



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział do Spraw Systemów Ochrony Zdrowia

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Orencia (abatacept), roztwór do wstrzykiwań
125 mg, 4 ampułkostrzykawki, kod EAN 5909991004637
250 mg, 1 fiolka+strzykawka, kod EAN 5909990042296**

**w ramach programu lekowego:
Leczenie abataceptem reumatoidalnego zapalenia
stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia
stawów o przebiegu agresywnym
(ICD 10: M05, M06, M08)**

Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTM-DS-4351-01/2014

Data ukończenia: 13 marca 2014

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy: Bristol-Myers Squibb Polska Sp z o.o.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy: Bristol-Myers Squibb Polska Sp z o.o.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Bristol-Myers Squibb Polska Sp z o.o.

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2002 r., Nr 101, poz. 926 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz skrótów

ABA - abatacept
ACR – American College of Rheumatology
ACR Ped30 – oznacza 30% poprawę stanu RZS w porównaniu ze stanem początkowym w zakresie co najmniej 3 z 6 ocenianych wyżej parametrów
ADA - adalimumab
AE – analiza ekonomiczna
Agencja – Agencja Oceny Technologii Medycznych
AJC – 10 punktowa skala oznaczająca ilość stawów dotkniętych chorobą
AKL – analiza kliniczna
ANA – przeciwciała przeciwjądrowe
anty-CCP – przeciwciała przeciw cyklicznemu cytrulinowanemu peptydowi (ang. <i>anti-cyclic citrullinated peptide antibodies</i>)
AWA – analiza weryfikacyjna Agencji
AZT – azatiopryna
BIA – analiza wpływu na budżet
CEA – (ang. <i>cost effectiveness analysis</i>) analiza efektywności kosztów
CER - certolizumab
CHAQ – (ang. <i>Children Health Assessment Questionnaire</i>)
ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI – (ang. <i>Confidence Interval</i>) przedział ufności
CMV – wirus cytomegalii
CRP – białko C-reaktywne
CsA – cyklosporyna
CUA – (ang. <i>cost utility analysis</i>) analiza użyteczności kosztów
CZN – cena zbytu netto
DAS28 – stopień aktywności choroby (ang. <i>Disease Activity Score</i>)
DMARD – leki modyfikujące przebieg chorób reumatycznych (ang. <i>disease modifying antirheumatic drugs</i>)
EBV – wirus Epsteina-Barr
EULAR – European League Against Rheumatism
GKS – glikokortykosteroidy
GOL - golimumab
HLA – ludzkie antygeny leukocytarne (ang. <i>human leucocyte antigen</i>)
IFN-γ – interferon gamma
IFX - infliksimab
IL - interleukina
ILAR – International League of Associations for Rheumatology
is. / i.s. – istotność statystyczna
iv – (<i>intravenous</i>) dożylnie
Komparator – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
LEF – leflunomid
Lek – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2011 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)
LMPCh – Leki modyfikujące przebieg choroby
MD – (ang. <i>Mean Difference</i>) średnia różnica uzyskanych w badaniach włączonych do metaanalizy (wynik metaanalizy wyników stanowiących zmienne ciągłe)
MD global – zaawansowanie choroby w ocenie lekarza ≥ 5
MIZS – młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów
MTX – metotreksat
NIH – National Institutes of Health
NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne
NNT – (ang. <i>Number Needed to Treat</i>) oczekiwana liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby uzyskać dodatkowe wystąpienie albo uniknąć wystąpienia badanego zdarzenia w określonym horyzoncie czasowym

PLC - placebo

POCHP – przewlekłą obturacyjną chorobą płuc

PS – przegląd systematyczny

PTR – Polskie Towarzystwo Reumatologiczne

RCT –randomizowane badanie kliniczne

RF – czynnik reumatoidalny (ang. *rheumatoid factor*)

Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej – rozporządzenie określające sposób i procedury przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji, o którym mowa w art. 35 ust. 10 pkt 1 ustawy o refundacji

Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. Nr 0, poz. 388)

RR – (ang. – *Relative Risk, Risk Ratio*) ryzyko względne; określa, o ile razy zastosowanie ocenianej interwencji zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia badanego zdarzenia w porównaniu z prawdopodobieństwem wystąpienia tego zdarzenia w przypadku zastosowania komparatora

RTX - rytuksymab

RZS – reumatoidalne zapalenie stawów

sc - (*subcutaneous*) podskórnice

SSS – sulfasalazyna

Technologia - technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji

TNF- α – czynnik martwicy nowotworu (ang. *Tumor Necrosis factor*)

TOC - tocilizumab

Ustawa o refundacji – Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.)

Ustawa o świadczeniach – Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)

VAS – wizualna skala analogowa (ang. *Visual Analogue Scale*)

Wytyczne – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	7
2. Problem decyzyjny	9
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	9
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii	9
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych	10
2.4. Problem zdrowotny.....	18
2.5. Wnioskowana technologia medyczna	24
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej	24
2.5.2. Status rejestracyjny	25
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	26
3. Ocena analizy klinicznej	30
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	30
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu	30
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy	46
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne	47
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy	55
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	55
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania	55
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia	55
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	58
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy	65
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	66
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności	68
3.3.2.1. Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS)	68
3.3.2.1.1. Skuteczność abatceptu w leczeniu RZS- I linia leczenia biologicznego	68
3.3.2.1.1.2. Skuteczność abatceptu w terapii RZS po wcześniejszym niepowodzeniu leczenia biologicznego	84
3.3.2.1.1.3. Skuteczność kliniczna abataceptu na podstawie badania ALLOW	88
3.3.2.2. Młodzieńcze idiopatyczne zapalenia stawów (MIZS).....	89
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa	92
3.3.3.1. Reumatoidalne zapalenie stawów	92
3.3.3.2. Bezpieczeństwo terapii na podstawie faz wydłużonych randomizowanych badań klinicznych	99
3.3.3.3. Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów	100
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	101
3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej	101
4. Ocena analizy ekonomicznej	105
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne	105
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy	116

4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	120
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	121
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej	123
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	123
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	126
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	128
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	132
4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej.....	134
5. Ocena analizy wpływu na budżet.....	136
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	136
5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	140
5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	143
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy	143
5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	145
5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet	148
6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	150
7. Uwagi do zapisów programu lekowego	151
8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	153
9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....	154
9.1. Rekomendacje kliniczne	154
9.2. Rekomendacje refundacyjne.....	155
9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji	157
10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach	159
11. Opinie ekspertów.....	161
12. Kluczowe informacje i wnioski	163
13. Źródła.....	171
14. Załączniki	176

1. Podstawowe informacje o wniosku

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

**MZ-PLA-460-15149-275/BRB/14
(07.01.2014)**

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

objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem)

Lek:

Orencia (abatacept), roztwór do wstrzykiwań, 125 mg, 4 ampułkostrzykawki, kod EAN 5909991004637

Orencia (abatacept), roztwór do wstrzykiwań, 250 mg, 1 fiolka+strzykawka, kod EAN 5909990042296

Wnioskowane wskazanie: **reumatoidalne zapalenie stawów i młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów o przebiegu agresywnym (ICD 10: M05, M06, M08)**

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

lek, dostępny w aptece na receptę:

w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń

we wskazaniu określonym stanem klinicznym

lek stosowany w ramach programu lekowego

lek stosowany w ramach chemioterapii:

w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń

we wskazaniu określonym stanem klinicznym

lek stosowany w ramach udzielania świadczeń gwarantowanych, innych niż wyżej wymienione

Deklarowany poziom odpłatności (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 2 ustawy o refundacji)

bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)

Orencia (abatacept), roztwór do wstrzykiwań, 125 mg, 4 ampułkostrzykawki –

Orencia (abatacept), roztwór do wstrzykiwań, 250 mg, 1 fiolka+strzykawka –

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

Analizy załączone do wniosku:

analiza kliniczna

analiza ekonomiczna

analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

analiza racjonalizacyjna

inne:.....

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną

Wnioskodawca:

Bristol-Myers Squibb Polska Sp z o.o.

Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Wielka Brytania

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych:

1. **ABBOTT LABORATORIES LTD., WIELKA BRYTANIA – Humira (adalimumab)**
 2. **CENTOCOR B.V., HOLANDIA – Remicade (infliksimab)**
 3. **MSD Polska Sp. z o.o – Simponi (golimumab)**
 4. **Roche Polska Sp.z o.o – MabThera (rytuksymab)**
 5. **Roche Registration Ltd., Wielka Brytania – RoActemra (tocilizumab)**
 6. **UCB Pharma S.A., Belgia – Cimzia (certolizumab pegol)**
 7. **WYETH EUROPA LTD, WIELKA BRYTANIA – Enbrel (etanercept)**
-

2. Problem decyzyjny

2.1. Przedmiot i historia wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 7 stycznia 2014 r. znak: **MZ-PLA-460-15149-275/BRB/14** (data wpływu do AOTM 7 stycznia 2014 r.) dotyczy przygotowania na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji, analizy weryfikacyjnej, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych dla produktu leczniczego: Orencia (abatacept) 125 mg, roztwór do wstrzykiwań, 4 ampułkostrzykawki, EAN: 5909991004637; Orencia (abatacept) 250 mg, roztwór do wstrzykiwań, 1 fiolka+strzykawka, EAN: 5909990042296; w ramach programu lekowego: leczenie abataceptem reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym.

Do wniosku refundacyjnego dołączono następujące analizy:

- Analiza kliniczna: Abatacept w terapii reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów. Analiza efektywności klinicznej; [REDACTED]
- Analiza ekonomiczna: Abatacept w terapii reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów. Analiza ekonomiczna; [REDACTED]
- Analiza wpływu na budżet: Abatacept w terapii reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów. Analiza wpływu na budżet; [REDACTED]

Pismem z dnia 23 stycznia 2014 r., znak: AOTM-DS-4351-01(05)/MS/2014 Prezes Agencji przekazał Ministrowi Zdrowia informację na temat niezgodności przedłożonych analiz dla preparatu Orencia względem wymagań określonych w rozporządzeniu 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 o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. 2012 nr 0 poz. 388). Pismami z dnia 14 lutego 2014 r., znak: MZ-PLR-460-1926-4/MKR/13 oraz MZ-PLR-460-1927-4/MKR/13 (data wpływu do agencji: 14.02.2014), Minister Zdrowia przekazał uzupełnienie wniosku dla preparatu Orencia, przedłożone przez firmę BMS Polska Sp. z o.o. w postaci kompletu zaktualizowanych analiz.

- Analiza kliniczna: Abatacept w terapii reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów. Analiza efektywności klinicznej, Uzupełnienie; [REDACTED]
- Analiza ekonomiczna: Abatacept w terapii reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów. Analiza ekonomiczna, Uzupełnienie; [REDACTED]
- Analiza wpływu na budżet: Abatacept w terapii reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów. Analiza wpływu na budżet, Uzupełnienie; [REDACTED]

2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Wnioskowana technologia obecnie jest oceniana po raz trzeci przez Agencję Oceny Technologii Medycznych. Tabela poniżej zawiera zestawienia poprzednich stanowisk, uchwał, opinii RK/RP i rekomendacji Prezesa Agencji wraz z uzasadnieniami odnośnie abataceptu we wnioskowanych wskazaniach.

Tabela 1. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące abataceptu (Orencia).

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
Stanowisko RK Nr 12/4/2010 z dnia 15 lutego 2010 r.	<u>Zalecenia:</u> RK uznaje za niezasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów przy wykorzystaniu produktu leczniczego	<u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji nie rekomenduje zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów przy wykorzystaniu produktu leczniczego abatacept

<p>Rekomendacja Prezesa Agencji Nr 8/2010 z dnia 15 lutego 2010 r.</p> <p>w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów przy wykorzystaniu produktu leczniczego abatacept (Orencia®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia”, jako świadczenia gwarantowanego</p>	<p>abatacept (Orencia®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia”, jako świadczenia gwarantowanego.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Wniosek o poszerzenie programu terapeutycznego leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów o preparat abatacept (Orencia®) był już rozpatrywany przez Radę Konsultacyjną, która uznała że nie ma wystarczających podstaw do finansowania ze środków publicznych abataceptu w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie innymi lekami modyfikującymi przebieg choroby, w tym przynajmniej jednym inhibitorem TNF alfa. Obecnie podmiot odpowiedzialny nie przedstawił danych, które w ocenie Rady usuwałyby poprzednie zastrzeżenia do równoważności klinicznej abataceptu i rytuksymabu, a przedstawiona analiza pośrednia nie spełnia wszystkich wymagań krytycznych stawianych takim porównaniom. Ponadto, brak jest jeszcze pełnej oceny bezpieczeństwa stosowania abataceptu i Rada Konsultacyjna uważa, że przedstawione dane, nadal nie uzasadniają rekomendowania finansowania abataceptu ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu.</p>	<p>(Orencia®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia”, jako świadczenia gwarantowanego.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>W analizie ponownie zebranych i przedstawionych Agencji materiałów dowodowych uwagę zwraca brak bezpośrednich porównań wnioskowanego abataceptu z jego bezpośrednim komparatorem, technologią medyczną dotychczas powszechnie stosowaną w istniejącej praktyce klinicznej w kraju.</p> <p>W wypadku stosowania porównań pośrednich zaleca się, aby interpretacja wyników porównań pośrednich była bardzo ostrożna z uwagi na potencjalnie występujące różnice w metodyce badań, populacji, zakresie stosowanej interwencji. Ocena jakości danych przedstawionych wnioskodawcy nie jest pozytywna.</p> <p>Przedstawiona przez podmiot odpowiedzialny analiza skuteczności wykonana na podstawie porównań pośrednich nie wskazuje istotnych statystycznie różnic dla analizowanych punktów końcowych. Skuteczność abataceptu w skojarzeniu z metotreksatem jest porównywalna do skuteczności terapii komparatywnej.</p>
<p>Stanowisko RK Nr 31/09/2008 z dnia 30 czerwca 2008 r.</p> <p>w sprawie finansowania abataceptu (Orencia®) w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie innymi lekami modyfikującymi przebieg choroby, w tym przynajmniej jednym inhibitorem TNF alfa</p>	<p><u>Zalecenia:</u></p> <p>RK rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych stosowania abataceptu (Orencia®) w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie innymi lekami modyfikującymi przebieg choroby, w tym przynajmniej jednym inhibitorem TNF alfa.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Stosowanie abataceptu u chorych z RZS nie zostało jeszcze dobrze przebadane. W szczególności zwraca uwagę brak bezpośrednich porównań z innym lekiem tej samej grupy. Jednocześnie częstość występowania działań niepożądanych jest znacząca. Leczenie abataceptem, który mógłby zastąpić stosowany obecnie rituksimab, mający podobny profil bezpieczeństwa i efektywność kliniczną, wiązałoby się z wyższymi kosztami. Dlatego należy uznać, że dostępne obecnie dane nie uzasadniają finansowania ze środków publicznych stosowania abataceptu we wnioskowanym wskazaniu.</p>	<p><u>Zalecenia:</u></p> <p>nd</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>nd</p>

2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Przedmiotem oceny Agencji były także inne produkty lecznicze tj.: etanercept (Enbrel), adalimumab (Humira), infliksimab (Remicade), golimumab (Simponi), rytuksymab (MabThera), tocilizumab (RoActemra), certolizumab pegol (Cimzia) stosowane we wskazaniu: leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym.

Tabela 2. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące świadczeń alternatywnych.

