymi, zatem nie zostały uwzględnione do oszacowania wydatków inkrementalnych analizy. Pozostałe kategorie kosztów bezpośrednich także uznano za nieróżniące, zaliczając je do kategorii kosztów wspólnych. Koszty te (jako koszty wspólne dla technologii wnioskowanej i komparatora) nie mają wpływu na wyniki analizy. Nie były zatem ostatecznie brane pod uwagę w obliczeniach.”

W tabeli poniżej zestawiono dane dla ww. kategorii kosztowych uwzględnionych w modelu wnioskodawcy.

Tabela 20. Wybrane dane kosztowe uwzględnione w analizie podstawowej wnioskodawcy

Parametr	Wartość	Źródło
Koszt CER za 1 mg (PLN)	4,68	Przetargi publiczne
Koszt ETA za 1 mg (PLN)	5,12	Komunikat NFZ - 2018-2020
Koszt podskórnego podania leku w ramach PL (PLN)	108,16	Zarządzenie Nr 29/2021/DGL

Dawkowanie IKS przyjęto zgodnie z ChPL Taltz, tj. podanie 160 mg (dwa wstrzyknięcia po 80 mg) we wstrzyknięciach podskórnych w tygodniu 0, a następnie 80 mg co 4 tygodnie. Dawkowanie CER założono zgodnie z ChPL Cimzia, tj. 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. Dawkowanie ETA założono na podstawie ChPL Erelzi, tj. dwa razy w tygodniu 25 mg lub 50 mg raz w tygodniu.

W analizie podstawowej koszt podania przyjęto zgodnie z wyceną świadczenia przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym, a w analizie wrażliwości przetestowano uwzględnienie wyceny świadczenia hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu według Zarządzenia Nr 29/2021/DGL. Na podstawie

tych kosztów oraz przyjętego dawkowania szacowano koszty podania w przeliczeniu na cykl modelu (szczegółowe obliczenia zaprezentowano w arkuszu kalkulacyjnym wnioskodawcy).

Dyskontowanie

W analizie podstawowej CMA wnioskodawcy przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych (zgodnie z Wytycznymi AOTMiT 2016).

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 21. Wyniki analizy podstawowej: CMA, IKS vs CER oraz ETA, perspektywa NFZ (tożsama z perspektywą wspólną) w 1,5-letnim horyzoncie czasowym

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie IKS w miejsce CER oraz ETA, niezależnie od przyjętej perspektywy (NFZ, wspólnej) jest [redacted] w porównaniu z ETA [redacted]. PLN w porównaniu z CER w 1,5-letnim horyzoncie czasowym.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

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

Wnioskodawca wskazał, iż „Zgodnie z art. 13. Ust. 3. I 4. Ustawy o refundacji oraz Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań, ponieważ w ramach Analizy klinicznej nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych wykazujących wyższą skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu do CER oraz ETA refundowanych we wnioskowanym wskazaniu, obliczono wartości współczynników kosztów-użyteczności (CUR), tj. kosztów uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (PLN/QALY) dla wnioskowanej technologii oraz leków refundowanych w ramach programu lekowego. Na tej podstawie oszacowano urzędową cenę zbytu 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.”

Progowa cena zbytu netto, przy której koszt stosowania IKS nie jest wyższy od kosztu stosowania ETA w 1,5-letnim horyzoncie czasowym wynosi [redacted]. Oszacowane wartości progowe są [redacted] od wnioskowanej ceny zbytu netto.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W AE wnioskodawcy przeprowadzono jednokierunkową oraz scenariuszową analizę wrażliwości dla parametrów, które w największym stopniu obciążone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki.

W ramach analizy wrażliwości dla porównania IKS vs CER oraz ETA testowano parametry i założenia opisane w poniższej tabeli:

Tabela 22. Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia w analizie CMA wnioskodawcy

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alter, min, max)	Źródła danych dla wartości parametru
Stopa dyskonta kosztów	5%	0%	Wytyczne AOTMiT
Horyzont czasowy (lata)	1,5	1	Założenie wnioskodawcy
		2	
Średni wiek wejścia do modelu (lata)	40,3	39,9	COAST-X (Deodhar 2020)
		40,9	
Ryzyko zgonu chorych na nr-axSpA względem populacji generalnej	1,65	1,42	Exarchou 2015
		1,92	
Prawdopodobieństwo adekwatnej odpowiedzi na leczenie biologiczne w I cyklu	31,3%	25,0%	COAST-X (EMA 2020)
		37,5%	
Prawdopodobieństwo adekwatnej odpowiedzi na leczenie biologiczne w II cyklu	70,7%	75,8%	COAST-X (EMA 2020, Deodhar 2020), NICE Sekukinumab
Prawdopodobieństwo działań niepożądanych prowadzących do zaprzestania terapii w programie lekowym w skali roku	1,4%	6,6%	COAST-X (Deodhar 2020), Dougados 2020
Koszt podskórnego podania leku w ramach PL (PLN)	108,16 PLN – „(...) zgodnie z wyceną świadczenia przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu.”	486,72 PLN – „(...) zgodnie z wyceną świadczenia hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu.”	Zarządzenie Nr 29/2021/DGL
Scenariusze analizy podstawowej i analizy wrażliwości			
Koszt podania leku w ramach programu lekowego	tak- „(...) każde podskórne podanie leku wymaga przyjęcia pacjenta w trybie ambulatoryjnym.”	nie – „(...) chorzy przyjmują leki samodzielnie (brak kosztów podania leku).”	Założenie wnioskodawcy

W poniższej tabeli przedstawiono warianty, których testowanie powodowało najwyższe i najniższe zmiany w porównaniu z wynikami z analizy podstawowej. Wyniki dla wszystkich testowanych parametrów przedstawiono w rozdz. 11 AE wnioskodawcy.

Tabela 23. Wybrane wyniki analizy wrażliwości: IKS vs CER oraz ETA, perspektywa NFZ

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, największy wpływ na koszty inkrementalne związane ze stosowaniem IKS w miejsce CER oraz ETA miało uwzględnienie założeń dotyczących:

Żaden

z testowanych parametrów nie prowadził do zmiany wnioskowania.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 24. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	?	Nie przedstawiono analizy ekonomicznej dla części wnioskowanej populacji, tj. pacjentów z obwodową SpA, którzy spełniają pozostałe zapisy do ocenianego programu lekowego. Jednak założenie to jest spójne z opinią eksperta klinicznego, wskazanego przez wnioskodawcę oraz z uwagą prof. Witolda Tłustochowicza do AWA OT.4231.33.2021.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	?	W AE wnioskodawcy przeprowadzono dwa porównania ekonomiczne dla IKS: względem ETA i CER oraz względem BSC dla populacji pacjentów po niepowodzeniu/nietolerancji leków biologicznych dostępnych w ramach programu. Jak wspomniano w rozdz. 5.1.1. niniejszej AWA, w opinii analityków Agencji przedstawiona analiza porównująca IKS względem BSC jest niezasadna i powinno zostać przedstawione zestawienie kosztów.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	?	Dla porównania IKS z BSC przeprowadzono analizę kosztów użyteczności. Jednak, jak wspomniano w rozdz. 5.1.1. niniejszej AWA, w opinii analityków Agencji, ze względu na brak dowodów naukowych dla pacjentów z nietolerancją lub nieskutecznością wcześniejszego leczenia inhibitorami TNF-alfa, którzy spełniają pozostałe zapisy do ocenianego programu lekowego, przedstawiona CUA jest niezasadna. Dla porównania IKS z ETA oraz CER, zastosowano analizę minimalizacji kosztów, w oparciu o założenie wnioskodawcy o [redacted], wybór techniki analitycznej może budzić wątpliwości.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	W ramach AE wnioskodawcy przedstawiono wyniki z perspektywy NFZ oraz wspólnej, wnioskodawca wskazał, iż „w niniejszej analizie wyniki z perspektywy wspólnej są tożsame z wynikami z perspektywy płatnika publicznego”.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	?	[redacted]
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Analizę CMA przeprowadzono w 1,5-letnim horyzoncie czasowym. W opinii analityków Agencji jest to podejście zasadne.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT. Dyskontowanie kosztów i efektów zdrowotnych dokonano w ramach CMA.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	nd	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	nd	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową oraz scenariuszową analizę wrażliwości. Jednak nie testowano stopy dyskontowej dla efektów zdrowotnych. W odpowiedzi na wymagania minimalne wnioskodawca zaznacza, że: „W analizie wrażliwości CMA nie testowano stopy dyskontowej dla efektów zdrowotnych, ponieważ także nie wpływa ona na wynik inkrementalnej analizy.”

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

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną w formie analizy minimalizacji kosztów (CMA) dla porównania IKS względem ETA i CER, uzasadniając ten wybór wynikami analizy klinicznej. Należy jednak zwrócić uwagę, iż nie przedstawiono dowodu naukowego wskazującego terapeutyczną równorzędność wyników między iksekimumabem w porównaniu do etanerceptu oraz certolizumabu pegol.

, istnieje niepewność odnośnie poprawności wyboru przez wnioskodawcę techniki analitycznej, tj. CMA. Wnioskodawca w odpowiedzi na wymagania minimalne zwrócił uwagę, że „

Dla porównania IKS względem BSC (tj. leczenia z wykorzystaniem NPLZ, kortykosteroidów lub leków modyfikujących przebieg choroby) u pacjentów po niepowodzeniu/nietolerancji leków biologicznych dostępnych w ramach programu wnioskodawca przeprowadził analizę kosztów użyteczności (CUA). W opinii analityków Agencji przedstawiona CUA jest niezasadna, ponieważ w analizie klinicznej nie odnaleziono dowodów naukowych dla przedmiotowej podgrupy pacjentów tj. pacjentów z nietolerancją lub nieskutecznością wcześniejszego leczenia inhibitorami TNF-alfa, którzy spełniają pozostałe zapisy do ocenianego programu lekowego. Wnioskodawca w ramach uzupełnień dot. wymagań minimalnych zaznaczył, że „(...) zdecydowano o wykorzystaniu w Analizie ekonomicznej wyników badania COAST-X, pomimo że uczestniczący w badaniu chorzy nie stosowali uprzednio terapii biologicznych. Niemniej wyniki badania COAST-X stanowią najlepsze dostępne źródło danych dla porównawczej oceny skuteczności i bezpieczeństwa IKS względem BSC, a odnoszenie ich do populacji po niepowodzeniu/nietolerancji leków z grupy inhibitorów TNF-alfa wydaje się uzasadnione (...) pomimo nieodnalezienia opublikowanych danych dotyczących skuteczności terapii IKS w leczeniu nr-axSpA u chorych stosujących uprzednio inhibitory TNF-alfa brak jest podstaw do stwierdzenia, że lek nie będzie porównywalnie skuteczny także u chorych stosujących uprzednio leki z tej grupy.” Jednak ankietowana przez Agencję ekspertka kliniczna, prof. Brygida Kwiatkowska, wskazała, że „Każdy lek, który jest stosowany nie w pierwszej, ale kolejnej linii leczenia powoduje gorszą odpowiedź na leczenie niż stosowany w pierwszej linii leczenia. Dotyczy to również iksekizumabu jednak do leczenia w drugiej i trzeciej linii są włączani pacjenci, którzy nie osiągnęli poprawy po wcześniej stosowanym leczeniu. Dodanie kolejnej linii daje szansę na uzyskanie remisji lub niskiej aktywności choroby u chorych, u których wyczerpane zostały możliwości terapeutyczne.” Ponadto wnioskodawca argumentuje przedstawienie CUA na podstawie założenia, że „(...) dane z badań klinicznych dla iksekizumabu w innych chorobach reumatycznych, tj. w leczeniu ZZSK (COAST-V i COAST-W) czy ŁZS (SPIRIT-P1 i SPIRIT-P2), jednoznacznie wskazują, iż skuteczność terapii IKS wykazana w przypadku chorych niestosujących uprzednio terapii biologicznej jest utrzymana także u chorych leczonych uprzednio terapią biologiczną.” Założenie to jest sprzeczne z informacjami przedstawionymi w dokumencie EMA 2020, gdzie wskazano % odpowiadających na IKS pacjentów przed i po leczeniu biologicznym (w zakresie ASAS40-16 tyg. odpowiedziało 48,1% pacjentów z r-axSpA oraz 35,4% pacjentów z nr-axSpA nieleczonych biologicznie, oraz 25,4% pacjentów z r-axSpA leczonych uprzednio iTNF). Biorąc pod uwagę powyższe, analitycy

Agencji uznali, że przedstawiona przez wnioskodawcę analiza kosztów użyteczności jest niezasadna, więc odstąpiono od jej przedstawienia w niniejszej AWA.

Głównym ograniczeniem AE wnioskodawcy jest brak przedstawienia analizy ekonomicznej dla części wnioskowanej populacji, tj. pacjentów z obwodową SpA, którzy spełniają pozostałe zapisy do ocenianego programu lekowego. Wnioskodawca w odpowiedzi na wymagania minimalne zaznaczył, że „Do analizy włączono 1 randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie COAST-X, w ramach którego przeprowadzono porównawczą ocenę skuteczności i bezpieczeństwa iksekizumabu (względem placebo) u dorosłych chorych ze spondyloartropatią osiową. Wśród kryteriów włączenia do badania znalazło się co prawda zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych, ale jednocześnie u ok. 50% chorych wystąpiło obwodowe zapalenie stawów czy też zapalenie przyczepów ścięgniastych. Należy podkreślić, że manifestacja objawów jednej z postaci choroby nie wyklucza bezobjawowego zapalenia pozostałych stawów. Z tego powodu wyniki badań przeprowadzonych w poszczególnych podtypach spondyloartropatii mogą być ekstrapolowane na całą grupę. Wskazuje na to ekspert kliniczny

[REDAKTOWANE] : „Podział SpA z uwagi na kryteria klasyfikacyjne w praktyce klinicznej nie jest bardzo często istotny z uwagi na współwystępowanie u jednego pacjenta zarówno objawów osiowych, jak i obwodowych (...)” Ponadto, prof. Witold Tłustochowicz w formularzu do składania uwag do analizy weryfikacyjnej: AOTMiT OT.4231.33.2021 (UW OT.4231.33.2021), w komentarzu do ograniczeń AKL według wnioskodawcy („Nie odnaleziono danych dotyczących skuteczności sekukinumabu oraz etanerceptu w populacji pacjentów z obwodową postacią SpA, zdefiniowaną wg kryteriów ASAS”), zwrócił uwagę, że „W żadnym z badań dotyczących nrSpA lub zżsk nie uwzględniono tego aspektu zajmując się jedynie objawami osiowymi. Należy tu jednak ekstrapolować dane z badania FUTURE2 dotyczącego łuszczykowego zapalenia stawów (jedna z postaci SpA, obok zajęcia stawów osiowych bardzo często dochodzi do zajęcia przyczepów ścięgniastych, zapalenia palców i stawów obwodowych) (...) Dlatego w najnowszych rekomendacjach, zarówno EULAR jak i GRAPPA, dotyczących leczenia łuszczykowego zapalenia stawów IL-17i są zalecane w przypadku zapalenia stawów obwodowych, zapalenia palców i przyczepów ścięgniastych.”

Uwzględniono właściwy horyzont czasowy analizy oraz prawidłowy rodzaj i zakres pozostałych danych wejściowych do modelu. Omówiono poszczególne włączane do modelu dane i ich źródła. W przypadku braku dostępu do danych empirycznych, omówiono sposób ich pozyskania/oszacowania i implementacji w modelu. W AE wnioskodawcy przedstawiono właściwe uzasadnienia dla uwzględnienia poszczególnych pozostałych danych oraz założeń.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Należy zwrócić szczególną uwagę, iż wnioskodawca w analizie podstawowej przyjął dla ETA ceny na podstawie wyłącznie jednego miesiąca – grudzień 2020 r. (Komunikat NFZ – 2018-2020), a dla CER wyłącznie na podstawie informacji z przetargów (Przetargi publiczne). Ceny uzyskiwane w przetargach nie są wartością stałą w czasie i mogą podlegać zmianom do wartości określonej limitem w obwieszczeniu MZ. Należy także zauważyć, iż nie są znane rzeczywiste wartości RSS dla ETA i dane DGL, mogą go nie odzwierciedlać.

Według najnowszego komunikatu DGL obejmującego okres od stycznia 2018 r. do lipca 2021 r. (Komunikat NFZ – 2018-2021) efektywna cena za 1 mg ETA do lipca 2021 r. uległa obniżeniu w porównaniu z komunikatem DGL uwzględnionym przez wnioskodawcę (4,94 PLN vs 5,12 PLN).

Ponadto, według otrzymanych bezpośrednio z NFZ informacji (na potrzeby prac nad AWA Cosentyx – AOTMiT OT.4231.33.2021) dot. m.in. kosztów leczenia ETA i CER w programie B.82 (do oszacowania wykorzystano dane za styczeń-kwiecień/maj 2021 r.) rzeczywisty koszt za 1 mg ETA jest [REDAKTOWANE] niż uwzględniony przez wnioskodawcę i wynosi [REDAKTOWANE] PLN, a za 1 mg CER jest [REDAKTOWANE] niż uwzględniony przez wnioskodawcę i wynosi [REDAKTOWANE] PLN (w porównaniu z oszacowaniami wnioskodawcy: dla ETA 5,12; dla CER 4,68 PLN).

W związku z powyższym, w ramach obliczeń własnych Agencji, w rozdz. 5.3.4. niniejszej AWA przedstawiono oszacowania CMA uwzględniające ww. dane.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca w analizach wskazuje, iż w celu zapewnienia wiarygodności modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną oraz ocenę konwergencji, w celu ujawnienia ewentualnych błędów modelu.

W ramach walidacji wewnętrznej wprowadzono wartości zerowe bądź skrajne dla poszczególnych parametrów (rozpatrywano parametry, które nie były testowane w analizie wrażliwości lub nierealne wartości tych parametrów). Podsumowanie tej części walidacji przedstawiono w rozdz. 13.1, tab. 21. AE wnioskodawcy.

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

Wnioskodawca nie przeprowadził walidacji zewnętrznej uzasadniając to brakiem „(...) opublikowanych długoterminowych badań oceniających skuteczność analizowanej interwencji.”

Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki poprzez sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do arkusza, sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w arkuszu z wartościami zawartymi w opisie analizy oraz sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia są zgodne z aktualnym stanem faktycznym. Zakres przeprowadzonej walidacji można uznać za wystarczający. W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali istotnych błędów w formułach użytych w modelu.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników.

Według najnowszego komunikatu DGL obejmującego okres od stycznia 2018 r. do lipca 2021 r. (Komunikat NFZ – 2018-2021) efektywna cena ETA do lipca 2021 r. uległa obniżeniu w porównaniu z komunikatem DGL uwzględnionym przez wnioskodawcę obejmującym okres od stycznia 2018 r. do grudnia 2020 r. (Komunikat NFZ – 2018-2020) – średnia cena za 1 mg ETA w 2021 r. wyniosła 4,94 PLN (wartość przyjęta w oszacowaniach wnioskodawcy: 5,12 PLN – cena za 1 mg ETA w grudniu 2020 r.). Według otrzymanych bezpośrednio z NFZ informacji (na potrzeby prac nad AWA Cosentyx – AOTMiT 4231.33.2021) rzeczywisty średni koszt za 1 mg ETA wynosił █████ PLN w 2020 r., natomiast w 2021 r. jest jeszcze █████ i wynosi █████ PLN.