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
GOLIMUMAB			
Objęcie refundacją leku Simponi (golimumab) 50 mg (roztwór do wstrzykiwań: 1 ampułkostrzykawką - EAN 5909990717200; 1 wstrzykiwacz - EAN 5909990717187) w ramach programu lekowego: leczenie golimumabem RZS o przebiegu agresywnym□	Stanowisko RP nr 143,144/2013 z dnia 29 lipca 2013 r. Rekomendacja Prezesa Agencji nr 91/2013 z dnia 29 lipca 2013 r.	<u>Zalecenia:</u> Rada uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Simponi (golimumab), kod EAN 5909990717200 oraz 5909990717187 w ramach programu lekowego „Leczenie golimumabem reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”. Jednocześnie Rada uważa za zasadne finansowanie produktu leczniczego Simponi (golimumab), kod EAN 5909990717200 / 5909990717187 w ramach rozszerzenia obecnie finansowanego programu lekowego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów oraz młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym” w I linii leczenia RZS w skojarzeniu z metotreksatem, wydawanego bezpłatnie w ramach oddzielnej grupy limitowej, ale pod warunkiem osiągnięcia kosztu terapii na poziomie najniższego rzeczywistego kosztu terapii rocznej spośród obecnie finansowanych w tym programie leków z grupy inhibitorów TNF-alfa. <u>Uzasadnienie:</u> Produkt leczniczy Simponi (golimumab) należy do grupy inhibitorów TNF-alfa, co daje dodatkową opcję terapeutyczną drugiej strony lek nie jest istotnie skuteczniejszy od dotychczas finansowanych inhibitorów TNF-alfa. Brak jest badań bezpośrednio porównujących golimumab z innymi lekami z tej grupy, a porównania pośrednie obciążone są znaczną niepewnością. Również brak jest badań bezpośrednio porównujących golimumab z lekami stosowanymi w leczeniu RZS o innych mechanizmach działania w kolejnych liniach leczenia, a porównania pośrednie mogą być obciążone znaczącymi błędami i nie wskazują na wyższą skuteczność omawianej technologii lekowej. Rada opowiada się za zastosowaniem golimumabu w takim zakresie, jak innych inhibitorów TNF-alfa (etanercept, adalimumab, infl ksimumab) znajdujących się w I linii leczenia RZS w w/w programie lekowym.	<u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Simponi (golimumab) 50 mg, roztwór do wstrzykiwań, 1 ampułkostrzykawką, EAN 5909990717200; Simponi (golimumab) 50 mg, roztwór do wstrzykiwań, 1 wstrzykiwacz, EAN 5909990717187, w ramach programu lekowego we wskazaniu: leczenie golimumabem RZS o przebiegu agresywnym. <u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska RP, uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Simponi (golimumab), w ramach programu lekowego: leczenie golimumabem RZS o przebiegu agresywnym. Równocześnie Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska RP, uważa za zasadne finansowanie produktu leczniczego Simponi (golimumab), w ramach rozszerzenia obecnie finansowanego programu lekowego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów oraz młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym” w I linii leczenia RZS w skojarzeniu z metotreksatem. Wnioskowany produkt byłby dostępny dla pacjenta bezpłatnie i finansowany w ramach oddzielnej grupy limitowej, pod warunkiem dostosowania kosztu terapii rocznej do poziomu najniższego rzeczywistego kosztu terapii spośród obecnie finansowanych TNF-α umieszczonych w wyżej wymienionym programie lekowym. Brak jest badań bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo golimumabu z innymi inhibitorami TNF-α a wyniki porównań pośrednich nie wskazują na istotne różnice między skutecznością i bezpieczeństwem golimumabu a pozostałymi inhibitorami TNF-α. Brak jest również badań bezpośrednio porównujących golimumab z lekami stosowanymi w leczeniu RZS o innych mechanizmach działania w kolejnych liniach leczenia. Porównania pośrednie, mogące być obciążone znaczącymi błędami, nie wskazują na wyższą skuteczność omawianej technologii lekowej. Golimumab nie jest istotnie skuteczniejszy od dotychczas finansowanych inhibitorów TNF-α. W związku z powyższym Prezes Agencji, w ślad za Radą, opowiada się za stosowaniem golimumabu w takim zakresie, jak innych inhibitorów TNF-α (etanercept, adalimumab, infl ksimumab) w ramach rozszerzenia obecnie finansowanego programu lekowego.
CERTOLIZUMAB PEGOL			

<p>Zasadność finansowania leku Cimzia (certolizumab pegol) we wskazaniu: leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym</p>	<p>Stanowisko RP Nr 71/2012 z dnia 10 września 2012 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa Agencji Nr 61/2012 z dnia 10 września 2012 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Cimzia (certolizumab pegol) w leczeniu agresywnego, reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych, u których mimo leczenia po 6 miesiącach pełnymi dawkami dwu syntetycznych leków modyfikującymi przebieg choroby, w tym metotreksatem nie uzyskano remisji.</p> <p>Lek powinien być wprowadzony do istniejącego programu wielolekowego dla adalimumabu, etanerceptu i infliksimabu, ale jego cena nie powinna być wyższa od tych leków.</p> <p>Rada proponuje obniżenie ceny leku do poziomu cen obecnie stosowanych leków anty-TNF.</p> <p>Lek powinien być wprowadzony do refundacji na okres 2 lat i po tym okresie powinno się przeanalizować jego skuteczność kliniczną oraz bezpieczeństwo przy długoczasowym podawaniu.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Produkt leczniczy Cimzia (certolizumab pegol) należy do grupy inhibitorów TNF-α nowej generacji, co daje nową opcję terapeutyczną, szczególnie u chorych nietolerujących metotreksatu. Z drugiej strony lek nie jest istotnie skuteczniejszy od dotychczasowych inhibitorów i brak jest pewnych danych na temat długoterminowego bezpieczeństwa. Jednak zdaniem ekspertów powinien wejść do zestawu leków refundowanych w terapii reumatoidalnego zapalenia stawów. Podawany podskórnie 2 razy w miesiącu stanowi dogodną do stosowania postać leku.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Cimzia (certolizumab pegol) 200mg/ml, 2 ampułkostrzykawki, EAN 5909990734894, w ramach wnioskowanego programu lekowego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD10 M05, M06) certolizumabem pegol”.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Odnalezione dowody naukowe i opinie ekspertów wskazują iż produkt leczniczy Cimzia (certolizumab pegol) posiada udowodnioną skuteczność w porównaniu do placebo oraz akceptowalny profil bezpieczeństwa w agresywnym RZS, poprawia jakość życia chorych oraz posiada wygodny sposób podania (wstrzyknięcie podskórne 2 razy w miesiącu). Skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej technologii jest porównywalne do aktualnie finansowanych inhibitorów TNF-α, stanowi opcję terapeutyczną dla chorych opornych na dotychczasowe leczenie, w tym biologiczne.</p>
TOCILIZUMAB			
<p>Zasadność finansowania produktu leczniczego RoActemra (tocilizumab) EAN 5909990678273, we wskazaniu: Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD10 M05, M06)</p>	<p>Stanowisko RP Nr 109/2012 z dnia 30 października 2012 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa Agencji Nr 99/2012 z dnia 30 października 2012 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> RP uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego RoActemra (tocilizumab) w ramach proponowanego przez wnioskodawcę programu lekowego: „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD10 M05, M06) tocilizumabem”.</p> <p>Jednocześnie Rada pozytywnie opiniuje finansowanie produktu leczniczego RoActemra (tocilizumab) w ramach rozszerzenia obecnie finansowanego programu „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”, wydawanego bezpłatnie, w leczeniu chorych na RZS w II lub dalszej linii leczenia biologicznego. Rada akceptuje zaproponowany instrument dzielenia ryzyka.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Tocilizumab jest lekiem biologicznym (innym niż inhibitory TNF), modyfikującym przebieg choroby po niepowodzeniu leczenia pierwszym inhibitorem TNF. Lek ten jest również zalecany w przypadku pojawienia się zjawisk niepożądanych po innych lekach modyfikujących przebieg choroby. Włączenie tocilizumabu do istniejącego programu wielolekowego</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości¹, uważa za niezasadne finansowanie produktu leczniczego RoActemra (tocilizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06) tocilizumabem”.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> W odniesieniu do II linii leczenia, przeprowadzone w analizie klinicznej porównanie pośrednie wskazuje, że tocilizumab w skojarzeniu z metotreksatem, jest istotnie statystycznie skuteczniejszy od terapii rytuksymabem w skojarzeniu z metotreksatem w zakresie miar bezwzględnych dla prawdopodobieństwa osiągnięcia odpowiedzi ACR70 po 3 miesiącach i dla prawdopodobieństwa uzyskania remisji DAS28 po 6 miesiącach.</p> <p>Część rekomendacji międzynarodowych, w tym wytyczne EULAR wskazują, że zgodnie z aktualną praktyką, terapią pierwszego wyboru po niepowodzeniu leczenia klasycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby, jest zastosowanie inhibitora TNF w skojarzeniu z metotreksatem. Dopiero po</p>

		ułatwi dobór właściwego leku w agresywnym reumatoidalnym zapaleniu stawów.	niepowodzeniu leczenia pierwszym inhibitorem TNF rozważana jest terapia tocilizumabem.
zasadność finansowania produktu leczniczego RoActemra (tocilizumab) EAN 5909990678259, we wskazaniu: Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD10 M05, M06)	<p>Stanowisko RP Nr 110/2012 z dnia 30 października 2012 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa Agencji Nr 100/2012 z dnia 30 października 2012 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> RP uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego RoActemra (tocilizumab) w ramach proponowanego przez wnioskodawcę programu lekowego: „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD10 M05, M06) tocilizumabem”.</p> <p>Jednocześnie Rada pozytywnie opiniuje finansowanie produktu leczniczego RoActemra (tocilizumab) w ramach rozszerzenia obecnie finansowanego programu „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”, wydawanego bezpłatnie, w leczeniu chorych na RZS w II lub dalszej linii leczenia biologicznego. Rada akceptuje zaproponowany instrument dzielenia ryzyka.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Tocilizumab jest lekiem biologicznym (innym niż inhibitory TNF), modyfikującym przebieg choroby po niepowodzeniu leczenia pierwszym inhibitorem TNF. Lek ten jest również zalecany w przypadku pojawienia się zjawisk niepożądanych po innych lekach modyfikujących przebieg choroby. Włączenie tocilizumabu do istniejącego programu wielolekowego ułatwi dobór właściwego leku w agresywnym reumatoidalnym zapaleniu stawów.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji, przychyliając się do stanowiska Rady Przejrzystości¹, uważa za niezasadne finansowanie produktu leczniczego RoActemra (tocilizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06) tocilizumabem”.</p> <p>Jednocześnie, w ślad za sugestią Rady Przejrzystości zawartą w stanowisku, Prezes Agencji przychylił się do finansowania produktu leczniczego RoActemra (tocilizumab) w ramach rozszerzenia obecnie finansowanego programu „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06, M08)”, w odrębnej grupie limitowej, wydawanego bezpłatnie, w leczeniu chorych na RZS w II lub dalszej linii leczenia biologicznego.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> W odniesieniu do II linii leczenia, przeprowadzone w analizie klinicznej porównanie pośrednie wskazuje, że tocilizumab w skojarzeniu z metotreksatem, jest istotnie statystycznie skuteczniejszy od terapii rytuksymabem w skojarzeniu z metotreksatem w zakresie miar bezwzględnych dla prawdopodobieństwa osiągnięcia odpowiedzi ACR70 po 3 miesiącach i dla prawdopodobieństwa uzyskania remisji DAS28 po 6 miesiącach.</p> <p>Część rekomendacji międzynarodowych, w tym wytyczne EULAR wskazują, że zgodnie z aktualną praktyką, terapią pierwszego wyboru po niepowodzeniu leczenia klasycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby, jest zastosowanie inhibitora TNF w skojarzeniu z metotreksatem. Dopiero po niepowodzeniu leczenia pierwszym inhibitorem TNF rozważana jest terapia tocilizumabem.</p>
zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów przy wykorzystaniu produktu leczniczego tocilizumab (RoActemra®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia”, jako świadczenia gwarantowanego	<p>Stanowisko RK Nr 13/4/2010 z dnia 15 lutego 2010 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa Agencji Nr 9/2010 z dnia 15 lutego 2010 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> RK uznaje za zasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów przy wykorzystaniu produktu leczniczego tocilizumab (RoActemra®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia”, jako świadczenia gwarantowanego, pod warunkiem, że koszt leczenia nie będzie wyższy niż koszt „terapii inicjującej” w leczeniu RZS, na okres dwóch lat, po których podmiot odpowiedzialny przedstawi dane dotyczące bezpieczeństwa leku.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Tocilizumab (Roactemra®) jest substancją o nowym mechanizmie działania (monoklonalne przeciwciało przeciw receptorowi IL-6), którego wprowadzenie w programie terapeutycznym poszerzy możliwości</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów przy wykorzystaniu produktu leczniczego tocilizumab (RoActemra®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia”, jako świadczenia gwarantowanego.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Wprowadzenie do programów lekowych tocilizumabu może umożliwić skuteczne leczenie chorych, którzy nie odpowiadają na obecnie dostępne metody terapii.</p> <p>Realizacja wnioskowanej terapii w ramach programu zdrowotnego umożliwi skuteczniejsze monitorowanie bezpieczeństwa leczenia. Krótki okres czasu, który upłynął od chwili dopuszczenia tocilizumabu do obrotu może rodzić obawy wystąpienia działań</p>

		<p>leczenia po niepowodzeniach uprzednich terapii dla chorych cierpiących na reumatoidalne zapalenie stawów. Rada Konsultacyjna uznała za wiarygodną analizę pośrednią przedstawioną przez wnioskodawcę w zakresie efektywności klinicznej, jednak z powodu zbyt krótkiego czasu stosowania preparatu zaleciła monitorowanie bezpieczeństwa w okresie 2 lat.</p>	<p>niepożądanych z uwagi na niedokładnie poznany profil bezpieczeństwa produktu leczniczego oraz ryzyko wystąpienia powikłań.</p> <p>Prezes Agencji uważa za wskazane ścisłe monitorowanie bezpieczeństwa terapii tocilizumabem w rozpatrywanym świadczeniu opieki zdrowotnej na przestrzeni dwóch lat, a następnie ponowną ocenę profilu bezpieczeństwa zarówno w odniesieniu do populacji pacjentów leczonych w ramach wnioskowanego programu zdrowotnego, jaki i wyników aktualnych światowych doniesień naukowych.</p>
<p>Zasadność finansowania produktu leczniczego RoActemra (tocilizumab) EAN 5909990678266, we wskazaniu: Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD10 M05, M06)</p>	<p>Stanowisko RP Nr 111/2012 z dnia 30 października 2012 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa Agencji Nr 101/2012 z dnia 30 października 2012 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u></p> <p>RP uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego RoActemra (tocilizumab) w ramach proponowanego przez wnioskodawcę programu lekowego: „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD10 M05, M06) tocilizumabem”.</p> <p>Jednocześnie Rada pozytywnie opiniuje finansowanie produktu leczniczego RoActemra (tocilizumab) w ramach rozszerzenia obecnie finansowanego programu „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”, wydawanego bezpłatnie, w leczeniu chorych na RZS w II lub dalszej linii leczenia biologicznego. Rada akceptuje zaproponowany instrument dzielenia ryzyka.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Tocilizumab jest lekiem biologicznym (innym niż inhibitory TNF), modyfikującym przebieg choroby po niepowodzeniu leczenia pierwszym inhibitory TNF. Lek ten jest również zalecany w przypadku pojawienia się zjawisk niepożądanych po innych lekach modyfikujących przebieg choroby. Włączenie tocilizumabu do istniejącego programu wielolekowego ułatwi dobór właściwego leku w agresywnym reumatoidalnym zapaleniu stawów.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości¹, uważa za niezasadne finansowanie produktu leczniczego RoActemra (tocilizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06) tocilizumabem”.</p> <p>Jednocześnie, w ślad za sugestią Rady Przejrzystości zawartą w stanowisku, Prezes Agencji przychylił się do finansowania produktu leczniczego RoActemra (tocilizumab) w ramach rozszerzenia obecnie finansowanego programu „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06, M08)”, w odrębnej grupie limitowej, wydawanego bezpłatnie, w leczeniu chorych na RZS w II lub dalszej linii leczenia biologicznego.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> W odniesieniu do II linii leczenia, przeprowadzone w analizie klinicznej porównanie pośrednie wskazuje, że tocilizumab w skojarzeniu z metotreksatem, jest istotnie statystycznie skuteczniejszy od terapii rytuksymabem w skojarzeniu z metotreksatem w zakresie miar bezwzględnych dla prawdopodobieństwa osiągnięcia odpowiedzi ACR70 po 3 miesiącach i dla prawdopodobieństwa uzyskania remisji DAS28 po 6 miesiącach.</p> <p>Część rekomendacji międzynarodowych, w tym wytyczne EULAR wskazują, że zgodnie z aktualną praktyką, terapią pierwszego wyboru po niepowodzeniu leczenia klasycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby, jest zastosowanie inhibitora TNF w skojarzeniu z metotreksatem. Dopiero po niepowodzeniu leczenia pierwszym inhibitorem TNF rozważana jest terapia tocilizumabem.</p>
<p>zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów przy wykorzystaniu produktu leczniczego tocilizumab (RoActemra®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego</p>	<p>Stanowisko RK Nr 13/4/2010 z dnia 15 lutego 2010 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa Agencji Nr 9/2010 z dnia 15 lutego</p>	<p><u>Zalecenia:</u></p> <p>RK uznaje za zasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów przy wykorzystaniu produktu leczniczego tocilizumab (RoActemra®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia”, jako świadczenia gwarantowanego, pod warunkiem, że koszt leczenia nie będzie wyższy niż koszt „terapii inicjującej” w</p>	<p><u>Zalecenia:</u></p> <p>Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów przy wykorzystaniu produktu leczniczego tocilizumab (RoActemra®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia”, jako świadczenia gwarantowanego.</p>