W przypadku CER zgodnie z otrzymanymi danymi z NFZ rzeczywisty średni koszt za 1 mg CER wynosił █████ PLN w 2020 r., natomiast w 2021 r. wynosi █████ PLN. Ceny te są █████ od tych wykorzystanych (koszt 1 mg CER – 4,68 PLN) przez wnioskodawcę na podstawie informacji z przetargów (Przetargi publiczne).

Poniżej przedstawiono wyniki analizy CMA z uwzględnieniem alternatywnych cen ETA oraz CER najbliższych cenie rzeczywistej leku (wariant z RSS).

Tabela 25. Obliczenia własne Agencji: wyniki analizy podstawowej CMA, IKS vs ETA i CER, perspektywa NFZ

Parametr	IKS	ETA	CER
Przyjęcie cen ETA na podstawie aktualnego komunikatu DGL (Komunikat NFZ – 2018-2021)			
██████████	██████████	██████████	
██████████	██████████	██████████	
██████████	██████████	██████████	
██████████		██████████	
Przyjęcie cen ETA oraz CER na podstawie danych otrzymanych od NFZ za 2020 r.			
██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████
██████████		██████████	██████████
Przyjęcie cen ETA oraz CER na podstawie danych otrzymanych od NFZ za 2021 r.			
██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████

Parametr	IKS	ETA	CER
Przyjęcie cen ETA na podstawie aktualnego komunikatu DGL (Komunikat NFZ – 2018-2021)			

Zgodnie z oszacowaniami własnymi analityków Agencji stosowanie IKS w miejsce ETA oraz CER w wariantcie z RSS jest ██████████ PLN w porównaniu z ETA oraz o ██████████ PLN w porównaniu z CER biorąc pod uwagę najnowsze otrzymane dane z NFZ za 2021 r.

5.4. Komentarz Agencji

W AE wnioskodawcy przeprowadzono dwa porównania ekonomiczne dla IKS: względem ETA i CER oraz względem BSC dla populacji pacjentów po niepowodzeniu/nietolerancji leków biologicznych dostępnych w ramach programu. Jak wspomniano w rozdz. 5.1.1. niniejszej AWA, w opinii analityków Agencji przedstawiona CUA porównująca IKS względem BSC jest niezasadna, więc odstąpiono od jej przedstawienia w niniejszej AWA. Analizę ekonomiczną porównującą IKS względem ETA oraz CER przeprowadzono w formie CMA. Wybór techniki analitycznej uzasadniono ██████████

Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy wskazały, że terapia IKS w porównaniu z terapią CER lub ETA jest technologią ██████████, niezależnie od uwzględniania RSS.

Największe niepewności związane z AE wnioskodawcy wynikają z pominięcia w analizie podstawowej części wnioskowanej populacji (tj. pacjentów z obwodową SpA, którzy spełniają pozostałe zapisy do ocenianego programu lekowego) oraz przyjęcie założenia, że „manifestacja objawów jednej z postaci choroby nie wyklucza bezobjawowego zapalenia pozostałych stawów. Z tego powodu wyniki badań przeprowadzonych w poszczególnych podtypach spondyloartropatii mogą być ekstrapolowane na całą grupę”. Jednak założenie to jest spójne z opinią eksperta klinicznego, wskazanego przez wnioskodawcę oraz uwagą prof. Witolda Tłustochowicza do AWA OT.4231.33.2021.

Na ograniczenie wiarygodności oszacowań AE wnioskodawcy wpływa uwzględnienie w analizie podstawowej dla porównania IKS z ETA oraz CER, ceny ETA tylko na podstawie jednego miesiąca – grudzień 2020 r. (Komunikat NFZ – 2018-2020), a ceny CER wyłącznie na podstawie informacji z przetargów (Przetargi publiczne). Ceny uzyskiwane w przetargach nie są wartością stałą w czasie i mogą podlegać zmianom do wartości określonej limitem w obwieszczeniu MZ. Należy także zauważyć, iż nie są znane rzeczywiste wartości RSS dla ETA i dane DGL, mogą go nie odzwierciedlać. W opinii analityków Agencji to dane otrzymane bezpośrednio z NFZ, zawierające szczegółowe informacje dot. m.in. kosztów leczenia ETA i CER w programie B.82, najlepiej obrazują rzeczywiste ceny leków

W analizie weryfikacyjnej OT.4231.33.2021 Cosentyx (AOTMiT OT.4231.33.202, w której oceniano sekukizumab w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z aktywną postacią spondyloartropatii (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10 M46.8)”, odniesiono się do analiz dla ETA (AOTMiT OT.4331.34.2018) i CER (AOTMiT OT.4351.13.2016), ocenianych w Agencji w ciężkiej, aktywnej postaci spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK. Autorzy ww. analizy wskazali, iż „W AWA dot. produktu Cimzia, CER w populacji chorych z aktywną postacią nr-axSpA, którzy nie odpowiedzieli na leczenie co najmniej jednym NLPZ bądź nie tolerują NLPZ i o początkowej wartości BASDAI 6,5 i BASGI 4,9 porównano z opieką standardową i wykonano analizę kosztów-żyteczności, natomiast w populacji dorosłych chorych z ciężką postacią osiowej SpA bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK CER porównywano z ETA, adalimumabem oraz golimumabem i wykonano analizę minimalizacji kosztów. Wyniki CUA wykazały, że terapia produktem leczniczym Cimzia nie jest kosztowo użyteczna w porównaniu ze standardową opieką, zaś wyniki CMA wykazały, że koszty terapii CER były niższe od terapii w/w komparatorami w wariantcie z RSS. Analitycy wówczas wskazali, że kluczowym ograniczeniem analizy była niepewność związana z odsetkami pacjentów pozostających aktywnie leczonych w czasie (założenia przyjęte przez autorów weryfikowanych analiz były korzystne dla ocenianego leku). Natomiast, w AWA dot. produktu

Erelzi, ETA porównywano z CER i również wykonano analizę minimalizacji kosztów, w której wykazano, że ETA jest tańszy od CER w wariantcie uwzględniającym RSS. W ramach ograniczeń zwrócono uwagę na niepewność związaną z założeniem o braku różnic klinicznych pomiędzy porównywanymi technologiami, a co za tym idzie z przyjęciem CMA jako techniki analitycznej.”

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

Celem analizy wpływu na budżet (AWB) wnioskodawcy było „oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych iksekizumabu (IKS, Taltz) w leczeniu spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK)”.

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz z perspektywy wspólnej⁷ (NFZ + pacjent). Przyjęto 2-letni horyzont czasowy (w AWB określone jako I i II rok refundacji, obejmujące okres od stycznia 2022 r. do końca grudnia 2023 r.).

Porównywano dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. Scenariusz istniejący obrazował sytuację obecną, w której wnioskowana technologia nie jest finansowana ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu, natomiast pacjenci objęci programem B.82 otrzymują certolizumab pegol (CER) lub etanercept (ETA). Scenariusz nowy zakłada sytuację, w której produkt leczniczy Taltz (iksekizumab) jest objęty finansowaniem we wnioskowanym wskazaniu, w ramach istniejącej grupy limitowej i będzie częściowo przejmować udziały CER i ETA.

Dla obu scenariuszy rozpatrywano 3 alternatywne warianty w zależności od szacowanej na kolejne lata wielkości populacji: najbardziej prawdopodobny, minimalny (min.) oraz maksymalny (max).

Obliczenia analizy przeprowadzono w programie Microsoft Office Excel 2016.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

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

Oszacowanie liczebności populacji docelowej wykonano na podstawie danych ze „Sprawozdań NFZ za lata 2017 – 2020, na podstawie których wyznaczono roczne sumy liczb chorych leczonych poszczególnymi substancjami dostępnymi w programie lekowym B.82”. Wnioskodawca zwrócił uwagę, iż oszacowane liczebności populacji mogą być zawyżone względem liczby pacjentów rzeczywiście leczonych w ramach programu B.82 ze względu na możliwość zmiany terapii w ciągu danego roku.

Jako wielkość populacji w pierwszym roku refundacji przyjęto oszacowany przyrost liczby chorych leczonych w programie lekowym B.82 w pierwszym roku analizy, natomiast w II roku refundacji: sumę wielkości populacji z roku pierwszego oraz prognozowanego przyrostu liczby chorych leczonych w programie lekowym B.82 w drugim roku analizy. „Założono, że chorzy włączeni w pierwszym roku horyzontu czasowego wliczają się również do populacji w drugim roku analizy, ponieważ generowane przez tych chorych ścieżki leczenia oraz koszty różnią się pomiędzy scenariuszami istniejącym i nowym w drugim roku analizy.”

⁷ W AWB wnioskodawcy wskazano, iż w analizie „wyniki z perspektywy wspólnej są tożsame z wynikami z perspektywy płatnika publicznego”

Wielkości dotyczące rozpowszechnienia IKS, CER i ETA określono na podstawie arbitralnego założenia wnioskodawcy. „Założono także, iż udziały IKS będą rosnąć stopniowo w ramach krzywej wejścia, a ich stabilizacja nastąpi na przełomie pierwszego i drugiego roku analizy.”

Tabela 26. Rozpowszechnienie leków na rynku wg oszacowań wnioskodawcy

Technologia lekowa	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy	
	I rok	II rok	I rok	II rok
IKS	0%		16,7%	33,3%
CER	50%	50%	41,7%	33,3%
ETA	50%	50%	41,7%	33,3%

Założono, iż IKS będzie przejmować udziały wyłącznie terapii aktywnych, refundowanych w ramach programu lekowego B.82 (tj. CER i ETA). Pominięto natomiast, a uwzględnione w AKL wnioskodawcy, najlepsze leczenie wspomagające.

W AWB wnioskodawcy uwzględniono jedynie koszty różniące: koszty leków (w tym IKS) oraz koszty podania leków (uwzględniono te same kategorie kosztów oraz wykorzystano takie same oszacowania kosztów różniących jak w AE wnioskodawcy – patrz rozdz. 5.1.2. niniejszej AWA). Pominięto natomiast, uwzględnione w AE wnioskodawcy, koszty: kwalifikacji do programu lekowego i monitorowania leczenia w ramach programu lekowego (jako uzasadnienie wskazano, iż chorzy będą kwalifikowani do programu lekowego i monitorowani „w takim samym stopniu zarówno w przypadku wnioskowanej interwencji jak i CER oraz ETA”) oraz koszty leczenia ciężkich zdarzeń niepożądanych (powołano się na [redacted]).

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 27. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

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

Tabela 28. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ			
	z RSS		bez RSS	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty pozostałe	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty pozostałe	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

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

Objęcie refundacją produktu leczniczego Taltz (iksekizumab) będzie związane z wydatkami z uwzględnieniem RSS wyniosą: w I roku i w II roku refundacji (bez RSS odpowiednio: i)

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 29. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	NIE	Założenia wnioskodawcy dotyczące liczebności populacji docelowej zostały oszacowane na podstawie polskich danych i uzasadnione. Jednakże, wnioskodawca swoje oszacowania oparł na średniorocznym przyroście liczby chorych leczonych w programie lekowym B.82, nie uwzględniając pacjentów aktualnie leczonych w ramach tego programu. Należy natomiast zauważyć, że zgodnie z treścią wnioskowanego programu, możliwa jest zmiana jednej terapii na inną w ramach tegoż programu. Należy również zaznaczyć, że eksperci ankietowani przez Agencję wskazali na wyższą liczbę pacjentów spełniających kryteria selekcji do wnioskowanego programu lekowego, u których oceniana technologia mogłaby być zastosowana po objęciu jej refundacją.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wnioskodawca założył, że 2-letni horyzont czasowy jest wystarczający do ustalenia się stanu równowagi i wskazał, że wynika on z czasu obowiązywania decyzji refundacyjnej. Zaproponowany horyzont czasowy analizy jest zgodny z wytycznymi AOTMiT 2016.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	Określenie rzeczywistego tempa przejmowania rynku przez IKS nie jest możliwe (patrz. Też rozdz. 6.3.1. niniejszej AWA).
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	NIE	W AWB jako komparatory uwzględniono CER i ETA, natomiast w AKL i AE wnioskowaną technologię porównywano także z BSC.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	IKS nie jest aktualnie refundowany w analizowanym wskazaniu, natomiast na podstawie dostępnych danych nie można jednoznacznie stwierdzić, w jaki sposób będzie kształtowała się jego przyszła sprzedaż
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	Deklarowana we wniosku ilość opakowań nie jest spójna ze wskazywanym we wniosku poziomem sprzedaży. W AWB (patrz rozdz. 8.3. AWB wnioskodawcy), w wariancie podstawowym, wskazano następującą liczbę opakowań leku Taltz potrzebną w przypadku objęcia refundacją: Natomiast we wniosku refundacyjnym zadeklarowano dostarczenie odpowiednio Deklarowana liczba opakowań będzie wystarczająca na pokrycie zapotrzebowania wynikającego z oszacowań AWB wnioskodawcy.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Lek miałby być dostępny bezpłatnie dla pacjenta w ramach programu lekowego.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Wnioskowana substancja miałaby być dostępna w ramach istniejącej grupy limitowej 1184.0, Iksekizumab.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono analizę scenariuszy skrajnych oraz analizę wrażliwości.

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

Ograniczenia AWB przedstawione przez wnioskodawcę (na podst. rozdz. 6 AWB wnioskodawcy):

- „(...) w oszacowaniach wielkości populacji docelowej oraz populacji leczonej technologią wnioskowaną uwzględniono dane ze Sprawozdań NFZ za lata 2017-2020. Założono, że prognozowanie wielkości populacji oparte na danych rzeczywistych dotyczących włączania chorych do programu lekowego jest bardziej wiarygodne niż estymacja oparta na danych epidemiologicznych. Tak jak każde oszacowanie również to przedstawione w niniejszej analizie jest obarczone niepewnością. Wykorzystano jednak najlepsze dostępne dane celem uzyskania najbardziej wiarygodnych wyników.”
- „(...) przyjęto, że celem oszacowania wydatków inkrementalnych w populacji docelowej wystarczy uwzględnić populację, która w horyzoncie czasowym analizy generuje koszty różniące pomiędzy scenariuszami istniejącym i nowym. Wielkość populacji, w ramach której wykonano oszacowania analizy wpływu na system ochrony zdrowia w pierwszym roku horyzontu czasowego, obliczono na poziomie przyrostu liczby chorych leczonych w programie lekowym B.82 w pierwszym roku analizy. Wielkość populacji w drugim roku horyzontu czasowego oszacowano jako sumę wielkości populacji z roku pierwszego oraz prognozowanego przyrostu liczby chorych leczonych w programie lekowym B.82 w drugim roku analizy.”

„Założono także, iż wnioskowana interwencja będzie przejmować udziały wyłącznie od terapii aktywnych refundowanych w ramach programu lekowego B.82. Biorąc pod uwagę fakt, iż wśród komparatorów analizowanych w ramach Analizy klinicznej znalazło się także najlepsze leczenie wspomagające, którego koszt jest znacząco niższy od kosztu leczenia z wykorzystaniem CER czy ETA, trzeba uznać to za założenie konserwatywne.” (**komentarz analityka Agencji**: patrz też rozdz. 6.3.1. niniejszej AWA)

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Analitycy Agencji przeprowadzili walidację wewnętrzną modelu wnioskodawcy poprzez sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do arkusza, sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w arkuszu z wartościami zawartymi w opisie analizy oraz sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym. W wyniku tak przeprowadzonej walidacji nie odnaleziono większych błędów, które wpływałyby na zmianę wnioskowania z analizy.

W AWB wnioskodawcy wskazano ograniczenia mogące mieć istotny wpływ na wyniki tejże analizy (przedstawiono je również w rozdz. 6.3. niniejszej AWA). Pozostałe zidentyfikowane ograniczenia opisano poniżej.

Należy zwrócić uwagę na niepewność związaną z oszacowaną w ramach AWB liczebnością populacji docelowej. Wnioskodawca swoje oszacowania oparł o średnioroczny przyrost liczby chorych leczonych w programie lekowym B.82, wyliczony na podstawie danych ze Sprawozdań NFZ za lata 2017 – 2020 (do dnia zakończenia prac nad niniejszą AWA nie zostały opublikowane nowsze dane). W oszacowaniach nie uwzględniono pacjentów aktualnie leczonych w ramach tego programu, natomiast zgodnie z treścią wnioskowanego programu lekowego, możliwa jest zmiana jednej terapii na inną w ramach tegoż programu.

Ponadto, eksperci, ankietowani przez Agencję wskazali większą liczebność populacji, u której oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją: prof. Brygida Kwiatkowska, Konsultant Krajowa w dziedzinie reumatologii, oszacowała ją na 2 tys. do 4 tys. osób, a prof. Witold Tłustochowicz, Kierownik Kliniki w Wojskowym Instytucie Medycznym Centralnego Szpitala Klinicznego MON, również na 4 tys. osób. Jednocześnie wg danych z udostępnionej przez NFZ Agencji bazy świadczeń liczba pacjentów, u których zrealizowano świadczenie „leki w programie lekowym – Leczenie pacjentów z aktywną postacią

spondyloartropatii (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK” w latach 2018-2020 jest niższa od tej, oszacowanej przez wnioskodawcę (wyniosła od 110 do 257 pacjentów, patrz. rozdz. 3.3. AWA).

W związku z powyższym, wyniki oszacowań opartych na założeniach wnioskodawcy należy traktować ze szczególną ostrożnością, a wnioskowanie oparte na takich danych jest obarczone niepewnością.

W analizie wnioskodawcy założono, że wnioskowana technologia będzie przejmować wyłącznie udziały aktywnych terapii refundowanych w ramach programu lekowego B.82, wskazując, że jest to założenie konserwatywne (co również wnioskodawca wskazał jako jedno z ograniczeń AWB – patrz rozdz. 6. AWB wnioskodawcy). W związku z tym, pominięto pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania inhibitorów TNF-alfa oraz pacjentów po nieskuteczności lub nietolerancji leczenia inhibitorem/ami TNF-alfa, którzy nie byli włączani do programu B.82. W ramach uzupełnień niezgodności względem wymagań minimalnych, wnioskodawca oszacował [REDACTED]

W AWB prognozowane udziały IKS, CER i ETA oparto o arbitralne założenie wnioskodawcy. Założono, że w scenariuszu istniejącym terapię CER oraz ETA mają taki sam udział równy po 50%, natomiast w scenariuszu nowym IKS docelowo osiągnie taki sam udział jak terapię CER i ETA w populacji chorych rozpoczynających leczenie we wnioskowanym programie lekowym. Przyjęte założenia są niepewne i mogą nie odzwierciedlać rzeczywistości. W ramach analizy wrażliwości testowano jedynie [REDACTED], natomiast nie testowano wariantów, w których udziały CER i ETA nie są sobie równe.

Według analityków Agencji, założenie, że udział ETA w kolejnych latach analizy nie będzie się zmieniał, może nie odzwierciedlać rzeczywistości. Mając na uwadze zapisy programu lekowego („Do programu kwalifikuje się pacjentów (...) z ustalonym rozpoznaniem spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiograficznych, wcześniej leczonych biologicznie w programie „Leczenie inhibitorami TNF alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD -10 M 45)”, u których wystąpił brak skuteczności leczenia w trakcie terapii jednym inhibitorem TNF alfa lub wystąpiły działania niepożądane w trakcie terapii maksymalnie dwoma inhibitorami TNF alfa i którzy obecnie spełniają pozostałe kryteria kwalifikacyjne do niniejszego programu lekowego” oraz „W ramach programu lekowego dotyczącego leczenia SpA nie jest możliwe zastosowanie więcej niż dwóch inhibitorów TNF alfa (certolizumab pegol, etanercept) oraz iksekizumabu w przypadku postaci osiowej oraz nie więcej niż jednego inhibitora TNF alfa (certolizumab pegol) oraz iksekizumabu w przypadku postaci obwodowej.”), wydaje się, że IKS będzie konkurował z jednym z leków (CER lub ETA) w zależności od tego, który zostanie zastosowany w I linii.