Narodowego Funduszu Zdrowia", jako świadczenia gwarantowanego	2010 r.	<p>leczeniu RZS, na okres dwóch lat, po których podmiot odpowiedzialny przedstawi dane dotyczące bezpieczeństwa leku.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Tocilizumab (Roactemra®) jest substancją o nowym mechanizmie działania (monoklonalne przeciwciało przeciw receptorowi IL-6), którego wprowadzenie w programie terapeutycznym poszerzy możliwości leczenia po niepowodzeniach uprzednich terapii dla chorych cierpiących na reumatoidalne zapalenie stawów. Rada Konsultacyjna uznała za wiarygodną analizę pośrednią przedstawioną przez wnioskodawcę w zakresie efektywności klinicznej, jednak z powodu zbyt krótkiego czasu stosowania preparatu zaleciła monitorowanie bezpieczeństwa w okresie 2 lat.</p>	<p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Wprowadzenie do programów lekowych tocilizumabu może umożliwić skuteczne leczenie chorych, którzy nie odpowiadają na obecnie dostępne metody terapii.</p> <p>Realizacja wnioskowanej terapii w ramach programu zdrowotnego umożliwi skuteczniejsze monitorowanie bezpieczeństwa leczenia. Krótki okres czasu, który upłynął od chwili dopuszczenia tocilizumabu do obrotu może rodzić obawy wystąpienia działań niepożądanych z uwagi na niedokładnie poznany profil bezpieczeństwa produktu leczniczego oraz ryzyko wystąpienia powikłań.</p> <p>Prezes Agencji uważa za wskazane ściśle monitorowanie bezpieczeństwa terapii tocilizumabem w rozpatrywanym świadczeniu opieki zdrowotnej na przestrzeni dwóch lat, a następnie ponowną ocenę profilu bezpieczeństwa zarówno w odniesieniu do populacji pacjentów leczonych w ramach wnioskowanego programu zdrowotnego, jaki i wyników aktualnych światowych doniesień naukowych.</p>
LEKI BIOLOGICZNE			
Zasadność zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie lekami biologicznymi reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym” jako świadczenia gwarantowanego	<p>Stanowisko RK Nr 109/2011 z dnia 19 grudnia 2011 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa Agencji Nr 93/2011 z dnia 19 grudnia 2011 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u></p> <p>RK uważa za zasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie lekami biologicznymi reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym” w nowym brzmieniu jako świadczenia gwarantowanego pod warunkiem obniżenia ceny terapii tocilizumabem do poziomu ceny terapii innymi biologicznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>W proponowanym programie leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym prowadzone będą terapie stosowane w aktualnie działającym programie, pozytywnie zaopiniowane przez Radę Konsultacyjną w poprzednich stanowiskach oraz zostanie włączony nowy lek – tocilizumab – który również został już pozytywnie zarekomendowany przez Radę. Rada podtrzymuje zalecenie dotyczące obniżenia ceny tocilizumabu – dowody naukowe wskazują, że korzyści ze stosowania tego leku są porównywalne do korzyści ze stosowania pozostałych leków biologicznych, wobec czego koszt terapii tocilizumabem dla płatnika nie powinien być wyższy od kosztu pozostałych terapii biologicznych stosowanych w programie.</p>	<p><u>Zalecenia:</u></p> <p>Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie lekami biologicznymi reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”, jako świadczenia gwarantowanego, w nowym kształcie, z uwzględnieniem substancji czynnej tocilizumab, pod warunkiem obniżenia kosztu terapii z zastosowaniem tej substancji czynnej, do poziomu kosztu terapii innymi biologicznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Leki biologiczne: adalimumab, etanercept, rytuksymab oraz infliksymab obecnie finansowane są w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) o przebiegu agresywnym”. Przedłożony przez Ministra Zdrowia zmodyfikowany projekt programu wprowadza możliwość finansowania terapii reumatoidalnego zapalenia stawów nową substancją czynną - tocilizumabem.</p> <p>Stosowanie leków biologicznych w programie leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (MIZS) stanowiło już przedmiot oceny Agencji Oceny Technologii Medycznych. Wszystkie substancje stosowane w omawianym programie, w tym tocilizumab, uzyskały pozytywne rekomendacje Agencji.</p>
Usunięcie świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie lekami biologicznymi reumatoidalnego zapalenia stawów i	<p>Stanowisko RK Nr 108/2011 z dnia 19 grudnia 2011 r.</p> <p>Rekomendacja</p>	<p><u>Zalecenia:</u></p> <p>RK uważa za zasadne usunięcie świadczenia gwarantowanego „Leczenie lekami biologicznymi reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o</p>	<p><u>Zalecenia:</u></p> <p>Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie lekami biologicznymi reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego</p>

<p>młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym” w dotychczasowym brzmieniu z wykazu świadczeń gwarantowanych</p>	<p>Prezesa Agencji Nr 92/2011 z dnia 19 grudnia 2011 r.</p>	<p>przebiegu agresywnym” w dotychczasowym brzmieniu z wykazu świadczeń gwarantowanych.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Pozytywna opinia Rady w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie lekami biologicznymi reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym” z wykazu świadczeń gwarantowanych z zakresu programów zdrowotnych ma umożliwić kwalifikację jako świadczenia gwarantowanego nowej wersji programu. Szczegółową argumentację w zakresie zasadności kwalifikacji nowego programu zawarto w odrębnym stanowisku (Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 109/2011 z dnia 19. grudnia 2011 r.).</p>	<p>idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”, w dotychczasowym kształcie.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Usunięcie przedmiotowego świadczenia związane jest z przygotowaniem dla Ministra Zdrowia Rekomendacji nr 93/20112 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 19 grudnia 2011 r. w sprawie zasadności zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie lekami biologicznymi reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”, jako świadczenia gwarantowanego, w nowym brzmieniu.</p> <p>W przedłożonym nowym projekcie terapeutycznego programu zdrowotnego wprowadzono możliwość finansowania terapii reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) nową substancją czynną tj. tocilizumabem. W obecnie funkcjonującym programie finansowane są następujące substancje czynne: adalimumab, etanercept, rytuksymab oraz infliksymab.</p> <p>Wszystkie wyżej wymienione substancje czynne charakteryzują się udokumentowaną skutecznością w leczeniu chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów.</p>
RYTUKSYMAB			
<p>Usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych/zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczenia gwarantowanego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów przy wykorzystaniu produktu leczniczego rituximab (Mabthera®)”</p>	<p>Stanowisko RK Nr 94/2011 z dnia 7 listopada 2011 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa Agencji Nr 79/2011 z dnia 7 listopada 2011 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u></p> <p>RK uważa za zasadne utrzymanie finansowania świadczenia gwarantowanego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów przy wykorzystaniu produktu leczniczego rituximab (Mabthera®)” pod warunkiem znaczącego obniżenia ceny.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Rytuksymab powinien być finansowany ze środków publicznych jako lek kolejnego rzutu, po niepowodzeniu kuracji lekami syntetycznymi (I linia) oraz lekami anty-TNF alfa (II linia). Zaletą rytuksymabu jest inny mechanizm działania, rozszerzający możliwości terapii u chorych, którzy nie odpowiadają na wcześniej zastosowane metody leczenia. Efektywność kliniczna rytuksymabu we wspomnianym wskazaniu jest porównywalna do efektywności pozostałych leków stosowanych w Terapeutycznym Programie Zdrowotnym leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów. Rada Konsultacyjna nie widzi podstaw do usunięcia omawianego świadczenia z wykazu świadczeń gwarantowanych. Jednocześnie, mając na uwadze opłacalność i wpływ na budżet płatnika publicznego, Rada wydaje pozytywną rekomendację pod warunkiem znaczącego obniżenia ceny produktu.</p>	<p><u>Zalecenia:</u></p> <p>Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów przy wykorzystaniu produktu leczniczego rituximab (Mabthera®)”. Jednocześnie warunkiem pozostawienia aktualnego sposobu finansowania przedmiotowej terapii jest znaczne obniżenie ceny produktu leczniczego.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Rytuksymab w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów jest finansowany w Polsce ze środków publicznych w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) o przebiegu agresywnym”.</p> <p>Zgodnie z wynikami opublikowanych doniesień naukowych efektywność kliniczna rytuksymabu w przedmiotowym wskazaniu jest porównywalna do efektywności klinicznej pozostałych leków stosowanych, zgodnie z wytycznymi, w tym wskazaniu. Z uwagi na mechanizm działania rytuksymabu znajduje on zastosowanie w drugiej lub trzeciej linii leczenia pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów. Mając na uwadze wpływ finansowania przedmiotowego świadczenia na budżet płatnika publicznego, Prezes Agencji zgodnie ze stanowiskiem Rady Konsultacyjnej, uważa za wskazane obniżenie ceny rytuksymabu.</p>
<>			

zmiana poziomu oraz sposobu finansowania, a także zmiany warunków realizacji świadczenia w odniesieniu do świadczenia gwarantowanego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”	<p>Stanowisko RK Nr 36/12/2010 z dnia 24 maja 2010 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa Agencji Nr 17/2010 z dnia 24 maja 2010 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> RK uznaje za zasadną zmianę warunków realizacji świadczenia „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów lekami modyfikującymi o dużej i umiarkowanej aktywności choroby w warunkach ambulatoryjnych” zgodnie z propozycją przedstawioną w zleceniu Ministra Zdrowia.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Rada uznała, że zaproponowane przez Ministerstwo Zdrowia zmiany są odzwierciedleniem aktualnej praktyki klinicznej, ich przeprowadzenie leży w interesie pacjentów a zapisy dotyczące leflunomidu są zgodne z poprzednim stanowiskiem Rady dotyczącym sposobu finansowania tej technologii medycznej.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje zmianę poziomu oraz sposobu finansowania, a także zmianę warunków realizacji świadczenia gwarantowanego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”, w kształcie zaproponowanym w zleceniu Ministra Zdrowia z dnia 8 kwietnia 2010 r. (znak pisma: MZPLE- 460-9735-45/BRB/10).</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Przeprowadzenie zmian zaproponowanych przez Ministerstwo Zdrowia leży w interesie pacjentów. Zaproponowane zmiany warunków realizacji świadczenia zostały uznane przez ekspertów klinicznych i konsultantów krajowych z dziedzin medycyny odpowiednich dla przedmiotowego świadczenia. Zgodnie z ww. zleceniem Ministra Zdrowia, w przedmiotowej sprawie nie jest konieczne opracowanie raportu w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej.</p>
<>			
Zmiana warunków realizacji świadczenia gwarantowanego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów lekami modyfikującymi o dużej i umiarkowanej aktywności choroby w warunkach ambulatoryjnych”	<p>Stanowisko RK Nr 35/12/2010 z dnia 24 maja 2010 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa Agencji Nr 15/2010 z dnia 24 maja 2010 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> RK uznaje za zasadną zmianę warunków realizacji świadczenia „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów lekami modyfikującymi o dużej i umiarkowanej aktywności choroby w warunkach ambulatoryjnych” zgodnie z propozycją przedstawioną w zleceniu Ministra Zdrowia.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Rada uznała, że zaproponowane przez Ministerstwo Zdrowia zmiany są odzwierciedleniem aktualnej praktyki klinicznej, ich przeprowadzenie leży w interesie pacjentów i nie będą miały one istotnego wpływu na budżet płatnika publicznego.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje zmianę warunków realizacji świadczenia gwarantowanego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów lekami modyfikującymi o dużej i umiarkowanej aktywności choroby w warunkach ambulatoryjnych”, realizowanego w zakresie programu zdrowotnego, w kształcie proponowanym zleceniem Ministra Zdrowia z dnia 8 kwietnia 2010 r. (znak pisma: MZ-PLE-460-9735-46/BRB/10).</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Zaproponowane zmiany warunków realizacji przedmiotowego świadczenia, realizowanego w ramach programu zdrowotnego, zostały uznane przez ekspertów klinicznych i konsultantów krajowych z dziedzin medycyny odpowiednich dla przedmiotowego świadczenia, a w opinii Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia, „umożliwią skuteczne leczenie dzieci (...), w przypadkach, w których jedyną opcją było wnioskowanie o zgodę na leczenie biologiczne (...)”.</p> <p>Zaproponowane zmiany warunków realizacji świadczenia, w opinii Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia, nie będą miały negatywnych skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia, w tym dla podmiotów zobowiązanych do finansowania świadczeń opieki zdrowotnej ze środków publicznych.</p> <p>Zgodnie z ww. zleceniem Ministra Zdrowia, w przedmiotowej sprawie nie jest konieczne opracowanie raportu w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej.</p>
<>			

<p>w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej, „leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów lekami modyfikującymi o dużej i umiarkowanej aktywności choroby w warunkach ambulatoryjnych”, w zakresie programu zdrowotnego jako świadczenia gwarantowanego</p>	<p>Stanowisko RK Nr 19/10/26/2009 z dnia 14 grudnia 2009r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa Agencji Nr 12/2009 z dnia 14 grudnia 2009r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> RK uważa za zasadne zakwalifikowanie programu zdrowotnego: „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów lekami modyfikującymi o dużej i umiarkowanej aktywności choroby w warunkach ambulatoryjnych”, jako świadczenia gwarantowanego.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Wnioskowane świadczenie było już przedmiotem obrad i zostało pozytywnie zaopiniowane przez Radę Konsultacyjną. W świetle zaprezentowanych danych, świadczenie to istotnie poprawiają dostęp pacjentów do nowoczesnych terapii w wymienionym schorzeniu.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów lekami modyfikującymi o dużej i umiarkowanej aktywności choroby w warunkach ambulatoryjnych”, w zakresie programu zdrowotnego, jako świadczenia gwarantowanego, realizowanego zgodnie z warunkami realizacji zaproponowanymi w zleceniu Ministra Zdrowia z dnia 3 listopada 2009 r. (znak pisma: MZ-PLE-460-9759-1/EM/09).</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Świadczenie opieki zdrowotnej „leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów lekami modyfikującymi o dużej i umiarkowanej aktywności choroby w warunkach ambulatoryjnych”, w zakresie programu zdrowotnego, uzyskało pozytywną opinię członków Rady Konsultacyjnej AOTM dla zakwalifikowania go, jako świadczenia gwarantowanego, popartą stosownym stanowiskiem.</p> <p>Finansowanie ze środków publicznych przedmiotowego świadczenia istotnie poprawi dostęp pacjentów do nowoczesnych terapii w wymienionym schorzeniu, przy zapewnieniu należytego monitorowania pacjentów i optymalizacji wydatkowania finansowych środków publicznych.</p>
ETANERCEPT, ADALIMUMAB, INFLIKSIMAB			
<p>w sprawie finansowania ze środków publicznych w terapeutycznym programie zdrowotnym „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów” etanerceptu (Enbrel®), adalimumabu (Humira®), infliksimabu (Remicade®) oraz wyłonienia „terapii inicjującej”</p>	<p>Stanowisko RK Nr 52/15/2008 z dnia 16 października 2008 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> RK rekomenduje kontynuowanie finansowania etanerceptu (Enbrel®), infl ksimabu (Remicade®), adalimumabu (Humira®) w ramach pierwszego rzutu leczenia biologicznego reumatoidalnego zapalenia stawów w terapeutycznym programie zdrowotnym prowadzonym przez Narodowy Fundusz Zdrowia z uwzględnieniem wyboru w terapii inicjującej leku aktualnie najtańszego.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Na podstawie dostępnych analiz oraz opinii należy uznać, że efektywność kliniczna wszystkich wymienionych w rekomendacji leków przeciw TNFα jest podobna i że każdy z nich może być zastosowany przy rozpoczynaniu leczenia biologicznego reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS). Wobec tego stosowanie leczenia w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego finansowanego ze środków publicznych powinno rozpoczynać się od podania leku najmniej kosztownego. Wyniki analiz wskazują, że obecnie najmniej kosztowną terapią jest infl ksimab.</p>	

2.4. Problem zdrowotny

Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

Zgodnie z klasyfikacją ICD-10 Systemu Rejestracji Systemów Kodowania i Klasyfikacji Statystyki Resortowej, kody obejmujące określone artropatie, które po rozwinięciu oznaczają:

M05 - sero-dodatnie reumatoidalne zapalenie stawów;

M06 - inne reumatoidalne zapalenia stawów;

M08 - młodzieńcze zapalenie stawów.

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) jest przewlekłą, układową chorobą tkanki łącznej o podłożu immunologicznym. Charakteryzuje się nieswoistym zapaleniem przeważnie symetrycznych stawów, występowaniem zmian pozastawowych i powikłań układowych. RZS prowadzi do niepełnosprawności, inwalidztwa i przedwczesnej śmierci. Zależnie od występowania lub nieobecności w surowicy autoprzeciwciał: czynnika reumatoidalnego (rheumatoid factor – RF) w klasie IgM i/lub przeciwciał przeciw cytrulinowanemu peptydowi (ACPA), wyróżnia się serologicznie dodatnią lub ujemną postać choroby. (Głuszko 2012). Natomiast młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS) wg Międzynarodowej Ligi do Walki z Reumatyzmem (*International League of Associations for Rheumatology* - ILAR, 1997 r.) to heterogenna grupa zapaleń stawów trwających >6 tygodni i pojawiających się przed 16 r.ż., którego objawami są ból, obrzęk i ograniczenie ruchomości. Jest najczęstszą przewlekłą artropatią zapalną wieku rozwojowego. Choroba ta jest przyczyną krótko- i długoterminowej niepełnosprawności dzieci i młodzieży, która z czasem rozciąga się na także na dorosłe życie. (Smolewska W: Reumatologia) Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów ma różnorodny obraz kliniczny i przebieg oraz istotne odrębności w porównaniu z reumatoidalnym zapaleniem stawów. (Rutkowska-Sak 2009)

Epidemiologia

RZS

Częstość występowania RZS w populacji ogólnej wynosi 0,3-1,5% (w Europie w populacji dorosłych 0,8%). Najczęściej przyjmuje się chorobowość 1,0%. Kobiety chorują 3 razy częściej niż mężczyźni. Najwięcej osób choruje w wieku 40-50 lat. (Szczeklik 2011). Częstość występowania choroby zwiększa się z wiekiem do około 80 r.ż., obserwowano także wpływ rasy.

Roczna zachorowalność wynosi:

- 16,5/mln w Europie Południowej (Kucharz w: Reumatologia)
- 29/mln w Europie Północnej (Kucharz w: Reumatologia)
- 38/mln w Ameryce Północnej (Kucharz w: Reumatologia)
- 24/100 tys. w Szwecji.

MIZS jest chorobą rzadką, może rozpocząć się u dzieci przed 16. r.ż. i dotyczy 80–100 zachorowań/100000 dzieci. Postać wielostawowa ma dwa szczyty zachorowań: między 2 i 4 r.ż. oraz między 6 i 12 r.ż. Szacuje się, że dziewczynki chorują dwukrotnie częściej niż chłopcy (Smolewska W: Reumatologia) Dane dotyczące zachorowalności na MIZS są zróżnicowane w zależności od regionu i kształtują się następująco:

- **Wielka Brytania** – 10/100 000 osób populacji dziecięcej poniżej 16. r.ż. (Symmons 1996)
- **Niemcy** – 6,6/100 000 (chorobowość 14,8 przypadku/100 000) populacji dziecięcej poniżej 16 r.ż. (von Koskull 2001)
- **Francja** – 3,2/100 000 (chorobowość 19,8 przypadku/100 000) populacji dziecięcej poniżej 16 r.ż. (Danner 2006).

Obecnie nie ma dokładnych danych o zachorowalności i chorobowości w populacji dzieci polskich. W badaniach przeprowadzonych w Kielcach (1999–2003 r.) i w województwie łódzkim (2000–2001 r.) liczba nowych przypadków na MIZS oceniono odpowiednio na 6,4 i 7 przypadków/100 000 dzieci/rok (Wolny-Niedzielska 2005; Zygmunt 2005). Natomiast wg danych NFZ rozpoznaje się rocznie 5–6 nowych zachorowań/100 000 dzieci. (Kaminiarczyk 2010). Inne źródła podają, że w Polsce roczna zachorowalność jest na poziomie 2,6-20 zachorowań /100 000 całej populacji, natomiast chorobowość na 65-400/100 000 populacji. (Romicka 2010)

Etiologia i patogenez

RZS

Etiologia choroby nie jest poznana. W rozwoju choroby odgrywają rolę czynniki środowiskowe (np. zakażenia, bakteryjne, wirusowe i mykoplazmatyczne), genetyczne (rodzaj antygenów MHC klasy II, zwłaszcza DRB1) zaburzenia immunologiczne oraz uwarunkowania hormonalne, na co wskazuje zwiększona zachorowalność wśród kobiet. Rozpoczęcie i podtrzymanie choroby jest prawdopodobnie związane z odpowiedzią limfocytów T CD45RO+ (komórki pamięci) na nieznany antygen (egzogenny lub własny) u osoby z predyspozycjami genetycznymi. (Szczeklik 2001)

Pobudzone limfocyty T uwalniają cytokiny (m.in. IL-2, IFN- γ), aktywujące monocyty i makrofagi, uwalniające kolejne cytokiny (IL-1, TNF- α) oraz czynniki wzrostu. Następstwem tych zjawisk jest pobudzenie

fibroblastów, komórek śródbłonka i osteoklastów (komórek kościotwórczych). Wzrasta stężenie i aktywność COX-2. Wynikiem tych zjawisk jest powstawanie nacieków zapalnych w obrębie błony maziowej stawów (limfocyty, makrofagi, neutrofile). (Szczekliak 2001)

TNF α i IL-1 β odgrywają kluczową rolę w patogenezie RZS, pośredniczą w destrukcji tkanek. TNF α zwiększa ekspresję cząsteczek adhezyjnych śródbłonka, co powoduje zwiększone przenikanie limfocytów, makrofagów i neutrofilów do jamy stawowej; stymuluje wydzielanie metaloproteinaz odpowiedzialnych za destrukcję tkanki chrzęstnej i kostnej; pobudza wydzielanie IL-1 β i IL-6 czego następstwem jest reakcja ostrej fazy (niedokrwistość, nadpłytkowość, utrata masy ciała); uwrażliwia nocycyptywne włókna bólowe na prostaglandyny, przez co zwiększa ból. (Szczekliak 2001)

W przypadku młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów do wystąpienia choroby niezbędna jest predyspozycja genetyczna i dodatkowo czynnik środowiskowy. Uwarunkowanie genetyczne może być związane z płcią, allelami HLA klasy I i II, genami kodującymi cytokiny, cząsteczkami adhezyjnymi lub też białkami przekazującymi sygnały (Rutkowska-Sak 2012). Wśród czynników środowiskowych wyróżnia się infekcje bakteryjne lub wirusowe, urazy fizyczne, a nawet psychiczne. Do czynników zakaźnych, które mogą indukować chorobę należą:

- wirusy (EBV, CMV, parwowirus B19, wirus różyczki, HBV, HCV, Coxsackie, wirus grypy, HIV)
- bakterie (*Mycoplasma pneumoniae*, *Borrelia burgdorferi*, paciorkowce grupy A, *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia*, *Campylobacter*). (Smolewska W: Reumatologia)

W przebiegu choroby dochodzi do wielu zaburzeń immunologicznych (przyczyna przewlekłego procesu zapalnego) tj. produkcja autoanticypiał, zaburzenia produkcji cytokin. Ważnym elementem patogenezy MIZS jest zwiększona produkcja cytokin prozapalnych TNF- α , IL-1, IL-6, które poprzez stymulację fibroblastów i chondrocytów powodują uwalnianie enzymów - proteinaz uszkadzających chrząstkę stawową, skutkiem czego jest stopniowa destrukcja stawu. (Smolewska W: Reumatologia)

Klasyfikacja

RZS

Aktywność choroby, a także skuteczność stosowanej terapii oceniana jest najczęściej przy pomocy skali DAS 28 (Disease Activity Score – Stopień Aktywności Choroby). W obliczeniach pod uwagę brane są następujące czynniki:

- ilość bolących stawów
- ilość obrzękniętych stawów
- wartość OB
- stopień natężenia bólu określony przez pacjenta.

DAS28 \leq 2,6	2,6 < DAS28 \leq 3,2	3,2 < DAS28 \leq 5,1	DAS28 > 5,1
remisja	Niska aktywność RZS	Umiarkowana aktywność RZS	Duża aktywność RZS

Lek uważany jest za skuteczny, jeśli w okresie 3-6 miesięcy jego stosowania obniża wskaźnik DAS28 o ok.1,2 punktu. (Bednarek 2009)

MIZS

Aktywność choroby oceniana jest zgodnie z kryteriami Gianniniego (Giannini 1997):

- 1) ocena aktywności choroby dokonana przez lekarza, na podstawie wizualnej skali **VAS** w skali 0–10 (ang. *Visual Analogue Scale*),
- 2) ocena ogólnego samopoczucia pacjenta dokonana przez pacjenta i jego rodziców, na podstawie analogowej skali **VAS** (skala 0–10)
- 3) ocena stopnia upośledzenia sprawności fizycznej, **CHAQ** (skala 0–3) (ang. *Children Health Assessment Questionnaire*)
- 4) liczba stawów z czynnym zapaleniem,
- 5) liczba stawów o ograniczonej ruchomości,
- 6) laboratoryjne wskaźniki ostrej fazy: OB, CRP; oraz ocena okresu porannej sztywności.

Odpowiedź na leczenie ocenia się na podstawie procentowej poprawy lub pogorszenia w zakresie poszczególnych parametrów opisanych wyżej. W celu ujednoczenia oceny w zakresie aktywności MIZS wyliczany jest wskaźnik poprawy - **ACR Ped30** (wg *American College of Rheumatology*) – oznacza 30% poprawę w porównaniu ze stanem początkowym w zakresie co najmniej 3 z 6 ocenianych wyżej parametrów, przy założeniu, że wynik maksymalnie 1 parametru pogorszył się o \geq 30%. (Żuber 2011)

Ocenia się także odpowiedź na leczenie zdefiniowane jako: ACR Pedi 50, 70, 90, 100 oznaczające odpowiednio 50%, 70%, 90%, 100% poprawę w odniesieniu do stanu początkowego.

Obraz kliniczny

RZS

Przebieg choroby zależy od tego, w jaki sposób oddziałują na siebie wzajemnie elementy inicjujące chorobę oraz mechanizmy odpowiedzialne za jej rozwój. Zmiany zapalne w przebiegu RZS mają zwykle charakter symetryczny i dotyczą przede wszystkim małych, dystalnych stawów dłoni. Zmiany w stawach powstałe na skutek zapalenia prowadzą do niszczenia nasad kostnych oraz chrząstki stawowej (zmiany erozyjne), a w konsekwencji powodują postępujące upośledzenie funkcjonowania stawów. U pacjentów, u których RZS ma agresywny przebieg, zmiany zapalne mogą obejmować także inne stawy (w tym również duże, jak np. staw kolanowy, biodrowy, barkowy, czy stawy kręgosłupa). Szczególnie niebezpieczne są zmiany destrukcyjne w obrębie stawów kręgosłupa w odcinku szyjnym. Mogą one prowadzić do niestabilności tego odcinka, a w efekcie – do uszkodzenia rdzenia kręgowego, co może skutkować niedowładem i paraliżem. Choroba może prowadzić do nagłego zgonu na skutek uciśnięcia rdzenia przedłużonego, jeśli zmiany zwyrodnieniowe są ulokowane w obrębie dźwigacza i obrotnika (C1-C2) (*Raczkiewicz-Papierska 2005*). Zmiany zapalne towarzyszące przebiegowi RZS mogą objąć również inne narządy i układy. Przewlekły proces zapalny o charakterze układowym może skutkować włóknieniem płuc, opłucnej, osierdza, a także zmianami zapalnymi naczyń. Te ostatnie zmiany mogą powodować neuropatię obwodową, są także odpowiedzialne za rozwój zapalenia twardówki, które potencjalnie może prowadzić do ślepoty (*Nowak 2005*). Innym skutkiem zmian zapalnych naczyń krwionośnych towarzyszących RZS jest większe ryzyko rozwoju miażdżycy tętnic, w tym również tętnic wieńcowych. Stąd u pacjentów z RZS występuje większe ryzyko choroby niedokrwiennej lub niewydolności serca (*Olas 2006¹*). Ponadto wskutek rozwoju choroby dochodzi do upośledzenia mobilności pacjentów. Brak ruchu oraz przewlekłe stosowanie GKS systemowych prowadzi również do rozwoju osteoporozy, która w populacji pacjentów z RZS występuje częściej niż w populacji ogólnej (*Leszczyński 2007*). Przebieg RZS ma charakter przewlekły i postępujący, z okresami remisji i zaostrzeń. Początek choroby jest najczęściej łagodny i trudny do wykrycia, ale u części pacjentów (do 25% przypadków) choroba może się zaczynać w sposób ostry. RZS miewa różny przebieg. Może mieć charakter łagodny, samoograniczający się, lecz może również charakteryzować się gwałtownie postępującą destrukcją stawów i zajęciem innych narządów. Taki ostry przebieg choroby prowadzi stopniowo do inwalidztwa, lub nawet – do przedwczesnej śmierci. (*Filipowicz-Sosnowska 2002*)

MIZS

Charakteryzuje się różnorodnością obrazu klinicznego i przebiegu. (Żuber 2006). Obraz choroby jest niejednorodny (ze względu na różnorodny przebieg i obraz), przebiega ona z okresami zaostrzeń i remisji. Na skutek trwającego procesu zapalnego dochodzi do zniszczenia struktur stawowych, a w przypadkach agresywnego przebiegu choroby może dojść do zahamowania wzrostu dziecka lub zajęcia narządów wewnętrznych. Klasyfikacja ILAR, ustalona w Durbanie w 1997 r., dotyczy różnych przejawów klinicznych MIZS w pierwszych 6 miesiącach choroby.

Poszczególne podtypy kliniczne MIZS przedstawiają się następująco:

1. Zapalenie stawów o początku uogólnionym – postać układowa

Najcięższy przebieg kliniczny i najpoważniejsze następstwa. Stanowi 10-20% wszystkich postaci MIZS, występuje z jednakową częstością u obu płci. Charakterystyczna jest grupa objawów: nawracająca gorączka, wysypka skórna najczęściej na tułowi, zapalenie stawów, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych lub/oraz wątroby/śledziony. Wskaźniki laboratoryjne mogą być znacznie podwyższone. Obecnie można wyróżnić 2 podgrupy choroby: z dominującymi **objawami układowymi** lub **stawowymi**. Może mieć przebieg policykliczny lub bez nawrotów. Powikłaniem tej postaci może być zespół hemofagocytarny lub skrobiawica, istnieje ryzyko zgonu.

2. **Zapalenie stawów z zajęciem niewielu stawów (1–4) – postać skąpostawowa** (50% przypadków). Nie obserwuje się objawów ogólnych, a wskaźniki laboratoryjne ostrego stanu zapalnego są zwykle prawidłowe lub miernie podwyższone. Najczęściej proces zapalny obejmuje stawy kolanowe (ok. 80%), skokowe i nadgarstkowe. Jeśli w ciągu kolejnych 6 miesięcy proces zapalny nie obejmuje kolejnych stawów występuje **postać przetrwała**. Jednak u 50% pacjentów w dalszych miesiącach zmiany mogą rozwinąć się na większą liczbę stawów – **postać rozszerzająca**. Cechą charakterystyczną jest przewlekłe zapalenie błony

¹ <http://www.termedia.pl/REVIEW-PAPER-Cardiovascular-mortality-in-rheumatoid-arthritis-patients,7,5607,1,1.html> (z dn. 13.03.2014)

naczyniowej oka (uveitis), gdzie w grupie wysokiego ryzyka znajdują się małe dziewczynki z chorobą jednostawową i obecnością przeciwciał przeciwjądrowych (ANA) w wysokim mianie. W postaci skąpostawowej uveitis najczęściej jest bezobjawowe. Następstwa choroby mogą być bardzo poważne, zwłaszcza utrata wzroku, zaćma oraz zmiany rozwojowe – wydłużanie lub skrócenie kończyn.

3. Zapalenie stawów o początku wielostawowym (co najmniej 5 stawów) – **postać wielostawowa** u 20-30% chorych. Rozpoczyna się na ogół w wieku dojrzewania, może mieć ostry początek ze stanami podgorączkowymi, sztywnością poranną oraz znacznie podwyższonymi czynnikami zapalnymi.

a) **zapalenie stawów seroujemne** (RF-) – brak czynnika reumatoidalnego u około 85% chorych. Wyróżnia się dwa szczyty występowania postaci wielostawowej: między 2 a 4 r.ż. oraz między 6 a 12 r.ż. Dolegliwościom bólowym mogą towarzyszyć stany podgorączkowe i sztywność poranna.

b) **zapalenie stawów serododatnie** (RF+) – gdy czynnik reumatoidalny stwierdzony co najmniej dwukrotnie w odstępie 3 miesięcy (5% chorych). Obraz kliniczny najbardziej przypomina RZS u dorosłych, najczęściej dotyczy dziewcząt. Charakterystyczna jest symetryczne zajęcie drobnych stawów dłoni i stóp, któremu może towarzyszyć zajęcie stawów kolanowych i skokowych. Zapalenie stawów ma charakter nadżerkowy i występują deformacje - palce typu łabędziej szyi lub butonierki.

4. Łuszczycowe zapalenie stawów – często zajęte są duże stawy obwodowe (niesymetrycznie) lub rzadziej drobne stawy z charakterystycznym zapaleniem palców (dactylitis) lub drobnymi wgłębieniami na paznokciach (objaw nadgarstka), które mogą potwierdzić rozpoznanie. U części chorych zapaleniu stawów od początku towarzyszy łuszczycy skórna, ale na ogół u dzieci zmiany skórne pojawiają się później. Im później dojdzie do ich wystąpienia, tym łagodniejszy przebieg choroby. Kryterium rozpoznania jest występowanie łuszczycy u krewnych pierwszego stopnia oraz zmiany łuszczycowe na paznokciach. Powikłaniem choroby może być skrobiawica, zapalenie aorty, zapalenie śródmiąższowe płuc i zapalenie kości.

5. Zapalenie stawów z zapaleniem przyczepów ścięgien (enthesitis) stanowi 10-15% przypadków – to jedyna postać, która częściej dotyka chłopców. Zapalenie stawów najczęściej dotyka kończyny dolnej np. przyczep ścięgna Achillesa do guza kości piętowej. W przypadku izolowanego zapalenia stawów lub zapalenia ścięgien rozpoznanie potwierdzają 2 z poniższych objawów:

- ból stawów krzyżowo-biodrowych lub w okolicy lędźwiowo-krzyżowej;
- obecność HLA-B27 – antygen zgodności tkankowej;
- choroba z kręgu HLA-B27 w rodzinie;
- początek choroby u chłopców w wieku szkolnym;
- ostre zapalenie błony naczyniowej przedniego odcinka oka – może powodować ostry ból i zaczerwienienie gałki ocznej;
- występowanie objawów w rodzinie (I stopień pokrewieństwa), początek choroby u chłopca > 8. r.ż.