Założony przez wnioskodawcę poziom odpłatności oraz włączenie wnioskowanej technologii do istniejącej grupy limitowej są prawidłowe.

W związku z faktem, że wszystkie koszty analizy wpływu na budżet opierały się na oszacowaniach w analizie ekonomicznej wnioskodawcy, wszelkie nieprawidłowości i ograniczenia AE mają również wpływ na opisaną w niniejszym rozdziale AWB.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W AWB wnioskodawcy przeprowadzono analizę scenariuszy skrajnych oraz analizę wrażliwości, w ramach której testowano wpływ następujących parametrów na wyniki analizy:

- wariant minimalny analizy:
- wariant maksymalny analizy:
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy skrajnych.

Tabela 30. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów	Wydatki inkrementalne [PLN] Perspektywa NFZ			
	z RSS		bez RSS	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Wariant podstawowy				
Wariant minimalny				
Wariant maksymalny				

* W AWB wnioskodawcy wskazano, iż dla tego parametru w analizie wrażliwości

W związku z tym, w powyższej tabeli zaprezentowano dane zaczerpnięte z modelu ekonomicznego.

Wyniki analizy wrażliwości wykazały, iż największy wpływ na wyniki AWB miało uwzględnienie

– oszacowany wydatków płatnika publicznego dla tych wariantów wyniósł: w I roku i w wariacie z RSS (bez RSS odpowiednio: i

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

W AWB wnioskodawcy, analogicznie do założeń w AE wnioskodawcy, koszty CER i ETA oszacowano na podstawie komunikatu DGL obejmującym okres od stycznia 2018 r. do grudnia 2020 r. (Komunikat NFZ – 2018-2020) (ETA) oraz przetargów publicznych (CER).

Według najnowszego komunikatu DGL obejmującego okres od stycznia 2018 r. do lipca 2021 r. (Komunikat NFZ – 2018-2021) średnia cena ETA za 1 mg w 2021 r. (dane za okres: styczeń-lipiec) była niższa względem ceny z komunikatu uwzględnionego w analizach wnioskodawcy (ETA wnioskodawca (cena z grudnia 2020 r.): 5,12 PLN vs nowy Komunikat DGL: 4,94 PLN).

Ponadto, na podstawie otrzymanych bezpośrednio z NFZ informacji (na potrzeby prac nad AWA Cosentyx⁸) w 2020 r. rzeczywisty średni koszt za 1 mg ETA wynosił w 2020 r., a za 1 mg CER: , natomiast w 2021 r.⁹ średnie koszty za 1 mg były i wynosiły: ETA: i CER: .

W związku z powyższym, analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne z wykorzystaniem powyższych danych i modelu elektronicznego wnioskodawcy (w modelu zmieniono wyłącznie koszty 1 mg CER i ETA, pozostałe parametry pozostawiono bez zmian). Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

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

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ [PLN]	
	I rok	II rok
Wariant podstawowy		
Uwzględnienie ceny ETA w wariacie z RSS na podstawie bazy danych NFZ		

⁸ AWA Cosentyx: Wniosek o objęcie refundacją leku Cosentyx (sekukinumab) w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z aktywną postacią spondyloartropatii (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10 M46.8)”; nr BIP AOTMiT: 97/2021.

⁹ Dane za miesiące styczeń-maj 2021 r.

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ [PLN]	
	I rok	II rok
Uwzględnienie cen ETA i CER w wariacie z RSS na podstawie danych otrzymanych z NFZ za 2020 r.	■	■
Uwzględnienie cen ETA i CER w wariacie z RSS na podstawie danych otrzymanych z NFZ za 2021 r.	■	■

6.4. Komentarz Agencji

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują na ■ wydatków płatnika publicznego w związku z wprowadzeniem do refundacji wnioskowanej technologii medycznej bez względu na zastosowanie RSS.

Główne ograniczenia analizy wynikają z niepewności oszacowania liczebności populacji oraz kształtowania się udziałów w rynku analizowanych leków opartych na przyjętych arbitralnie założeniach wnioskodawcy. Należy zaznaczyć jednocześnie, że alternatywne wartości dotyczące liczebności populacji testowane w analizie wariantów skrajnych oraz oszacowaniach własnych Agencji miały istotny wpływ na kształtowanie się przyszłych wydatków płatnika publicznego.

W analizie weryfikacyjnej OT.4231.33.2021 Cosentyx, w której populację docelową również stanowili pacjenci z SpA, leczeni w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z aktywną postacią spondyloartropatii (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10 M46.8)” liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie protokołów Zespołu Koordynującego ds. Leczenia Biologicznego, które obejmowały okres do października 2020 r. (Protokół nr 135). Oszacowana liczebność populacji docelowej wyniosła ■ pacjentów w I roku, ■ pacjentów w II roku i ■ pacjentów w III roku analizy. W analizie OT.4231.33.2021 Cosentyx aktywnymi komparatorami dla ocenianej technologii lekowej również były CER i ETA. W analizie tej jako główne ograniczenia AWB wskazano niepewności dotyczące oszacowania liczebności populacji docelowej oraz oszacowania rozwoju rynku leków w kolejnych latach.

Należy zwrócić uwagę, iż w przypadku objęcia refundacją leku Cosentyx w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z aktywną postacią spondyloartropatii (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10 M46.8)” może on stanowić komparator dla obecnie wnioskowanej technologii lekowej.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Celem analizy racjonalizacyjnej (AR) wnioskodawcy było „wskazanie takich rozwiązań dotyczących refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, które spowodują uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów ponoszonych przez podmiot zobowiązany do finansowania świadczeń ze środków publicznych, w związku z decyzją o zakwalifikowaniu preparatu Taltz (iksekizumab) do finansowania ze środków publicznych, w leczeniu spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK).”

W ramach AR wnioskodawca zaproponował [REDAKTOWANE].

Zastosowanie rozwiązania zaproponowanego przez wnioskodawcę pozwoli na wygenerowanie [REDAKTOWANE]. Powyższe oszczędności pozwoliłyby na pokrycie wydatków płatnika publicznego spowodowanych wprowadzeniem do refundacji wnioskowanej technologii lekowej.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

W ocenianym programie lekowym w części dotyczącej dawkowania wskazano, że „U pacjentów z zapaleniem stawów obwodowych należy rozważyć łączne stosowanie certolizumabu pegol i iksekizumabu z metotreksatem lub sulfasalazyną w skutecznych klinicznie i dobrze tolerowanych dawkach.” Analitycy Agencji proponują doprecyzowanie tego zapisu zgodnie z aktualnym sposobem postępowania terapeutycznego w tej grupie chorych: „U pacjentów z zapaleniem stawów obwodowych należy rozważyć stosowanie certolizumabu pegol **lub** iksekizumabu **łącznie** z metotreksatem lub sulfasalazyną w skutecznych klinicznie i dobrze tolerowanych dawkach.”

Ponadto dawkowanie IKS odnosi się do ChPL Taltz, w którym podano dawkowanie dla części wnioskowanego wskazania (tj. nr-axSpA). Tym samym nie jest jasne czy będzie się ono odnosiło także do postaci obwodowej choroby. Analitycy Agencji proponują doprecyzować zapisy programu w zakresie dawkowania dla pacjentów z pSpA.

Proponuje się dodanie oceny jakości życia pacjentów przy kwalifikacji i podczas monitorowania leczenia w programie, by uzyskać rzeczywiste dane z polskiej praktyki klinicznej (główny cel terapii u pacjentów z SpA).

Eksperti kliniczni, ankietowani przez Agencję zgłosili uwagi do elementów (wskazanych w poniższej tabeli) ocenianego programu lekowego.

Tabela 32. Uwagi ekspertów klinicznych do ocenianego programu lekowego

Oceniany program lekowy	prof. dr hab. n. med. Brygida Kwiatkowska Konsultant Krajowa w dziedzinie reumatologii	prof. dr hab. n. med. Witold Tłustochowicz Kierownik Kliniki Chorób Wewnętrznych i Reumatologii, Wojskowy Instytut Medyczny, Warszawa
Kryteria kwalifikacji	„Skrócenie terminu przyjmowania niesteroidowych leków p/zapalnych do 2 leków każdy przyjmowany przez 2 tygodnie a nie przez 4 – co jest zgodne z aktualnymi rekomendacjami.”	„Pkt 2.1.2. – rekomendowana przez EULAR dawka sulfasalazyny wynosi 3-4 g/dobę. Dawka 2 g jest nieskuteczna. Należy więc to skorygować. Pkt 2.3.2. Należy dodać ppkt 1) nieosiągnięcie poprawy o 50% po leczeniu wskazanym w pkt 2.1.2. Komentarz.: Jeśli 3 miesiące wcześniej rozpoczęto leczenie u chorego który miał zajęte 6 lub więcej stawów, to pozostanie jeszcze tylko 3 stawów zapalnych jest wynikiem wskazującym na wspaniała skuteczność np. metotreksatu. Tymczasem leczenie jest kwalif kowane jako nieskuteczne z oczywistą szkodą dla chorego.”
Adekwatna odpowiedź na leczenie	„Nie mam”	„Zmienić C 2.2. na a) Poprawa o co najmniej 50% po 3 miesiącach, b) osiągnięcie remisji/niskiej aktywności choroby po 6 miesiącach. Komentarz poniżej.”*
Kryteria i warunki zamiany terapii na inną	„Nie mam”	„Pkt D.2. Należy określić kolejność stosowania leków. Z ankiety wynika, że iksekizumab będzie stosowany w trzecim rzucie i to trzeba zapisać. Wobec braku danych pozwalających na preferowanie któregośkolwiek z preparatów lekiem wiodącym pierwszego rzutu powinien być lek najtańszy, drugiego rzutu najtańszy, trzeciego rzutu najdroższy.”
Dawkowanie	„Nie mam”	„Brak istotnej różnicy w skuteczności dawkowania iksekizumabu co 2 lub 4 tygodnie. Cena zapewne będzie różna. Czyli lek powinien być stosowany co 4 tygodnie.”