6. Niezróżnicowane zapalenia stawów niespełniające kryteriów żadnego z ww. rozpoznań lub więcej niż kilku postaci. (Rutkowska-Sak 2009; Smolewska W: Reumatologia; Romicka W: Reumatologia kliniczna 2; Rutkowska-Sak 2012)

Diagnostyka

RZS

Wczesna diagnoza oraz wczesne rozpoczęcie terapii agresywnej zwiększają prawdopodobieństwo zachowania sprawności narządu ruchu oraz zmniejszają ryzyko zaawansowanych zmian prowadzących do inwalidztwa. Według wytycznych ACR/EULAR z 2010 r. zakres badań do ustalenia rozpoznania zawiera:

- wywiad i badanie ogólnolekarskie, dotyczący m.in. czasu trwania objawów
- badanie układu ruchu z uwzględnieniem liczby i rodzaju zajętych stawów,
- badania serologiczne: RF w klasie IgM, ACPA,
- wskaźniki ostrej fazy OB i CRP,
- morfologia krwi z rozmazem,
- RTG zajętego/zajętych stawów.

W pierwszej kolejności uwzględnia się rozpoznanie różnicowe. Podstawą rozpoznania jest potwierdzenie zapalenia stawów w obrazie klinicznym i badaniach laboratoryjnych (OB \geq 30 mm/1h, zwiększenie stężenia białka CRP > 2,0 mg/dl, niedokrwistość normocytowa i hipochromiczna) (Szczekliak 2011). Kryterium pomocniczym jest występowanie cech zapalenia w MRI, scyntygrafii, czy badaniu ultrasonograficznym. U chorych z ujemnym wynikiem, oznaczenia przeciwciał przeciw peptydom cytrulinowym i/lub czynnika reumatoidalnego należy przeprowadzać regularnie, ale nie częściej niż co 6 miesięcy. U chorych z pozytywnym wynikiem w co najmniej jednym z wymienionych testów nie jest konieczne wykonywanie tych badań. Obowiązkowe badania radiologiczne (ewentualnie ultrasonograficzne lub MRI) stóp i rąk należy

wykonywać nie częściej niż co 6 miesięcy, aż do czasu, gdy będzie możliwe rozpoznanie. Na chwilę obecną brak jest uzasadnienia dla wykonywania diagnostycznej artroskopii stawów objętych procesem zapalnym (Szczeklik 2011).

MIZS

W celu ustalenia rozpoznania wykonuje się badania oceniające:

- aktywność procesu zapalnego (morfologia z liczbą płytek, OB, CRP)
- zmiany narządowe (badania biochemiczne i obrazowe)
- obecność markerów immunologicznych (RF, anty-CCP)
- miejscowe zaawansowanie choroby (RTG lub USG zajętych stawów)

Przeciwciała przeciwko CCP (anty-CCP) charakteryzują się wysoką specyficznością, która dla RZS sięga 97%. Anty-CCP pojawiają się nawet 10 lat przed wystąpieniem pełnoobjawowego RZS, co powoduje że mają dużą wartość prognostyczną. Nie ma w pełni swoistego markera dla MIZS, a anty-CCP mają małą wartość diagnostyczną. (Żuber 2006) Ocena stężenia TNF- α , IL-1 β i IL-6 w surowicy i w płynie stawowym może pozwolić na wcześniejsze wykrycie aktywnego procesu zapalnego w przypadku, gdy wyniki innych badań laboratoryjnych nie odbiegają jeszcze znacząco od normy.

Rozpoznanie u chorych na MIZS ustala się także po wykluczeniu chorób z tzw. listy wykluczeń, która obejmuje:

- infekcyjne zapalenie stawów, w tym bakteryjne (łącznie z gruźliczym), wirusowe, grzybicze, wywołane przez *Mycoplasma pneumoniae* i *Borrelia burgdorferi*,
- reaktywne zapalenie stawów,
- alergiczne i toksyczne zapalenia stawów: reakcje poszczepienne, reakcje polekowe, reakcje pokarmowe,
- artropatie występujące w chorobach nowotworowych (w tym białaczki),
- artropatie towarzyszące chorobom krwi (hemofilia, anemia hemolityczna),
- zapalenie stawów w przebiegu innych chorób zapalnych tkanki łącznej,
- artropatie w przebiegu chorób metabolicznych oraz niezapalnych chorób tkanki łącznej,
- artropatie w przebiegu chorób o podłożu immunologicznym – a niezaliczane do układowych zapalnych chorób tkanki łącznej (w tym sarkoidoza i rodzinna gorączka śródziemnomorska),
- fibromialgia i gościec psychogeny.

Leczenie i cele leczenia

RZS

Celem leczenia jest minimalizacja lub eliminacja klinicznych objawów choroby, zatrzymanie lub spowolnienie postępu zmian radiologicznych w stawach, zapobieganie niepełnosprawności oraz przywrócenie prawidłowej aktywności życiowej i zdolności do pracy. Leczenie pacjentów jest kompleksowe, składa się z na nie: farmakoterapia, rehabilitacja oraz reumoortopedyczne. Zaleca się najwcześniejsze rozpoczęcie terapii w celu kontrolowania objawów RZS, a także ograniczenia zmian erozyjnych w stawach. W terapii stosowane są syntetyczne leki modyfikujące przebieg choroby LMPCh (m.in. metotreksat, leflunomid, sulfasalazyna) oraz leki biologiczne z grupy inhibitorów TNF- α (m.in. certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab, adalimumab) lub o innym mechanizmie działania tj. abatacept lub tocolizumab. Stosowane są także NLPZ w przypadku pojawienia się objawów RZS, m.in. podczas zmiany jednego LMPCh na drugi oraz okazjonalnie, jeśli pojedyncze symptomy choroby nie ustępują. Cel terapeutyczny powinien być osiągnięty w ciągu 3, a najpóźniej 6 miesięcy. Im wcześniej wdrożone jest skuteczne leczenie, tym większe są szanse na uzyskanie celu leczenia i poprawę rokowania (tzw. okno terapeutyczne), zwłaszcza w aspekcie destrukcji stawów i sprawności chorego (Głuszko 2012).

MIZS

Celem postępowania farmakologicznego ma być jak najszybsze zmniejszenie aktywności zapalnej i immunologicznej choroby, aby nie dopuścić do postępującej dysfunkcji narządu ruchu. Leczenie powinno zainicjować i utrzymać remisję choroby. Farmakologiczne leczenie modyfikujące przebieg MIZS należy rozpoczynać natychmiast po ustaleniu rozpoznania, a do tego czasu stosuje się leczenie objawowe NLPZ, redukując ból i zapalenie. W terapii stosuje się leki LMPCh, m.in. MTX, cyklosporynę A, SSZ, chlorochinę, cyklofosfamid czy azatioprynę. Duże zastosowanie mają GKS, od wlewów dożylnych w postaci uogólnionej choroby, poprzez leczenie doustne do leczenia dostawowego i okołostawowego. W niektórych przypadkach, zwłaszcza w uogólnionej postaci choroby, stosuje się dożylny wlewy immunoglobulin. U chorych z dużą aktywnością choroby, jeżeli nie uzyska się poprawy po leczeniu, można wprowadzić terapię biologiczną.

Większość zmian patologicznych powstających w stawach i tkankach okołostawowych jest skutkiem działania cytokin prozapalnych, w większości zależnych od TNF- α . Intensywne leczenie w tym okresie może zapobiec nieodwracalnym zmianom w stawach i umożliwić dzieciom prawidłowe wzrastanie przed okresem zarastania chrząstek nasadowych. (Rutkowska-Sak 2009). Leki biologiczne stosowane są również wtedy, gdy występuje nawrót choroby trudny do opanowania, a z przyczyn obiektywnych nie można kontynuować standardowego leczenia (np. nietolerancja metotreksatu lub glikokortykosteroidów, powikłania wynikające ze stosowania cytostatyków) (Żuber 2011). Na dzień 1.01.2009 r. w Polsce do leczenia MIZS zarejestrowane są dwa leki biologiczne: etanercept oraz adalimumab w I linii leczenia, dostępne w programie lekowym B.33. Leki biologiczne mogą być stosowane w monoterapii, a także dołączane do dotychczas podawanych LMPCh zwłaszcza MTX oraz GKS (Rutkowska-Sak 2009). Leczenie chorego dziecka musi być wieloletnie oraz wielokierunkowe obejmujące farmakoterapię, rehabilitację leczniczą, wstrzyknięcia śród- i okołostawowe, leczenie operacyjne lub psychoterapię. (Romicka W: Reumatologia kliniczna 2)

Przebieg naturalny i rokowanie

RZS

Przebieg choroby jest zmienny i różni się dla indywidualnego pacjenta. Łagodny przebieg choroby charakteryzuje się umiarkowaną aktywnością choroby, zajęciem kilku stawów i ich wolną destrukcją, występuje u około 15% chorych. (Filipowicz-Sosnowska w: Reumatologia kliniczna 2). U ponad 70% chorych z czynnym RZS, zajmującym wiele stawów, w ciągu 2 lat od początku choroby dochodzi do pogłębiającej destrukcji stawów. Szacuje się, że co czwarty chory wymaga wszczęcia endoprotezy dużego stawu. Po 5 latach choroby zdolność do pracy traci około 50% chorych, a po 10 latach blisko 100%. Chorzy żyją około 7 oraz 3 lata krócej (mężczyźni oraz kobiety odpowiednio) w porównaniu z populacją ogólną, głównie z powodu częstszego i wcześniejszego występowania chorób sercowo-naczyniowych, które stanowią najczęstszą przyczynę zgonów. Remisje częściej obserwuje się u mężczyzn oraz u osób w wieku starszym, choć do remisji często dochodzi także u kobiet w ciąży. Choroba najczęściej ulega zaostrzeniu w ciągu 3 miesięcy po porodzie. (Szczeklik 2011) Zaostrzenie choroby oznacza nasilenie objawów klinicznych, wzrost liczby bolesnych i obrzękniętych stawów, dłuższy czas trwania sztywności porannej oraz wzrost laboratoryjnych wskaźników aktywności choroby. (Filipowicz-Sosnowska W: Reumatologia kliniczna 2)

MIZS

Młdzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów ma charakter przewlekły, z nawracającymi okresami zaostrzeń oraz poprawy. U dzieci, które zachorowały we wczesnym dzieciństwie, często dochodzi do zaburzeń rozwojowych (niskorosłość, asymetryczne zaburzenia wzrastania kośćca, „ptasi profil” – niedorozwój żuchwy) oraz tym większa tendencja do uogólnienia objawów choroby. Uwzględniony w klasyfikacji obraz kliniczny w pierwszych sześciu miesiącach choroby może w późniejszym okresie ulegać zmianom, np. postać uogólniona czy skąpostawowa może przejść w postać wielostawową. U 10–15% chorych na MIZS występuje zapalenie błony naczyniowej oka mogące doprowadzić do ciężkiej keratopatii, zaćmy oraz jaskry. Szczególnie dotyczy to chorych ze skąpostawową postacią MIZS. (Rutkowska-Sak 2009). U większości dzieci prognoza jest dobra, ale 5–10% pacjentów nie reaguje na konwencjonalne leczenie. Rzadko obserwuje się guzki podskórne. Zajęcie procesem zapalnym stawów biodrowych, skroniowo-żuchwowych i narządu wzroku jest oceniane jako „złośliwa lokalizacja” ze względu na upośledzenie istotnych funkcji czynnościowych. (Romicka W: Reumatologia kliniczna 2). Przez wiele lat sądzono, że większość dzieci ostatecznie wyrasta z MIZS. Obecnie wiadomo, że połowa dzieci z MIZS ma jeszcze aktywne zapalenie stawów po 10 latach od rozpoznania, chyba że leczenie zostało odpowiednio dobrane. (AAOS 2004)

2.5. Wnioskowana technologia medyczna

2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 3. Charakterystyka wnioskowanego produktu leczniczego Orencia®.

Nazwa(y), postać farmaceutyczna, droga podania, rodzaj i wielkość opakowania, EAN13	Orencia, roztwór do wstrzykiwań, 125 mg, 4 ampułkostrzykawki, kod EAN 5909991004637 Orencia, roztwór do wstrzykiwań, 250 mg, 1 fiolka+strzykawka, kod EAN 5909990042296
Substancja czynna	abatacept
Droga podania	5909991004637 - podanie podskórne (s.c.); 5909990042296 – podanie dożylnie (i.v).
Mechanizm działania	Abatacept wybiórczo moduluje kluczowy sygnał kostymulujący z komórek prezentujących

	<p>antygen, konieczny dla pełnej aktywacji limfocytów T, wykazujących ekspresję CD28. Główna droga kostymulacji obejmuje połączenie cząsteczek CD80 i CD86 na powierzchni komórek prezentujących antygen z receptorem CD28 na limfocytach T. Abatacept wybiórczo hamuje tę drogę kostymulacji, poprzez specyficzne wiązanie z CD80 i CD86. Wyniki badań wskazują, że abatacept wpływa silniej na odpowiedź limfocytów T, niestykających się dotąd z żadnym bodźcem, niż na odpowiedź limfocytów T pamięci.</p> <p>Badania in vitro wykonane na modelach zwierzęcych wykazały, że abatacept moduluje zależną od limfocytów T odpowiedź humoralną i zapalną. In vitro, abatacept osłabia aktywność ludzkich limfocytów T, określaną jako zmniejszenie szybkości proliferacji i wytwarzania cytokiny.</p>
--	--

Oprócz produktów wnioskowanych dopuszczone do obrotu są jeszcze inne opakowania dla Orencia. Opakowania zawierają różne ilości fiolek/ampułkostrzykawk.

2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 4. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego we wskazaniu RZS oraz MIZS.

Procedura rejestracyjna	centralna													
1. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	s.c.: 21 maj 2007	i.v.: 21 maj 2007												
2. Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu														
Wnioskowane wskazanie	<p>- Reumatoidalne zapalenie stawów, w skojarzeniu z metotreksatem, jest wskazany w leczeniu czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, u pacjentów dorosłych, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na dotychczasowe leczenie, z zastosowaniem co najmniej jednego leku przeciwrheumatycznego modyfikującego przebieg choroby (DMARDs), w tym metotreksatu (MTX) lub inhibitora czynnika martwicy nowotworu alfa (TNF).</p>	<p>Reumatoidalne zapalenie stawów, w skojarzeniu z metotreksatem, jest wskazany w leczeniu czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na dotychczasowe leczenie, z zastosowaniem co najmniej jednego leku przeciwrheumatycznego modyfikującego przebieg choroby (DMARDs), w tym metotreksatu (MTX) lub inhibitora czynnika martwicy nowotworu alfa (TNF).</p> <p>- Postać wielostawowa młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, w skojarzeniu z metotreksatem, jest wskazany w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego czynnego wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów - MIZS - u pacjentów pediatrycznych w wieku 6 lat i starszych, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na inne leki DMARDs, w tym co najmniej jednego inhibitora TNF.</p>												
Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu	<p>RZS: rozpoczyna się od infuzji dożylną w dawce początkowej - patrz Tabela 1. Pierwszą dawkę abataceptu w postaci wstrzyknięcia podskórnego należy podać w ciągu doby, a następnie kontynuować leczenie z zastosowaniem dawki 125 mg we wstrzyknięciu podskórnym raz na tydzień.</p> <p>Nie jest wymagane dostosowanie dawkowania w przypadku równoczesnego stosowania z: DMARDs, NLPZ, kortykosteroidami, salicylanami.</p>	<p>RZS: Infuzja dożylna trwająca 30 minut – dawka początkowa podana w Tabeli 1. Następnie należy podać po 2 i 4 tygodniach od pierwszego wlewu, następnie co 4 tygodnie.</p> <p>Tabela 1. Dawka produktu Orencia[*].</p> <table border="1" style="margin-left: 20px;"> <thead> <tr> <th>Masa ciała pacjenta</th> <th>Dawka</th> <th>Liczba fiolek**</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>< 60 kg</td> <td>500 mg</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>≥ 60 kg ≤ 100 kg</td> <td>750 mg</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>> 100 kg</td> <td>1000 mg</td> <td>4</td> </tr> </tbody> </table> <p>[*]ok. 10 mg/kg mc. ^{**} każda fiołka zawiera 250 mg abataceptu do podania.</p> <p>Nie jest wymagane dostosowanie dawkowania w przypadku równoczesnego stosowania z: DMARDs, NLPZ, kortykosteroidami, salicylanami.</p> <p>MIZS: Zalecana dawka wynosi 10 mg/kg w trakcie każdego podania dla pacjenta w wieku 6-17 lat, natomiast masa ciała mniejsza niż 75 kg. Pacjenci pediatryczni o masie ciała 75 kg lub większej powinni przyjmować produkt ORENCIA wg schematu dawkowania ustalonego dla osób dorosłych, ale bez przekraczania maksymalnej dopuszczalnej dawki 1000 mg. Najpierw preparat powinien być podawany w postaci 30-minutowych wlewów dożylnych. Po leczeniu początkowym preparat ORENCIA powinien być podany w okresie od 2 do 4 tygodni po pierwszym wlewie, a następne dawki w 4-tygodniowych odstępach.</p>	Masa ciała pacjenta	Dawka	Liczba fiolek**	< 60 kg	500 mg	2	≥ 60 kg ≤ 100 kg	750 mg	3	> 100 kg	1000 mg	4
Masa ciała pacjenta	Dawka	Liczba fiolek**												
< 60 kg	500 mg	2												
≥ 60 kg ≤ 100 kg	750 mg	3												
> 100 kg	1000 mg	4												
Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego	brak													
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą oraz ciężkie i													

	niekontrolowane zakażenia, takie jak posocznica oraz zakażenia oportunistyczne .
Lek sierocy (TAK/NIE)	NIE, jednak stosowany w leczeniu choroby rzadkiej – od średniej do aktywnej wielostawowej postaci MIZS (ODR 2014)

Lek został zarejestrowany w danych wskazaniach przez FDA.

2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 5. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Cena zbytu netto	Orencia roztwór do wstrzykiwań 125 mg Orencia roztwór do wstrzykiwań 250 mg
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek stosowany w ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	bezpłatnie
Grupa limitowa	
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	

Opis proponowanego programu lekowego

Tabela 6. Najważniejsze elementy wnioskowanego programu lekowego

Nazwa programu	LECZENIE ABATACEPTEM REUMATOIDALNEGO ZAPALENIA STAWÓW (RZS) I MŁODZIĘNCZEGO IDIOPATYCZNEGO ZAPALENIA STAWÓW (MIZS) O PRZEBIEGU AGRESYWNYM (ICD-10 M 05, M 06, M 08)
Cel programu	Cele zgodnie z proponowanym przez wnioskodawcę programem lekowym: 1) indukcja i utrzymanie remisji lub alternatywnie niskiej aktywności choroby w RZS i MIZS 2) ograniczenie niepełnosprawności chorych 3) poprawa jakości życia chorych i umożliwienie pacjentom pełnej aktywności życiowej, w tym zawodowej 4) zmniejszenie liczby powikłań stawowych i pozastawowych 5) zmniejszenie kosztów społeczno-ekonomicznych związanych z aktywną chorobą 6) dostosowywanie leczenia do indywidualnych potrzeb pacjentów poprzez możliwość zmiany drogi podania leku (do decyzji lekarza i pacjenta)
Kryteria włączenia do programu	Do programu kwalif. kuje się: 1) pacjentów z RZS i MIZS, u których nastąpiło niepowodzenie w terapii co najmniej dwoma tradycyjnymi lekami modyfikującymi przebieg choroby: <ul style="list-style-type: none"> w przypadku RZS przez okres co najmniej 6 miesięcy każdym, w tym terapii maksymalnymi dawkami metotreksatu (ewentualnie w postaci podskórnej) wskazanymi w opisie programu przez okres przynajmniej 2 miesiące. Rekomendowane dawki dla metotreksatu wynoszą 30 mg jeden raz w tygodniu, sulfasalazyny 4 g/dobę, leflunomidu 20 mg/dobę, a cyklosporyny 5mg/kg m.c./dobę (o ile nie wystąpiły objawy) nietolerancji, zmuszające do ich zmniejszenia); w przypadku MIZS przez okres co najmniej 3 miesięcy każdym, w tym terapii maksymalnymi dawkami metotreksatu (ewentualnie w postaci podskórnej) wskazanymi w opisie programu przez okres przynajmniej 2 miesięcy (o ile nie było objawów nietolerancji, zmuszających do ich zmniejszenia). U dzieci do 16 roku życia rekomendowana dawka metotreksatu wynosi 20 mg/m² na tydzień (maksymalnie 25 mg/m² na tydzień), sulfasalazyny 30 mg/kg m.c./dobę, cyklosporyny A 5 mg/kg. m.c./dobę, chlorochiny 250 mg/dobę (od 14 roku życia), 2) pacjentów z RZS i MIZS o agresywnym przebiegu choroby: <ul style="list-style-type: none"> w przypadku RZS stopień aktywności schorzenia określony jako DAS 28 większy niż 5,1 lub SDAI > 26, którego wartość była określona dwukrotnie w odstępie 1 miesiąca (w trakcie dwóch badań lekarskich). Nie dotyczy: <ul style="list-style-type: none"> kwalfikacji do leczenia RZS substancją czynną drugiej i kolejnych linii, w przypadku niepowodzenia w leczeniu lub nietolerancji pierwszoliniowej substancji czynnej leku biologicznego, pacjentów z RZS z dominującym zajęciem kończyn dolnych, u których aktywność choroby wyrażona współczynnikiem DAS jest wyższa niż 3,7; w przypadku MIZS z co najmniej 5 obrzękniętymi stawami i co najmniej 3 stawami o ograniczonej ruchomości, z towarzyszącym bólem, tkliwością lub objemami tymi cechami; 3) pacjentów z innymi niż wymienione w pkt 1 - 2 postaciami RZS lub MIZS, niezależnie od wartości DAS 28 i DAS: <ul style="list-style-type: none"> z postacią uogólnioną (Zespół Stilla u dorosłych); układową postacią MIZS z dominującymi objawami układowymi: <ul style="list-style-type: none"> u których mimo stosowania przez 6 tygodni pełnych dawek glikokortykosteroidów utrzymuje się lub wystąpiła ponownie gorączka i utrzymują się układowe objawy wysokiej aktywności choroby (np. istotne klinicznie serositis, wysypki, powiększenie węzłów chłonnych, wątroby lub śledziony) ocenianej przez lekarza na 7 i więcej w dziesięciostopniowej skali, lub u których aktywna choroba utrzymuje się przez co najmniej 6 miesięcy i niewystarczająco odpowiada na leczenie glikokortykosteroidami (w dawce min 0,5 mg/kg.m.c./dobę) oraz metotreksatem w pełnej dawce stosowanej minimum przez 3 miesiące, w tym zajęte aktywnym

	<p>procesem jest co najmniej 5 stawów lub co najmniej 2 stawy z aktywnym stanem zapalnym w połączeniu z gorączką powyżej 38 ° C</p> <ul style="list-style-type: none"> • z zapaleniem błony naczyniowej oka, • z RZS powikłanym krieglobulinemią; amyloidozą, zapaleniem naczyń, • z MIZS o postaci skąpostawowej rozszerzającej się i przetrwałej ponad 6 miesięcy mimo leczenia dwoma tradycyjnymi lekami modyfikującymi przebieg choroby w tym metotreksatem. <p>W przypadku kobiet wymagana jest zgoda na świadomą kontrolę urodzeń przez okres leczenia i do 3,5 miesiąca po zastosowaniu ostatniej dawki abataceptu.</p> <p>Zasady kwalifikacji do leczenia w programie</p> <p>1. RZS</p> <p>- W ramach programu u pacjentów chorych na RZS abatacept może być zastosowany jako leczenie pierwszoliniowe;</p> <p>- W ramach programu u pacjentów chorych na RZS abatacept może być zastosowany jako leczenie kolejnej linii pod warunkiem, że nie został zastosowany we wcześniejszej linii leczenia.</p> <p>2. MIZS</p> <p>Pacjenci z MIZS zakwalifikowani do programu, kwalifikowani są do leczenia abataceptem stanowiącym leczenie drugiej linii. Leczeniem abataceptem mogą zostać objęci pacjenci z MIZS w wieku 6 lat i powyżej.</p>
<p>Kryteria wyłączenia z programu i przeciwwskazania do kwalifikacji i ponownego włączenia do programu</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. ciąża, kamienie piersią; 2. nadwrażliwość na substancję czynną lub pomocniczą; 3. niewydolność serca; 4. czynne ciężkie zakażenia; 5. przebyte zakażenia, takie jak zapalenie wątroby, płuc, odmiedniczkowe zapalenie nerek w okresie ostatnich 3 miesięcy; 6. przebyte zakażenia oportunistyczne w okresie ostatnich 2 miesięcy, aktywne infekcje spowodowane wirusem cytomegalii, Pneumocystis carini, opornymi na leki atypowymi mykobakteriami, zakażenia grzybicze; 7. udokumentowana infekcja HIV; 8. nasilenie się objawów niewydolności serca, płuc, nerek, wątroby w trakcie leczenia; 9. choroby demielinizacyjne; 10. pancytopenia i niedokrwistość aplastyczna; 11. stany przedrakowe, choroby nowotworowe, także rozpoznane i wyleczone w okresie ostatnich 5 lat; 12. aktywna choroba alkoholowa, poalkoholowe uszkodzenie wątroby lub każda inna przewlekła choroba wątroby.
<p>Dawkowanie i sposób podawania</p>	<p>1) dorośli:</p> <p>w zależności od masy ciała pacjenta w następujących dawkach: pacjentom o masie ciała poniżej 60 kg - 500 mg, pacjentom o masie ciała od 60 do 100 kg - 750 mg, pacjentom o masie ciała powyżej 100 kg - 1000 mg - w infuzji dożylną trwającej 30 minut w dniach 0, 14 i 28, a następnie w każdym kolejnym 28 dniu (co 4 tygodnie). Po podaniu dawki początkowej dożylnie obliczonej wg masy ciała można zastosować lek we wstrzyknięciach podskórnych wg następującego schematu: pierwszą dawkę 125 mg w postaci wstrzyknięcia podskórnego należy podać w ciągu doby od podania dawki dożylną, a następnie kontynuować leczenie podskórnie z zastosowaniem dawki 125 mg raz w tygodniu. U pacjentów, u których nie można podać leku dożylnie lub w opinii lekarza jest niekonieczne można rozpocząć leczenie od podania dawki podskórnej.</p> <p>2) dzieci do czasu ukończenia 18 roku życia:</p> <p>- dla pacjentów o masie ciała mniejszej niż 75 kg zalecana dawka to 10 mg/kg w przeliczeniu na masę ciała pacjenta w trakcie każdego podania,</p> <p>- pacjentom o masie ciała 75 kg lub większej abatacept podaje według schematu dawkowania ustalonego dla osób dorosłych, ale bez przekraczania maksymalnej dawki 1000 mg, w infuzji dożylną trwającej 30 minut w dniach 0, 14 i 28, a następnie w każdym kolejnym 28 dniu (+ 1 dzień). Nie jest zalecane podawanie leku w formie podskórnej dzieciom poniżej 18 roku życia.</p> <p>Leczenie abataceptem wymaga równoczesnego podawania metotreksatu (nie dotyczy układowej postaci MIZS z dominującymi objawami układowymi) lub innego syntetycznego LMPCh w przypadku przeciwwskazań do niego. Wyjątkowo abatacept może być podany jako monoterapia. Podanie abataceptu w monoterapii może obniżyć jego skuteczność.</p> <p>Wszyscy pacjenci kwalifikowani do programu otrzymują Kartę Ostrzegawczą dla Pacjenta.</p>
<p>Monitorowanie leczenia</p>	<p>W celu monitorowania leczenia wykonuje się zgodnie z charakterystyką produktu, ale nie rzadziej niż w wyznaczonych terminach następujące badania:</p> <p>1) u pacjentów po 90 dniach (+/- 14 dni) od podania pierwszej dawki terapii pierwszej linii należy oznaczyć:</p> <ol style="list-style-type: none"> a) morfologię krwi, b) odczyn Biernackiego (OB), c) stężenie białka C-reaktywnego (CRP), d) stężenie kreatyniny w surowicy, e) aktywność aminotransferazy asparaginianowej (AspAT); f) aktywność aminotransferazy alaninowej (A1AT) <p>oraz obliczyć wartość wskaźnika DAS 28 lub DAS lub SDAI;</p> <p>2) u pacjentów w przypadku zastosowania terapii drugiej linii abataceptem po kolejnych 90 dniach (+/- 14 dni) od podania pierwszej dawki leku drugiej linii należy oznaczyć:</p> <ol style="list-style-type: none"> a) morfologię krwi, b) odczyn Biernackiego (OB), c) stężenie białka C-reaktywnego (CRP), d) stężenie kreatyniny w surowicy, e) aktywność aminotransferazy asparaginianowej (AspAT); f) aktywność aminotransferazy alaninowej (AIAT)

	<p>oraz obliczyć wartość wskaźnika DAS 28 lub DAS w RZS;</p> <p>3) W przypadku chorych na MIZS po 180 dniach od początku terapii należy:</p> <p>a) oznaczyć:</p> <ul style="list-style-type: none"> - morfologię krwi, - odczyn Biernackiego (OB), - stężenie białka C-reaktywnego (CRP), - stężenie kreatyniny w surowicy, <p>b) dokonać:</p> <ul style="list-style-type: none"> - określenia liczby zajętych stawów, - określenia liczby stawów z ograniczeniem ich ruchomości, - oceny aktywności choroby przez lekarza na 10 cm skali VAS, - oceny ogólnego samopoczucia przez rodzica lub pacjenta na 10 cm skali VAS. <p>W przypadku kontynuowania terapii powyższe badania należy powtarzać po każdym kolejnych 180 dniach (+/- 14 dni).</p> <p>Co najmniej raz na 365 dni należy wykonać RTG klatki piersiowej.</p>
<p>Kryteria zakończenia udziału w programie</p>	<p>Pacjenci z RZS:</p> <p>a) brak osiągnięcia przez chorego umiarkowanej aktywności choroby mierzonej DAS 28 < 5,1 DAS < 3,7, SDAI < 26 po pierwszych 3 miesiącach leczenia abataceptem lub inhibitorem TNF alfa lub tocilizumabem;</p> <p>b) brak uzyskania co najmniej niskiej aktywności choroby stwierdzony po 6 miesiącach od pierwszego podania substancji czynnej leku biologicznego;</p> <p>c) utrata adekwatnej odpowiedzi na leczenie (stwierdzenie w trakcie kolejnych badań lekarskich zaostrzenia, tak że pacjent przestaje spełniać kryteria niskiej aktywności choroby);</p> <p>d) uzyskanie przez pacjenta niskiej aktywności choroby lub remisji po 6 miesiącach leczenia i utrzymywanie się ich przez okres kolejnych 12 miesięcy.</p> <p>Miernikiem uzyskania niskiej aktywności choroby jest zgodnie z kryteriami EULAR, DAS 28 mniejszy lub równy 3,2, DAS mniejszy lub równy 2,4, SDAI mniejszy lub równy 11. Miernikiem uzyskania remisji jest DAS 28 mniejszy jak 2,6, DAS < 1,6, SDAI mniejszy lub równy 3,3 lub łącznie: bolesność i obrzęk nie więcej jak 1 stawu spośród 28, stężenie CRP mniejsze lub równe jak 1 mg/dl, ocena choroby przez pacjenta na skali VAS na równo lub mniej jak 1 cm. Po tym okresie zaprzestaje się podawania pacjentowi leku biologicznego oraz wykonuje się badania zgodne z opisem programu. U pacjenta z niskim poziomem aktywności choroby lub w remisji należy utrzymać lub wdrożyć terapię innym lekiem syntetycznym modyfikującym przebieg choroby - częsteczką preferowaną jest metotreksat;</p> <p>e) wystąpienie działań niepożądanych, takich jak: reakcja alergiczna na lek, zakażenie o ciężkim przebiegu, objawy niewydolności serca, płuc, nerek, wątroby, pancytopenia i niedokrwistość aplastyczna, stwierdzenie choroby nowotworowej.</p> <p>Pacjenci z MIZS:</p> <p>1) z postacią wielostawową i skąpostawową rozszerzającą się:</p> <p>a) brak adekwatnej odpowiedzi na leczenie określanej wg kryteriów Gianiniego tj. po 3 miesiącach terapii. Adekwatna odpowiedź na leczenie to minimum 30% poprawa w 3 z 6 parametrów, z tym że w pozostałych parametrach nie może dojść do pogorszenia o 30% więcej niż w jednym parametrze. Oceniane parametry to:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ocena aktywności choroby przez lekarza na 100 mm skali VAS, - ocena przez chorego lub rodziców samopoczucia na 100 mm skali VAS, - ilość stawów z aktywnym zapaleniem, - ilość stawów z ograniczeniem ruchomości, - OB, - The Child Health Assessment Questionnaire (CHAQ) z pomiarem 8 codziennych czynności; <p>b) brak uzyskania kolejnej poprawy o 30% wg kryteriów Gianiniego każdorazowo w czasie dalszych wizyt co 3 miesiące;</p> <p>c) brak uzyskania niskiej aktywności choroby po 12 miesiącach leczenia.</p> <p>Niską aktywność choroby stwierdza się w przypadku spełnienia wszystkich niżej wymienionych kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ilość obrzękniętych stawów < 1, - ilość stawów z ograniczoną ruchomością < 1, - ocena aktywności choroby na skali VAS < 20 mm, - ocena przez chorego lub rodziców samopoczucia, skala VAS < 20mm, - CHAQ < 1, - OB < 28 oraz CRP < 10 mg/l, - brak zapalenia błony naczyniowej oka, - prawidłowy rozwój dziecka ze szczególnym uwzględnieniem wzrostu; <p>d) utrata adekwatnej odpowiedzi na leczenie tj. stwierdzenie po każdym kolejnych 6 miesiącach ponownego zaostrzenia aktywności choroby, tak że chory nie spełnia kryteriów uzyskania niskiej aktywności choroby; brak adekwatnej odpowiedzi na leczenie po 3 miesiącach zdefiniowanej powyżej po ponownym włączeniu chorego do zenia po zaostrzeniu;</p> <p>f) uzyskanie niskiej aktywności choroby i utrzymywanie się jej przez 12 miesięcy</p> <p>2) wystąpienie działań niepożądanych, takich jak:</p> <p>a) reakcja alergiczna na substancję czynną lub substancje pomocnicze,</p> <p>b) zakażenie o ciężkim przebiegu,</p> <p>c) objawy niewydolności serca, płuc, nerek, wątroby,</p> <p>d) pancytopenia i niedokrwistość aplastycznej,</p> <p>e) choroba nowotworowa.</p>

	3) wystąpienie powikłań opisanych w przypadku pacjentów z RZS. Kryteria kwalifikacji i wyłączenia z programu (kryteria zakończenia udziału w programie terapii biologicznej lub zakończenia udziału w danej linii leczenia biologicznego) określają czas leczenia w programie. Po ukończeniu przez pacjenta 18 roku życia należy zweryfikować rozpoznanie MIZS i stosować odpowiedni program dla dorosłych.
--	--

Należy nadmienić, iż treść uzgodnionego PL obejmującego finansowanie ABA we wskazaniu RZS oraz MIZS nie odbiega od treści już obecnie finansowanego PL „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)” w zakresie kryteriów kwalifikacji, monitorowania leczenia oraz zakończenia udziału w PL (za wyjątkiem MIZS - w przypadku ABA druga linia leczenia biologicznego). W ramach istniejącego PL finansowane są technologie takie jak: adalimumab, etanercept, infliksimab, golimumab oraz rytuksymab.