*Ad. „Adekwatna odpowiedź na leczenie”: Ponieważ tylko w polskim programie lekowym postać obwodowa jest włączona do spondyloartropatii brak jest odpowiedników w piśmiennictwie. Powinny tu być zastosowane kryteria opracowane przez EULAR dla łuszczykowego zapalenia stawów. Zgodnie z nimi po 3 miesiącach leczenia aktywność choroby powinna zmniejszyć się o co najmniej 50% w stosunku do wyjściowej (poprawa 30% opisana w programie jest niewystarczająca), po 6 miesiącach należy osiągnąć minimalną aktywność choroby opisaną poniżej (programowa poprawa o 50% jest niewystarczająca i prowadzi do nieodwracalnych następstw choroby). W przypadku braku osiągnięcia tych celów leczenie należy zmodyfikować.

Remisja jest trudna do definicji. Za niską aktywność należy uznać stan, jeśli spełnione jest 5 z poniższych: ilość obrzękniętych stawów < 1, ilość bolesnych stawów < 1, ilość bolesnych przyczepów ścięgien < 1, powierzchnia łuszczy i wskaźnik ciężkości < 1 lub BSA < 3%, ocena choroby przez pacjenta na skali VAS < 20, ocena bólu przez pacjenta na skali VAS < 15, HAQ-DI < 0,5.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania iksekizumabu we wskazaniu: leczenie pacjentów z aktywną postacią spondyloartropatii (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK 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 20.09.2021 (zaktualizowano dnia 29.10.2021 r.) przy zastosowaniu słów kluczowych: Taltz, iksekizumab, oraz iksekizumab. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje pozytywne (HAS, NICE – pozytywna warunkowa, G-BA 2021). W rekomendacji HAS 2020 uznano, że stosowanie iksekizumabu przynosi umiarkowaną korzyść kliniczną, jednak nie dostarcza dodatkowej wartości klinicznej w porównaniu do inhibitorów TNF. NICE ograniczył rekomendację do konkretnej populacji pacjentów (po leczeniu inhibitorami TNF) oraz zastosowania RSS. W rekomendacji G-BA wskazano na brak dodatkowej korzyści wynikającej ze stosowania IKS w porównaniu z komparatorami. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 33. Rekomendacje refundacyjne dla Taltz (iksekizumab)

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
HAS 2020	Dorośli pacjenci z aktywną postacią spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych z objawami zapalenia z nieadekwatną odpowiedzią na niesteroidowe leki przeciwzapalne.	<p><u>Rekomendacja: pozytywna</u></p> <p>Komitet uznał, że korzyść kliniczna ze stosowania Taltz w leczeniu aktywnej postaci spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych z objawami zapalenia, u których stwierdzono nieadekwatną odpowiedź na niesteroidowe leki przeciwzapalne jest <u>umiarkowana</u>.</p> <p>Komitet uważa, że Taltz nie dostarcza dodatkowej wartości klinicznej w porównaniu do inhibitorów TNF w leczeniu ww. wskazań, w ten sam sposób jak Cosentyx (secukinumab).</p>
NICE 2021	Dorośli pacjenci z aktywną postacią spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych z objawami zapalenia z nieadekwatną odpowiedzią na niesteroidowe leki przeciwzapalne.	<p><u>Rekomendacja: pozytywna warunkowa</u></p> <p>Iksekizumab jest rekomendowany jedynie, gdy</p> <ul style="list-style-type: none"> • inhibitory TNF nie są odpowiednie lub nie zapewniają odpowiedniej kontroli schorzenia, • firma dostarczy lek zgodnie z umową handlową. <p>NICE zaleca ocenę odpowiedzi na Iksekizumab po 16 do 20 tygodni terapii oraz kontynuację terapii jedynie, gdy stwierdzono odpowiedź na leczenie, definiowaną jako:</p> <ul style="list-style-type: none"> • redukcję w BASDAI do 50% wartości sprzed terapii lub o co najmniej 2 punkty oraz • redukcję dolegliwości bólowych kręgosłupa o co najmniej 2 centymetry w stali VAS. <p>W rekomendacji wskazano, że dowody z badań klinicznych pokazują, że iksekizumab jest efektywny w porównaniu do placebo. Szacunki efektywności kosztowej wskazują, że iksekizumab w porównaniu do konwencjonalnej terapii znajdują się w zakresie uznawanych za kosztowo efektywne.</p>

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
G-BA 2021	Dorośli pacjenci z aktywną postacią spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych z objawami zapalenia z nieadekwatną odpowiedzią na niesteroidowe leki przeciwzapalne.	<p><u>Rekomendacja: pozytywna</u>, pomimo braku wykazanej dodatkowej korzyści w porównaniu z odpowiednimi komparatorami</p> <p>Nie dowiedziono dodatkowej korzyści wynikającej ze stosowania iksekizumabu w porównaniu do żadnego z komparatorów ((etanercept, adalimumab, golimumab lub certolizumab pegol).</p> <p>Nie dostarczono danych pochodzących z bezpośredniego lub pośredniego porównania iksekizumabu z żadnym z komparatorów (etanercept, adalimumab, golimumab lub certolizumab pegol), w związku z czym nie była możliwa ocena dodatkowej korzyści wynikającej ze stosowania iksekizumabu.</p>

Ponadto, odnaleziono informację o trwającej ocenie prowadzonej przez SMC¹⁰ dla leku Taltz (iksekizumab) we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z aktywną postacią spondyloartropatii ze zmianami radiologicznymi z nieadekwatną odpowiedzią na niesteroidowe leki przeciwzapalne oraz leczenie dorosłych pacjentów z aktywną postacią spondyloartropatii bez zmian radiograficznych z objawami zapalenia z nieadekwatną odpowiedzią na niesteroidowe leki przeciwzapalne (nie wskazano spodziewanej daty publikacji rekomendacji SMC).

Dodatkowo, zgodnie z informacjami agencji walijskiej AWMSG¹¹, procedura oceny produktu leczniczego Taltz (iksekizumab) we wskazaniu dotyczącym aktywnej postaci nr-axSpA z obiektywnymi objawami zapalenia (wykazanego poprzez zwiększone stężenie CRP i/lub wynik MRI), u osób dorosłych z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie NLPZ, spełnia kryteria wykluczenia (z teże oceny) z uwagi na prowadzony proces przez instytucję brytyjską – NICE [NICE 2021].

¹⁰ SMC 2021: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/ixekizumab-taltz-full-smc2440/>

¹¹ AWMSG 2021: <https://awmsg.nhs.wales/medicines-appraisals-and-guidance/medicines-appraisals/ixekizumab-taltz2/>

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 34. 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			
Luksemburg			
Łotwa			
Malta			
Niemcy			
Norwegia			
Portugalia			
Rumunia			
Słowacja			

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Słowenia			
Szwajcaria			
Szwecja			
Węgry			
Wielka Brytania			
Włochy			

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Taltz jest finansowany w [] krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). Najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych wynosi [], a w [] kraju obowiązuje []. [] krajach refundacja odbywa się []. Ponadto []. Szczegółowe warunki refundacji przedstawiono w tabeli powyżej.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 27.08.2021 r., znak PLR.4500.705.2021.15.RBO Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji dla objęcia refundacją produktu leczniczego: Taltz (iksekizumab) roztwór do wstrzykiwań, 80 mg/ml, 2 wstrzykiwacze 1 ml, kod EAN: 05909991282950 w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z aktywną postacią spondyloartropatii (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10 M46.8)”.

Oceniany lek miałby się znaleźć w już istniejącej grupie limitowej (znajduje się już w refundacji w innych wskazaniach). Zaproponowano dla niego RSS.

Problem zdrowotny

Spondyloartropatie zapalne (SpA) to grupa chorób, w których dochodzi do zapalenia stawów kręgosłupa i tkanek okołokręgosłupowych, stawów obwodowych, przyczepów ścięgniętych oraz zmian zapalnych w wielu innych układach i narządach. Odróżnia się postać osiową (axSpA), w której dominują objawy ze strony kręgosłupa oraz obwodową (pSpA) manifestującą się głównie zapaleniem stawów (najczęściej niesymetrycznym) kończyn dolnych, a także stawów krzyżowo-biodrowych oraz zapaleniem ścięgien i palców. Objawy dotyczą wielu układów w tym: ruchu, wzroku, krążenia, oddechowego, moczowo-płciowego, nerwowego i pokarmowego. Rozpoznanie nieradiograficznego SpA ustala się na podstawie obecności zmian w obrazie rezonansu magnetycznego lub/i obecności ludzkiego antygenu leukocytarnego B27 (HLA-B27) oraz innych objawów klinicznych i laboratoryjnych.

Według różnych badań nieradiograficzna axSpA dotyczy od około 0,1-0,5% do nawet > 1% populacji. Wśród chorych ze SpA odsetek pacjentów spełniających kryteria klasyfikacyjne ASAS dla pSpA wynosił około 25%.

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

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako komparatory wybrał: etanercept (ETA) i certolizumab pegol (CER), które są aktualnie stosowane i refundowane w ramach obowiązującego programu lekowego B82 oraz BSC w podgrupie pacjentów po niepowodzeniu (braku skuteczności lub nietolerancji) inhibitora/ów TNF-alfa lub z przeciwwskazaniem do ich stosowania.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

[Redacted text block]

Ponadto wyniki dotyczące skuteczności IKS pochodziły z RCT COAST-X, w którym w ramieniu IKS Q4W dawka początkowa nie była zgodna z tą zarejestrowaną u 49% uczestników. Tym samym przedstawiona średnia skuteczność IKS Q4W może nie odpowiadać tej uzyskanej dla zarejestrowanego dawkowania, zgodnego z ocenianym programem lekowym.

Nie odnaleziono dowodów naukowych oceniających IKS w części wnioskowanej populacji, tj. chorych z obwodową postacią choroby oraz pacjentów po wcześniejszym leczeniu biologicznym (patrz roz. 4.1.4. niniejszej AWA).

Analiza bezpieczeństwa

Według ChPL Taltz najczęstszymi działaniami niepożądanymi IKS są: odczyny w miejscu wstrzyknięcia i infekcje górnych dróg oddechowych.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy (AE) było „określenie opłacalności stosowania w Polsce iksekizumabu (Taltz, IKS) w leczeniu spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK).”

W AE wnioskodawcy przeprowadzono dwa porównania ekonomiczne dla IKS:

- względem ETA i CER: technika analityczna: CMA
- względem BSC dla populacji pacjentów po niepowodzeniu/nietolerancji leków biologicznych dostępnych w ramach programu: technika analityczna: CUA.

W opinii analityków Agencji przedstawiona CUA porównująca IKS względem BSC jest niezasadna, więc odstąpiono od jej przedstawienia w niniejszej AWA (patrz rozdz. 5.1.1. niniejszej AWA).

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie IKS w miejsce CER oraz ETA, niezależnie od przyjętej perspektywy (NFZ, wspólnej) jest

. PLN w porównaniu z ETA w 1,5-letnim horyzoncie czasowym.

Największe niepewności związane z AE wnioskodawcy wynikają z pominięcia w analizie podstawowej części wnioskowanej populacji (tj. pacjentów z obwodową SpA, którzy spełniają pozostałe zapisy do ocenianego programu lekowego) oraz przyjęcie założenia, że „manifestacja objawów jednej z postaci choroby nie wyklucza bezobjawowego zapalenia pozostałych stawów. Z tego powodu wyniki badań przeprowadzonych w poszczególnych podtypach spondyloartropatii mogą być ekstrapolowane na całą grupę”. Jednak założenie to jest spójne z opinią eksperta klinicznego, wskazanego przez wnioskodawcę oraz z uwagą prof. Witolda Tłustochowicza do AWA OT.4231.33.2021.

Na ograniczenie wiarygodności oszacowań AE wnioskodawcy wpływa uwzględnienie w analizie podstawowej dla porównania IKS z ETA oraz CER, ceny ETA tylko na podstawie jednego miesiąca – grudzień 2020 r. (Komunikat NFZ – 2018-2020), a ceny CER wyłącznie na podstawie informacji z przetargów (Przetargi publiczne). Ceny uzyskiwane w przetargach nie są wartością stałą w czasie i mogą podlegać zmianom do wartości określonej limitem w obwieszczeniu MZ. Należy także zauważyć, iż nie są znane rzeczywiste wartości RSS dla ETA i dane DGL, mogą go nie odzwierciedlać. W opinii analityków Agencji to dane otrzymane bezpośrednio z NFZ, zawierające szczegółowe informacje dot. m.in. kosztów leczenia ETA i CER w programie B.82, najlepiej obrazują rzeczywiste ceny leków. Przeprowadzone przez analityka Agencji obliczenia własne (uwzględniające najnowsze dane NFZ za 2021 r.) wskazują że, stosowanie IKS w miejsce ETA oraz CER w wariantach z RSS jest o . PLN w porównaniu z ETA oraz o . PLN w porównaniu z CER. Wyniki te od wartości przedstawionych przez wnioskodawcę (o ok. dla ETA i o ok. dla CER).

Poza tym, w ramach ograniczeń analizy należy mieć na uwadze niepewność odnośnie wyboru przez wnioskodawcę techniki analitycznej,

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wpływu na budżet wnioskodawcy było oszacowanie prognozowanych wydatków NFZ związanych z objęciem refundacją IKS w ramach zaproponowanego programu lekowego. Założono, że IKS będzie przejmował rynek certolizumabu pegol oraz etanerceptu. Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ w 2-letnim horyzoncie czasowym.

Według oszacowań wnioskodawcy objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej będzie związane . Wydatki z uwzględnieniem RSS wyniosą: w I roku i w II roku refundacji (bez RSS odpowiednio: i

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

Uwagi do zapisów programu lekowego

Ekspertka prof. Brygida Kwiatkowska (Konsultantka Krajowa w dziedzinie reumatologii) w kryteriach kwalifikacji do leczenia proponuje skrócić czas wcześniejszej terapii do 2 tyg. na każdy NLPZ. Natomiast Prof. Witold Tłustochowicz (Kierownik Kliniki Chorób Wewnętrznych i Reumatologii Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie) w kryteriach kwalifikacji do leczenia proponuje zwiększenie dawki sulfasazaliny do 3-4 g/dobę oraz dodanie kryterium: „nieosiągnięcie poprawy o 50% po leczeniu wskazanym w pkt 2.1.2.” W części dotyczącej adekwatnej odpowiedzi na leczenie Prof. Witold Tłustochowicz proponuje zmianę zapisów na: a) poprawa o co najmniej 50% po 3 miesiącach, b) osiągnięcie remisji/niskiej aktywności choroby po 6 miesiącach. Ponadto, według prof. Witolda Tłustochowicza w kryteriach i warunkach zamiany terapii na inną, należy określić kolejność stosowania leków oraz w części dotyczącej dawkowania należy przyjąć dawkowanie co 4 tygodnie.

Ponadto analitycy Agencji proponują doprecyzowanie zapisu w części dotyczącej dawkowania u pacjentów z pSpA oraz dodanie oceny jakości życia pacjentów przy kwalifikacji i podczas monitorowania leczenia w programie.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 rekomendacje pozytywne (HAS, NICE) oraz 1 negatywną (G-BA). W rekomendacji HAS 2020 uznano że stosowanie IKS przynosi umiarkowaną korzyść kliniczną, jednak nie dostarcza dodatkowej wartości klinicznej w porównaniu do inhibitorów TNF. NICE zaleca stosowanie IKS u pacjentów, u których nie można zastosować inhibitorów TNF lub nie były one skuteczne. Nie dowiedziono dodatkowej korzyści wynikającej ze stosowania iksekizumabu w porównaniu komparatorów.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 rekomendacje pozytywne (HAS, NICE), w tym 1 warunkową oraz 1 negatywną (G-BA). W rekomendacji HAS 2020 uznano że stosowanie iksekizumabu przynosi umiarkowaną korzyść kliniczną, jednak nie dostarcza dodatkowej wartości klinicznej w porównaniu do inhibitorów TNF. NICE ograniczył rekomendację do konkretnej populacji pacjentów (po leczeniu inhibitorami TNF) oraz uzależnił ją od zastosowania RSS. Rekomendacja negatywna wynikała z braku dodatkowej korzyści stosowania IKS w porównaniu z komparatorami.

Uwagi dodatkowe

Nie dotyczy.

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 35. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera charakterystyki każdego z badań włączonego do niniejszego przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem: wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu (§ 4 ust. 3 pkt 5 lit. F Rozporządzenia).	NIE	W analizie wnioskodawcy punkty końcowe oceniane we włączonych badaniach podzielono na uwzględnione i nieuwzględnione w niniejszej analizie. Tym samym nie przedstawiono w niej wszystkich punktów końcowych ocenianych w badaniu COAST-X (np. tych wskazanych w załączniku do publikacji Deodhar 2020) czy w badaniach dla komparatorów (por. tab. 13 AWA z tabelami w rozdz. 12.6.2.-12.6.4. analizy wnioskodawcy).

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

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

- Informacje wstępne: brak uwag.
- Analiza problemu decyzyjnego: nie podano szczególnych warunków dopuszczenia do obrotu dla produktu Taltz.
- Analiza kliniczna: brak uwag. Warto zauważyć, że nieopublikowany dokument, dostarczony do Agencji, nie uwzględnił niektórych rozdziałów odnoszących się do oceny wykonanej NMA, co uniemożliwiało jej pełną weryfikację.
- Analiza ekonomiczna: przedstawiona CUA porównująca IKS względem BSC jest niezasadna, ponieważ w analizie klinicznej nie odnaleziono dowodów naukowych dla przedmiotowej podgrupy pacjentów tj. pacjentów z nietolerancją lub nieskutecznością wcześniejszego leczenia inhibitorami TNF-alfa, którzy spełniają pozostałe zapisy do ocenianego programu lekowego; wykonano analizę minimalizacji kosztów, pomimo braku wiarygodnych dowodów naukowych potwierdzających równorzędną skuteczność i bezpieczeństwo stosowania IKS oraz ETE i CER; w analizie CMA uwzględniono brak korekty połowy cyklu. Jednak wnioskodawca zwraca uwagę, iż „(...) w pierwszych cyklach modelu, w których generowany jest głównie koszt różniący terapii, chory może zmieniać linie leczenia po monitorowaniach, których częstotliwość jest spójna z długością cyklu w modelu (innymi słowy chory może skończyć bądź zmieniać terapie pomiędzy kolejnymi cyklami, a nie w środku cyklu; w związku z tym zastosowanie korekty połowy cyklu w analizie nie jest uzasadnione, ponieważ prowadziłyby do otrzymywania zaniżonych oszacowań kosztowych).”
- Analiza wpływu na budżet: brak uwag.