3. Ocena analizy klinicznej

3.1. Alternatywne technologie medyczne

3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

Tabela 7. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu RZS oraz MIZS.

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Europa	EULAR, 2013	<p>1) Zaleca się jak najwcześniejsze rozpoczęcie terapii LMPCh</p> <p>2) Leczenie syntetycznymi LMPCh należy rozpocząć niezwłocznie po rozpoznaniu RZS</p> <p>3) MTX (20-30 mg/tydzień) powinien wchodzić w skład pierwszej strategii leczenia u pacjentów z aktywnym RZS</p> <p>4) W przypadku występowania przeciwwskazań do zastosowania MTX (lub nietolerancji tego leku) należy rozważyć w ramach (pierwszej) strategii leczenia LEF oraz SSZ. Należy je stosować jako pierwsze tylko przy przeciwwskazaniu lub nietolerancji na MTX.</p> <p>5) U pacjentów, którzy nie otrzymali wcześniej leków LMPCh, niezależnie od dołączenia GKS, należy raczej zastosować syntetyczny LMPCh w monoterapii oraz leczenie skojarzone obejmujące syntetyczne LMPCh (dotyczy terapii pierwszorzędowej).</p> <p>6) GKS dołączone w niskich lub umiarkowanie wysokich dawkach do syntetycznego LMPCh w monoterapii (lub skojarzenia syntetycznych LMPCh) zapewnia korzyści we wstępnym leczeniu krótkotrwałym (do 6 miesięcy). Leki te należy stopniowo odstawiać tak szybko, jak będzie to możliwe z klinicznego punktu widzenia</p> <p>7) Jeżeli cel leczenia nie zostanie osiągnięty po zastosowaniu pierwszej strategii LMPCh:</p> <ul style="list-style-type: none"> - jeżeli występują niekorzystne czynniki prognostyczne, należy rozważyć dołączenie biologicznego LMPCh - gdy nie występują niekorzystne czynniki prognostyczne, należy rozważyć zmianę leczenia na strategię obejmującą inny syntetyczny LMPCh. <p>8) U pacjentów z niezadowolającą odpowiedzią terapeutyczną na MTX i/lub inne syntetyczne LMPCh, w połączeniu z GKS lub bez GKS, należy rozpocząć podawanie biologicznych LMPCh; aktualna praktyka polega na rozpoczęciu podawania inhibitora TNF-α (adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab), abataceptu, tocilizumabu lub rytuksymabu (pod szczególnymi okolicznościami) w zależności od decyzji klinicysty, najczęściej łącznie z MTX.</p> <p>9) Jeśli pierwsza linia leczenia biologicznego jest nieskuteczna wtedy wszystkie inne leki biologiczne mogą zostać użyte; inny inh. TNF-α lub inne leki biologiczne w tym abatacept czy tocilizumab. Anakinra nie jest zalecana ze względu na małą skuteczność.</p> <p>10) W przypadkach ciężkiego, opornego na leczenie RZS lub występowania przeciwwskazań do stosowania leków biologicznych lub wspomnianych powyżej syntetycznych leków LMPCh, można także rozważyć stosowanie następujących syntetycznych leków w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami: azatiopryna, cyklosporyna A (lub w wyjątkowych przypadkach cyklofosfamid)</p> <p>11) W przypadku nieskuteczności terapii lekami biologicznymi zaleca się stosowanie tofacitinibu.</p> <p>Algorytm leczenia:</p> <p>Faza I (postępowanie po zdiagnozowaniu RZS):</p> <ul style="list-style-type: none"> • u chorych bez przeciwwskazań do stosowania MTX podawać lek w dawkach 20–30 mg/tydzień z GKS w niskich dawkach lub bez nich • u chorych z przeciwwskazaniami do MTX lub nietolerancją MTX zastosować LEF lub SSZ, z GKS lub bez nich • w przypadku osiągnięcia celu* w okresie 3–6 miesięcy należy kontynuować leczenie, przy niepowodzeniu leczenia podczas tego okresu przejść do fazy II <p>Faza II (niepowodzenie leczenia fazy I):</p> <ul style="list-style-type: none"> • wyodrębnia się chorych z czynnikami złej prognozy lub bez • chorzy z czynnikami złej prognozy (wysokie stężenie czynnika RF/anty-CCP, bardzo duża aktywność choroby, wczesne uszkodzenie stawów) powinni być leczeni lekiem biologicznym (zwłaszcza inhibitorem TNF-α: adalimumab, etanercept, certolizumab, golimumab, infliximab) lub innym lekiem biologicznym tj. abatacept czy tocilizumab w skojarzeniu z syntetycznym LMPCh • chorzy bez czynników złej prognozy powinni mieć zastosowany drugi syntetyczny LMPCh: LEF, SSZ, MTX lub sole złota domięśniowo w monoterapii lub ewentualnie w skojarzeniu (z GKS lub bez). W przypadku niepowodzenia należy dodać lek biologiczny (w szczególności inhibitor TNF-α). Rozpocząć podawanie drugiego syntetycznego LMPCh: LEF, • w przypadku osiągnięcia celu w okresie 3–6 miesięcy należy kontynuować leczenie, przy niepowodzeniu leczenia podczas tego okresu przejść do fazy II

		<p>Faza III (niepowodzenie leczenia fazy II)</p> <ul style="list-style-type: none"> • zmiana pierwszego inhibitora TNF-α na drugi w skojarzeniu z LMPCh lub zastąpienie inhibitora TNF-α przez: abatacept, rytuksymab lub tocilizumab w skojarzeniu z syntetycznymi LMPCh lub bez w przypadku tocilizumabu (\pm DMARD) *Celem leczenia jest remisja kliniczna, a jeżeli uzyskanie remisji nie wydaje się prawdopodobne, wówczas przynajmniej niska aktywność choroby
USA	AHRQ, 2012	<p>Leki należące do biologicznych LMPCh stosowane u pacjentów z MIZS po niepowodzeniu terapią LMPCh: MTX, SSZ, które oceniano w przeglądzie systematycznym AHRQ (<i>Agency for Health Care Research and Quality</i>) to: abatacept (zatwierdzony przez FDA w MIZS), adalimumab (zatwierdzony przez FDA w MIZS), anakinra, canakinumab, etanercept (zatwierdzone przez FDA w MIZS), infliximab, immunoglobuliny dożyłne (IVIG), rilonacept, rituximab, tocilizumab (zatwierdzony przez FDA w MIZS).</p> <p>Inhibitory IL-1: anakinra, rilonacept oraz canakinumab stosowane są przede wszystkim w postaci układowej MIZS. Natomiast inhibitory IL-6 tj. tocilizumab są bardziej efektywne w leczeniu postaci układowej i mogą być używane także w leczeniu postaci wielostawowej MIZS.</p>
Wielka Brytania	NICE, 2010; 2013	<p><u>Linia leczenia RZS</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - po rozpoznaniu RZS terapia skojarzona MTX + min. jeden inny LMPCh + krótkotrwałe podawanie GKS (domięśniowo, dostawowo, doustnie) najszybciej jak to możliwe (w ciągu 3 m-cy od pojawienia się pierwszych objawów). Po uzyskaniu odpowiedzi na leczenie należy podjąć próbę redukcji dawek stosowanych leków. Długotrwałe stosowanie GKS można wziąć pod uwagę, jeżeli inne formy leczenia nie przynoszą oczekiwanych rezultatów. Po uzyskaniu zadowalającego i trwałego poziomu kontroli choroby można spróbować zmniejszyć dawkę do poziomu nadal utrzymującego ten stan. - jeżeli leczenie skojarzone min. 2 LMPCh jest niewskazane, należy zastosować monoterapię, przy czym celem powinno być jak najszybsze osiągnięcie efektywnej klinicznie dawki, a nie wybór właściwego LMPCh. <p><u>Leczenie biologiczne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - RTX w skojarzeniu z MTX jest rekomendowany u pacjentów z ciężką, aktywną postacią choroby, którzy mieli nieadekwatną odpowiedź lub nietolerancję na inne LMPCh, w tym przynajmniej 1 inh. TNF-α. Terapia RTX powinna być kontynuowana ty ko gdy jest adekwatna odpowiedź na leczenie (DAS28 \geq 1,2) lub odpowiedź utrzymuje się z kolejnymi dawkami co 6 m-cy. - ETA, ADA, IFX, ABA (w skojarzeniu z MTX) są zalecane u pacjentów z ciężką, aktywną postacią choroby, którzy mieli nieadekwatną odpowiedź lub nietolerancję na inne LMPCh, w tym przynajmniej na 1 inh. TNF-α oraz, którzy nie mogą przyjmować RTX z powodu przeciwwskazań lub działań niepożądanych - monoterapią adalimumabem oraz etanerceptem zalecana jest w przypadku pacjentów z ciężką, aktywną postacią choroby, którzy mieli nieadekwatną odpowiedź lub nietolerancję na inne LMPCh, w tym przynajmniej na 1 inh. TNF-α oraz którzy nie mogą otrzymać RTX, ponieważ mają przeciwwskazania na MTX lub działania niepożądane z powodu MTX - terapia ETA, ADA, IFX, ABA jest kontynuowana u pacjentów, którzy mieli adekwatną odpowiedź po 6 m-cach od rozpoczęcia terapii. Leczenie monitoruje się, ocena DAS28, przynajmniej co 6 m-cy - Inny lek z grupy anty-TNF może być zastosowany, jeżeli pierwszy jest nieskuteczny lub wywołuje działania niepożądane - anakinra nie jest zalecana w leczeniu RZS ze względu na bilans korzyści klinicznych oraz efektywności kosztowej. Nie stosuje się terapii polegającej na kombinacji inhibitorów TNF-α oraz preparatu anakinra w leczeniu RZS.
USA	ACR, 2013	<p>Ogólne zalecenia dotyczące pacjentów z MIZS:</p> <ul style="list-style-type: none"> - dostawowe iniekcje GKS niezależnie od stosowanej równocześnie terapii (C), W przypadku gdy stosowanie GKS powoduje kliniczną poprawę przez co najmniej 4 miesiące terapia GKS może być powtarzana (B) - kontynuowanie terapii MTX podczas inicjacji terapii inhibitorów TNF-α (etanercept lub adalimumab) jest zalecane dla pacjentów, którzy wykazali częściową odpowiedź kliniczną na MTX (B). Brak jednak zgodności co do kontynuowania lub nie terapii MTX z anty-TNF w przypadku pacjentów charakteryzujących się słabą odpowiedzią kliniczną na MTX. Stosowanie zainicjowania dodatkowych czynników terapeutycznych w leczeniu MIZS jest zorganizowana w grupy i zależy od: aktywności, prognozy czy też obecnego sposobu leczenia. Wobec tego wyróżniono kilka grup terapeutycznych dla MIZS: <p>1) zapalenie 4 lub mniej stawów – postać nielicznostawowa</p> <ul style="list-style-type: none"> Niska aktywność choroby - inicjacja leczenia – monoterapia NLPZ (B) Aktywna postać - zalecane dostawowe iniekcje GKS (z lub bez dodatkowej terapii) (C) Wysoka aktywność choroby - MTX leczenie inicjujące SSZ zalecana dla pacjentów z potwierdzoną kategorią artretyzmu zależną od zapalenia przyczepów ścięgniastych Umiarkowana/wysoka aktywność choroby o niskiej prognozie - TNF-α zalecane dla pacjentów, którzy otrzymywali wcześniej GKS dostawowe oraz terapię MTX (przez 3-mce/ 6m-cy) w maksymalnie tolerowalnej dawce (C) <p>2) zapalenie 5 lub więcej stawów – postać wielostawowa</p> <ul style="list-style-type: none"> Niska/umiarkowana aktywność - monoterapia NLPZ 1 miesiąc/2m-ce (C) Wysoka aktywność choroby – MTX przez 3-mce lub po miesięcznej kuracji NLPZ w przypadku niskiej aktywności MIZS przez 6m-cy (B) Wysoka aktywność choroby o złej prognozie lub nie/umiarkowana aktywność o złej prognozie – LEF (B) Niska, umiarkowana/wysoka aktywność choroby niezależnie od prognozy choroby – inhibitory TNF-α zalecane dla pacjentów, którzy wcześniej otrzymywali MTX lub LEF przez okres 3 m-ce (B) Drugi inhibitor TNF-α - po okresie 4 miesięcy stosowania obecnego inhibitora TNF-α w umiarkowanej lub