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Deodhar 2019** Deodhar A, et al. A Fifty-Two-Week, Randomized, Placebo-Controlled Trial of Certolizumab Pegol in Nonradiographic Axial Spondyloarthritis, *Arthritis & Rheumatology* Vol. 71, No. 7, July 2019, pp 1101–1111
- Deodhar 2020 (COAST-X)** Deodhar A, et al. COAST-X Study Group. Ixekizumab for patients with non-radiographic axial spondyloarthritis (COAST-X): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2020 Jan 4;395(10217):53-64. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32971-X. Epub 2019 Dec 5. PMID: 31813637.
- Deodhar 2020a** Deodhar A, et al. Ixekizumab Improves Patient-Reported Outcomes in Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis: Results from the Coast-X Trial, *Rheumatol Ther*. 2020
- Dougados 2014** Dougados M, et al. Symptomatic efficacy of etanercept and its effects on objective signs of inflammation in early nonradiographic axial spondyloarthritis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheumatol*. 2014 Aug;66(8):2091-102 <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/art.38721>
- Kiri 2020** Kiri S., et al., Network Meta-Analysis of Long-Term Efficacy (ASAS40) of Biologic Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs (bDMARDs) in bDMARD-Naïve Patients with NonRadiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2020; 72 (suppl 10).
- Landewe 2014** Landewé R, et al. Efficacy of certolizumab pegol on signs and symptoms of axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis: 24-week results of a double-blind randomised placebo-controlled Phase 3 study. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jan;73(1):39-47. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204231. Epub 2013 Sep 6. PMID: 24013647; PMCID: PMC3888598.
- Walsh 2020 (COAST-X)** Walsh JA, et al. Ixekizumab Improves Functioning and Health in the Treatment of Active Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis: 52-Week Results, COAST-X Trial. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020 Oct 12. doi: 10.1002/acr.24482. Epub ahead of print. PMID: 33044756.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- ACR/SAA/SRTN 2019** 2019 Update of the American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019 October ; 71(10): 1285–1299
- BSR-BHPR 2017** Hamilton L, et al. BSR and BHPR Standards, Guidelines and Audit Working Group. BSR and BHPR guideline for the treatment of axial spondyloarthritis (including ankylosing spondylitis) with biologics. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(2):313-316.
- EULAR 2016** van der Heijde D, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jun;76(6):978-991. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210770. Epub 2017 Jan 13. PMID: 28087505.
- G-BA 2021** G-BA. Ixekizumab (New Therapeutic Indication: Axial Spondyloarthritis) <https://www.g-ba.de/beschluesse/4668/>
- HAS 2020** Taltz, Opinions on drugs, Transparency Committee Summary, ixekizumab, Taltz 80 mg solution for injection in pre-filled syringe and pen, New indications, Posted on 16 September 2020
- NICE 2017** NICE. Spondyloarthritis in over 16s: diagnosis and management NICE guideline [NG65] <https://www.nice.org.uk/guidance/ng65>
- NICE 2021** NICE. Ixekizumab for treating axial spondyloarthritis, technology appraisal guidance [TA718] <https://www.nice.org.uk/guidance/ta718>
- SER 2018** Gratacós J., Díaz Del Campo Fontecha P., Fernández-Carballido C., Juanola Roura X., Linares Ferrando LF., de Miguel Mendieta E., Muñoz Fernández S., Rosales-Alexander JL., Zarco Montejo P., Guerra Rodríguez M., Navarro Compán V. Recommendations by the Spanish Society of Rheumatology on the Use of Biological Therapies in Axial Spondyloarthritis. *Reumatol Clin*. 2018;14(6):320-333
- SFR 2018** Wendling D, Lukas C, Prati C, Claudepierre P, Gossec L, Goupille P, Hudry C, Miceli-Richard C, Molto A, Pham T, Sarau A, Dougados M. 2018 update of French Society for Rheumatology (SFR) recommendations about the everyday management of patients with spondyloarthritis. *Joint Bone Spine*. 2018 May;85(3):275-284.
- SPR 2016** Machado P, et al. Portuguese recommendations for the use of biological therapies in patients with axial spondyloarthritis – 2016 update. *Acta Reumatol Port*. 2017;42(3):209-218.

UpToDate 2021 David T Yu, MD, Astrid van Tubergen, MD, PhD; Treatment of axial spondyloarthritis (ankylosing spondylitis and nonradiographic axial spondyloarthritis) in adults. Literature review current through: Jun 2021. | This topic last updated: Nov 20, 2020 (dostęp: 27.08.2021 r.)

David T Yu, MD, Astrid van Tubergen, MD, PhD Treatment of peripheral spondyloarthritis Literature review current through: Jun 2021. | This topic last updated: Feb 26, 2021. (dostęp: 27.08.2021 r.)

Pozostałe publikacje

AOTMiT OT.4231.33.2021	Analiza weryfikacyjna Agencji nr: OT.4231.33.2021 https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/097/AWA/97_AWA_4231.33.3021_Cose ntyx_2021.07.29_REOPTR.pdf
AOTMIT OT.4231.37.2021	Analiza weryfikacyjna Agencji nr OT.4231.37.2021 https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2021/965-materialy-2021/7471-112-2021-zlc
AOTMIT OT.4331.23.2019	Analiza weryfikacyjna Agencji nr OT.4331.23.2019 https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6059-100-2019-zlc
AOTMiT OT.4331.34.2018	Analiza weryfikacyjna Agencji nr OT.4331.34.2018 https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/170/AWA/170_OT.4331.34.2018_ERELZ I_2018.10.04_BIP.pdf
AOTMiT OT.4351.13.2016	Analiza weryfikacyjna Agencji nr:OT.4351.13.2016, https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/094/AWA/094_AWA_OT_4351_13_Cimzia_nr-axSpA_2016.08.11.pdf
AOTMIT OT.4351.32.2017	Analiza weryfikacyjna Agencji nr OT.4351.32.2017 https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/5101-109-2017-zlc
Carron 2020	Carron P, et al. (2020). Peripheral spondyloarthritis: a neglected entity-state of the art. RMD open, 6(1), e001136. https://doi.org/10.1136/rmdopen-2019-001136
ChPL Cimzia	Charakterystyka Produktu Leczniczego Cimzia (aktualizacja: 07.04.2021 r.) https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cimzia-epar-product-information_pl.pdf (dostęp: 22.10.2021 r.)
ChPL Erelzi	Charakterystyka Produktu Leczniczego Erelzi (aktualizacja: 10.06.2021 r.) https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/erelzi-epar-product-information_pl.pdf (dostęp: 22.10.2021 r.)
ChPL Taltz	Charakterystyka Produktu Leczniczego Taltz https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/taltz-epar-product-information_pl.pdf (dostęp: 27.08.2021 r.)
Corbett 2016	Corbett M., et al., Tumour necrosis factor- α inhibitors for ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess. 2016 Feb;20(9):1-334
Dougados 2020	Dougados M., et al., Efficacy and safety of ixekizumab through 52 weeks in two phase 3, randomized, controlled clinical trials in patients with active radiographic axial spondyloarthritis (COAST-V and COAST-W), Ann Rheum Dis 2020; 79: 176-185
EMA 2020	European Medicine Agency, Taltz, Assessment report, 2020, https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/taltz-h-c-003943-ii-0030-epar-assessment-report-variation_en.pdf (dostęp: 22.10.2021 r.)
Exarchou 2015	Exarchou S, et al., Mortality in ankylosing spondylitis: results from a nationwide population-based study. Ann Rheum Dis. 2016 Aug;75(8):1466-72.
Komunikat NFZ - 2018-2020	Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do grudnia 2020 r., https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7931.html (dostęp: 22.10.21 r.)
NICE Sekukinumab	NICE, Secukinumab for the treatment of active ankylosing spondylitis in adults who have responded inadequately to conventional therapy [ID719], https://www.nice.org.uk/guidance/ta407/documents/committee-papers (dostęp: 22.10.2021 r.)
Przetargi publiczne	Przetargi publiczne: https://usk-wroc.logintrade.net/zapytania_email,28309,29164fd7d8f7d8ebed7f5e0a58a9e8bb.html (dostęp: 22.10.2021 r.)
PTR 2021	Polskie Towarzystwo Reumatologiczne, http://www.reumatologia.ptr.net.pl/ (dostęp: 27.08.2021 r.)
Sprawozdania NFZ za lata 2017 – 2020	Załączniki IV.3.2. do Uchwał Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2020 r., za IV kwartał 2019 r., za IV kwartał 2018 r., za IV kwartał 2017 r.
Statystyki NFZ	Statystyki NFZ dostępne na stronie https://statystyki.nfz.gov.pl/DrugPrograms
Szczeklik 2021	Szczeklik A., Gajewski P. Interna Szczeklika 2021 Medycyna Praktyczna, Kraków 2021, 12

UW OT.4231.33.2021	Formularzu do składania uwag do analizy weryfikacyjnej: AOTMiT OT.4231.33.2021, prof. Witold Tlustochowicz, https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/097/UW/UW_04_Tlustochowicz.pdf
Zarządzenie Nr 29/2021/DGL	Zarządzenie Nr 29/2021/DGL Prezesa NFZ zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe
Zarządzenie Nr 4/2021/DSOZ	Zarządzenie Nr 4/2021/DSOZ Prezesa NFZ zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne - świadczenia wysokospecjalistyczne

15. Załączniki

- Zał. 1. Analiza problemu decyzyjnego dla leku Taltz (iksekizumab) stosowanego w leczeniu spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK, [REDACTED], Wersja 1.2, Warszawa, 27.09.2021 r.
- Zał. 2. Analiza kliniczna dla leku Taltz (iksekizumab) stosowanego w leczeniu spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK, [REDACTED], Wersja 1.2, Warszawa, 27.09.2021 r.
- Zał. 3. Analiza ekonomiczna dla leku Taltz (iksekizumab) stosowanego w leczeniu spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK, [REDACTED], Wersja 1.2, Warszawa, 30.09.2021 r.
- Zał. 4. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla leku Taltz (iksekizumab) stosowanego w leczeniu spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK, [REDACTED], Wersja 1.2, Warszawa, 30.09.2021 r.
- Zał. 5. Analiza racjonalizacyjna dla leku Taltz (iksekizumab) stosowanego w leczeniu spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK, [REDACTED], Wersja 1.1, Warszawa, 18.03.2021 r.
- Zał. 6. Odpowiedź na pismo nr OT.4231.38.2021.JM.2 dotycząca leku Taltz (iksekizumab) stosowanego w leczeniu spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK, [REDACTED], Warszawa, 7.09.2021 r.