	<p>wysokiej aktywności choroby (C)/po okresie 3 miesięcy w przypadku wysokiej aktywności o złej prognozie (D)/ po 6-miesięcznej terapii abataceptem w umiarkowanej lub wysokiej aktywności choroby (D)</p> <p>Abatacept zalecany po terapii jednym z inhibitorów TNF-α stosowanym przez 4m-ce u pacjentów o wysokiej aktywności choroby / umiarkowanej o złej prognozie (B) lub po leczeniu więcej niż jednym inhibitorem TNF-α sekwencyjnie u pacjentów z wysoką aktywnością choroby/niską aktywnością o złej prognozie (B)</p> <p>RTX – zalecany po leczeniu inhibitorem TNF-α i abataceptem sekwencyjnie (C)</p> <p>3) Postać układowa - rekomendacje dot. włączenia dodatkowych czynników terapeutycznych jest zorganizowane w 3 grupy terapeutyczne w zależności od postaci choroby i czasu jej trwania (leczenie inicjacyjne czy też kontynuacja), zaawansowania choroby w ocenie globalnej przez lekarza – MD global (\approxMD), czy też liczby stawów dotkniętych chorobą – AJC. Wobec tego wyróżniono:</p> <p>3a) Postać układowa, z aktywnymi cechami choroby układowej oraz różnym stopniem zapalenia błony maziowej</p> <p><u>Inicjacja terapii, opcje terapeutyczne:</u></p> <p>Anakinra – pacjenci z MD \geq 5, niezależnie od AJC lub MD < 5 i AJC >0 (C)</p> <p>Układowa monoterapia GKS (p.o. lub i.v.) zalecana jest maksymalnie do 2 tyg. dla pacjentów o MD < 5 oraz AJC >4 lub dla wszystkich pacjentów z MD \geq5, niezależnie od AJC (C)</p> <p>Kontynuacja terapii GKS powyżej miesiąca u pacjentów z trwającą aktywnością choroby jest nieodpowiednia (D)</p> <p>Inicjująca monoterapia NLPZ jest zalecana dla pacjentów wcześniej nieleczonych o MD <5 niezależnie od AJC (D), choć gdy MD \geq5 oraz AJC >0 terapia ta nie jest odpowiednia (D). Kontynuacja terapii NLPZ powyżej miesiąca u pacjentów z trwającą aktywnością choroby jest niewłaściwe (D).</p> <p><u>Kontynuacja leczenia, opcje terapeutyczna:</u></p> <p>Abatacept zalecany jest tylko dla pacjentów z MD \geq5 oraz AJC >4 po sekwencyjnej próbie inhibitorem IL-1 oraz tocilizumabem (D) lub LMPCh + inhibitor IL-1 lub tocilizumab (D). W pozostałych przypadkach rozpatrując różne kombinacje MD oraz AJC jest niepoprawne, wyjątkiem są osoby, które przyjmowały wcześniej inhibitor IL-1 oraz tocilizumab sekwencyjnie (D).</p> <p>Anakinra zalecana jest po inicjacji monoterapią GKS (A) oraz NLPZ (C).</p> <p>Inhibitor kalcyneuryny zalecany jest ty ko u pacjentów z MD \geq5 oraz AJC =0 po próbie leczenia inhibitorem IL-1 oraz tocilizumabem sekwencyjnie (C). W pozostałych przypadkach odnośnie wskaźników MD oraz AJC stosowanie anakinry jest niewłaściwe (D). Wyjątkiem są pacjenci, którzy otrzymali sekwencyjnie inhibitor IL-1 oraz tocilizumab (C) lub naprzemiennie LMPCh + inhibitor IL-1/tocilizumab.</p> <p>Kanakinumab zalecany jest po monoterapii GKS (A), MTX oraz LEF (A), anakinra (B) lub tocilizumabem (C) niezależnie od MD oraz AJC. Jest także zalecany gdy MD \geq5 niezależnie od AJC, jednak wyjątkiem jest wcześniejsza monoterapia NLPZ (C).</p> <p>Monoterapia GKS zalecana jako jedna z opcji po nieudanym leczeniu monoterapią NLPZ przy MD <5 oraz AJC >0 lub MD \geq5 niezależnie od AJC (C). Uzupełniająca terapia GKS jest odpowiednia do rozważań w każdym momencie leczenia (D), szczególnie rekomendowane są dostawowe iniekcje GKS (C).</p> <p>MTX oraz LEF zalecane są dla pacjentów z MD <5 oraz AJC >0 po leczeniu monoterapią GKS (C), inhibitorem IL-1 (D) lub tocilizumabem (D). Dla pacjentów z MD \geq5 oraz ACJ >0 tylko po terapii inhibitorem IL-1 oraz tocilizumabem (C). Niewłaściwe jest leczenie tymi preparatami gdy ACJ =0 a także niezależnie od MD (D).</p> <p>Inhibitory TNF-α zalecane są u pacjentów z ACJ >4, niezależnie od MD po próbie leczenia inhibitorem IL-1 lub tocilizumabem (C). Inicjacja leczenia anty-TNF-α zalecana jest także po próbie leczenia inhibitorem IL-1 a także tocilizuambem sekwencyjnie w przypadku gdy ACJ >0 a wartość wskaźnika MD nieistotna, (C);</p> <p>Nie zaleca się stosowania anty-TNF-α gdy wskaźnik MD \geq5 oraz ACJ =0 (D) lub gdy MD <5 oraz ACJ =0 (D), wyj. Próba leczenia inhibitorem IL-1 lub/oraz tocilizumabem.</p> <p>Tocilizumab jest zalecany po leczeniu monoterapii GKS (A), MTX lub LEF (B) lub anakinra (B) niezależnie od ACJ oraz MD. Poza tym jest także rekomendowany u pacjentów z MD \geq5 niezależnie od ACJ, wyj. pacjenci leczeni wcześniej NLPZ monoterapią (C).</p> <p><u>Do leków niepewnych oraz nieodpowiednich dla kontynuacji leczenia należą:</u> skojarzenie niebiologicznych LMPCh (MTX + LEF lub inh. kalcyneuryny), riloncept (D), rytuksymab gdy ACJ =0 niezależnie od MD lub gdy MD <5 a ACJ <4 (D) a także gdy MD <5 oraz ACJ >4 lub MD \geq5 a ACJ >0 (D). Wyjątkiem dla rytuksyambu, gdzie zaleca się leczenie tym preparatem są pacjenci po próbie leczenia inh. IL-1 oraz tocilizumabem sekwencyjnie lub LMPCh +inh. IL-1 oraz tocilizuamb.</p> <p>3b) Postać układowa, bez aktywnych cech choroby układowej oraz różnym stopniem zapalenia błony maziowej (poniższe rekomendacje nie zależą od MD)</p> <p><u>Inicjacja terapii, opcje terapeutyczne:</u></p> <p>GKS podawane dostawowo zalecane gdy ACJ \leq4 (C), dla ACJ >4 są niepewną opcją terapeutyczną.</p> <p>MTX oraz LEF zalecane gdy ACJ >4 (C).</p> <p>Monoterapia NLPZ dla pacjentów z ACJ >0, którzy nie otrzymywali wcześniej innej terapii (max. 1 miesiąc) (D). Kontynuacja leczenia dłużej niż 2 miesiące u pacjentów z trwającą aktywnością choroby jest niewłaściwe (D).</p> <p><u>Kontynuacja leczenia, opcje terapeutyczna:</u></p> <p>Abatacept jest zalecany u pacjentów z ACJ >0 po leczeniu MTX lub LEF (B), anakinra (D) lub tocilizumab (D).</p> <p>Anakinra zalecana jako opcja terapeutyczna dla pacjentów z ACJ >4 po nieudanej terapii dostawowych iniekcji NLPZ (B) lub też z ACJ >0 następująco po leczeniu MTX lub LEF (D).</p> <p>Kanakinumab u pacjentów z ACJ >4 ale tylko po próbie leczenia LMPCh + anakinra lub tocilizumab (B)/</p>
--	---


		<p>LMPCH + TNF-α (B) lub abatacept (C). MTX lub LEF zalecana gdy ACJ >0 po podaniu dostawowych iniekcji (C), NLPZ (C) lub inh. IL-1 (D) lub tocilizumab (D). TNF-α zalecany gdy ACJ >0 po leczeniu MTX lub LEF (C) anakinra (D) lub tocilizumab (D). Tocilizumab zalecany u pacjentów z ACJ >0 po leczeniu anakinra (B) lub MTX lub LEF (B). Do leków niepewnych oraz nieodpowiednich dla kontynuacji leczenia należą: MTX lub LEF, rilonacept, rytuksymab (wyj. Pacjenci otrzymujący wcześniej inh. IL-1 oraz ocilizumab sekwencyjnie, a także LMPCh w skojarzeniu z inh. IL-1 oraz tocilizumab).</p> <p>3c) Postać układowa z cechami dotyczącymi MAS Inicjacja terapii, opcje terapeutyczne: Anakinra (C), inh bitor kalcyneuryny (C), układowa monoterapia GKS (p.o. lub i.v.) (C), Kontynuacja monoterapii GKS \geq 2 tyg. z trwającymi cechami choroby dot. MAS jest niewłaściwa (D). Do leków niepewnych oraz nieodpowiednich dla kontynuacji leczenia należą: abatacept (D), kanakinumab (wyjątkiem są pacjenci z MD < 5, którzy wcześniej nie otrzymali innej terapii, D), MTX oraz LEF (D), rytuksymab (D), inh bityry TNF-α oraz dożylnie immunoglobuliny (wyjątkiem są pacjenci, którzy mieli próby leczenia inh bitorem kalcyneuryny w skojarzeniu z anakinrą, D).</p> <p>4 kategorie poziomu dowodów: A – RCT; B – nierandomizowane badanie, w tym retrospektywne kohortowe; C – niekontrolowane badania, w tym serie przypadków; D – opinia eksperta.</p>
Polska	<p>Zespół Ekspertów ds. Reumatologii Dziecięcej przy Konsultancie Krajowym w Dziedzinie Reumatologii, dot. teapii biologicznej w leczeniu MIZS (Rutkowska-Sak 2009); Stanowisko Zespołu Ekspertów przy Konsultancie Krajowym w Dziedzinie Reumatologii – aktualizacje dotyczące postaci MIZS o początku uogólnionym (Żuber 2013)</p>	<p>Leczenie farmakologiczne rozpoczyna się natychmiast po rozpoznaniu, do tego czasu stosuje się leczenie objawowe NLPZ. Strategia leczenia zależy od początku i przebiegu choroby, powinna zainicjować i utrzymać remisję choroby. W aktualnej praktyce po rozpoznaniu wykorzystywane są LMPCh m.in. MTX, CsA, SSZ, chlorochina, azatiopryna. W niektórych przypadkach stosuje się dożylnie wlewy immunoglobulin, zwłaszcza w postaci układowej.</p> <p>Terapia biologiczna wprowadzana u chorych z dużą aktywnością choroby po nieskuteczności tradycyjnej terapii, którą ocenia się po zastosowaniu terapii skojarzonej co najmniej 2 tradycyjnymi LMPCh, w tym MTX w dawce 10–20 mg/m² p.c. raz w tygodniu (maks. 25 mg/tydzień) przez co najmniej 3 miesiące. Odstąpić można od leczenia MTX w przypadku nietolerancji leku lub przeciwwskazań do jego podawania. W Polsce do leczenia MIZS zarejestrowane są dwa leki biologiczne anty-TNF: etanercept oraz adalimumab w monoterapii lub dołączone do dotychczas podawanych LMPCh. Najlepsze wyniki uzyskano u dzieci z wielostawową postacią choroby w przypadku leczenia etanerceptem. Obserwowano dobrą skuteczność leczenia adalimumabem w MIZS powikłanych zapaleniem błony naczyniowej oka, nawet przy braku odpowiedzi na wcześniej stosowaną inną terapię inhibitorami TNF-α.</p> <p>Kryteria wykluczające leczenie biologiczne u dzieci i młodzieży z MIZS należą:</p> <ul style="list-style-type: none"> • stwierdzenie ciąży, okres karmienia; • nadwrażliwość na substancję czynną lub pomocniczą; • niewydolność serca (powyżej II klasy NYHA); • przebyte infekcje, takie jak: zapalenie wątroby, płuc, śródmiąższowe zapalenie nerek w ciągu ostatnich 3 miesięcy; • przebyte zakażenia oportunistyczne w ciągu ostatnich 2 m-cy (np. półpasiec), aktywne infekcje CMV, <i>P. carinii</i>, opornych na leki atypowych zapaleń płuc, zak. gruźlicze; • udokumentowana infekcja HIV; • nasilenie się objawów niewydolności serca, płuc, nerek, wątroby w trakcie leczenia; • stwierdzone schorzenia układu nerwowego, a zwłaszcza stwardnienie rozsiane; • wystąpienie pancytopenii i anemii aplastycznej; • stwierdzone stany przedrakowe, choroby nowotworowe, także wyleczone w ciągu ostatnich 5 lat; • źle kontrolowane nadciśnienie tętnicze. <p>Aktualizacje dot. postaci uogólnionej MIZS z 2013 r. wymieniają podstawowe zasady leczenia, do których należą:</p> <ul style="list-style-type: none"> - leczenie rozpoczęte jak najwcześniej po rozpoznaniu; - zależne od typu początku choroby, przebiegu klinicznego, obecności czynników złej prognozy oraz aktywności choroby; - modyfikowalne (w zależności od odpowiedzi na terapię); - kompleksowe, uwzględniające rehabilitację, opiekę psychologiczną. <p>W zależności od dominujących objawów obrano 2 strategię leczenia postaci uogólnionej:</p> <p>1) postać z dominującymi objawami narządowymi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • MTX nie znajduje zastosowania w leczeniu początkowym • NLPZ w czasie ustalania rozpoznania (< 1 miesiąc przy utrzymujących gorączkach) • GKS p.o. i.v. - lek I rzutu w przypadku wystąpienia stanów gorączkowych z dużą aktywnością choroby (np. prednizon maks. 2 mg/kg m.c.), zmniejszane miejscowo do dawki podtrzymującej - 0,1-0,5 mg/kg m.c. na dobę (lub dawki równoważne innych GKS) • GKS i.v. (pulsy steroidowe), np. metyloprednizolon w dawce 10-30 mg/kg m.c. na dobę, z następczym leczeniem GKS p.o. • inhibitory IL-1 (anakinra jest zarejestrowana w UE jedynie w RZS) oraz IL-6 (TOC posiada rejestracje EMA, FDA dla postaci układowej MIZS) gdy obecne czynniki złego rokowania • TOC gdy objawy utrzymują się po 6 tyg. stosowania pełnych dawek GKS lub gdy ponownie wystąpiła gorączka oraz utrzymują się układowe objawy wysokiej aktywności choroby (VAS > 7) • IVIG • CsA, talidomid (doniesienia w piśmiennictwie), przeszczep komórek szpiku – przypadki oporne <p>2) postać z dominującymi objawami stawowymi – zalecane jest postępowanie tj. w postaci wielo- lub skąpostawowej w zależności od liczby zajętych stawów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • NLPZ (niska aktywność choroby i dobre rokowanie), równocześnie GKS dostawowo (< 1 miesiąc gdy utrzymują się objawy aktywnej choroby)

		<ul style="list-style-type: none"> • MTX – bezwzględnie podawany nie później niż 6 tyg. od początku choroby • Inh. TNF-α w skojarzeniu (po 3 m-cach terapii MTX gdy aktywność choroby nadal jest wysoka lub umiarkowana) • TOC zalecany w przypadku wysokiej aktywności choroby utrzymującej się ponad 6 m-cy, co najmniej 5 stawów aktywnych zapalnie (lub co najmniej 2 stawy + gorączka) oraz brak wystarczającej odpowiedzi na GKS i NLPZ • Abatacept – u chorych po nieskutecznym leczeniu inh. TNF-α, u których podanie inh.kalcyneuryny nie jest rekomendowane 																														
Polska	Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów W: Reumatologia wieku rozwojowego (Rutkowska-Sak 2012)	<p>Tabela poniżej przedstawia strategię terapeutyczne dla poszczególnych postaci MIZS aktualne od roku 2012 uwzględniające stanowisko EULAR, ACR, dodatkowo uzgodnione z członkami Sekcji Pediatrycznej Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego.</p> <p>Tabela 7 Leczenie MIZS.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="3">Strategie terapeutyczne w MIZS</th> </tr> <tr> <th>Podtyp</th> <th>Leki I rzutu</th> <th>Ciężki lub nawrotowy przebieg</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>skąpostawowa przetrwała forma</td> <td>IAS +/- NLPZ, można powtarzać IAS 4 razy w roku</td> <td>MTX, możliwa konieczność anti-TNF przy czynnikach złej prognozy</td> </tr> <tr> <td>rozszerzająca się wielostawowa</td> <td>MTX, +/- IAS, +/- NLPZ</td> <td>możliwa konieczność zastosowania innego LMPCh (SSZ, CsA, AZT), +/- IAS, +/- prednizon, anti-IL-6, anti-TNF</td> </tr> <tr> <td>układowa z dominującymi objawami stawowymi</td> <td>postępowanie jak w postaci wielo- lub skąpostawowej w zależności od liczby zajętych stawów</td> <td></td> </tr> <tr> <td>układowa z dominującymi objawami narządowymi</td> <td>anti-IL-1*, anti-IL-6, MTX, prednizon, IVIG, CsA</td> <td>CsA, talidomid*, przeszczep komórek macierzystych szpiku</td> </tr> <tr> <td>Z towarzyszącym enthesitis</td> <td>IAS i NLPZ</td> <td>MTX lub SSZ, możliwa konieczność anti-TNF</td> </tr> <tr> <td>łuszczykowe zapalenie stawów</td> <td>MTX, NLPZ, IAS</td> <td>anti-TNF-α</td> </tr> <tr> <td>wszystkie</td> <td>chlorochina lub hydroksychlorochina (możliwość zastosowania w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>wszystkie</td> <td>przeszczep komórek macierzystych szpiku w każdej postaci przy braku skuteczności skojarzonego leczenia, w sytuacji zagrożenia życia</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>w przypadku obecności czynników złej prognozy należy rozważyć intensyfikację leczenia we wczesnym okresie choroby</p> <p>*lek niezarejestrowany w Polsce, IAS – iniekcje dostawowe steroidów, CsA – cyklosporyna 2,5 – 5 mg/kg m.c. w 2 dawkach dobowych, SSZ – 30 mg/kg m.c. w 2 dawkach dobowych, MTX 15-20 mg/m² p.c. p.o. lub s.c. 1 raz w tygodniu, chlorochina (Arechin) 6 mg/kg m.c. 1 raz na dobę.</p> <p>Pomimo leczenia ogólnego i miejscowego GKS w przypadku nawracających wysięków w stawach wykonuje się niekiedy synowektomię. Niezbędnym elementem leczenia jest fizjoterapia. Leczenie operacyjne czasami staje się konieczne przy stałym postępie choroby.</p>	Strategie terapeutyczne w MIZS			Podtyp	Leki I rzutu	Ciężki lub nawrotowy przebieg	skąpostawowa przetrwała forma	IAS +/- NLPZ, można powtarzać IAS 4 razy w roku	MTX, możliwa konieczność anti-TNF przy czynnikach złej prognozy	rozszerzająca się wielostawowa	MTX, +/- IAS, +/- NLPZ	możliwa konieczność zastosowania innego LMPCh (SSZ, CsA, AZT), +/- IAS, +/- prednizon, anti-IL-6, anti-TNF	układowa z dominującymi objawami stawowymi	postępowanie jak w postaci wielo- lub skąpostawowej w zależności od liczby zajętych stawów		układowa z dominującymi objawami narządowymi	anti-IL-1*, anti-IL-6, MTX, prednizon, IVIG, CsA	CsA, talidomid*, przeszczep komórek macierzystych szpiku	Z towarzyszącym enthesitis	IAS i NLPZ	MTX lub SSZ, możliwa konieczność anti-TNF	łuszczykowe zapalenie stawów	MTX, NLPZ, IAS	anti-TNF- α	wszystkie	chlorochina lub hydroksychlorochina (możliwość zastosowania w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym)		wszystkie	przeszczep komórek macierzystych szpiku w każdej postaci przy braku skuteczności skojarzonego leczenia, w sytuacji zagrożenia życia	
Strategie terapeutyczne w MIZS																																
Podtyp	Leki I rzutu	Ciężki lub nawrotowy przebieg																														
skąpostawowa przetrwała forma	IAS +/- NLPZ, można powtarzać IAS 4 razy w roku	MTX, możliwa konieczność anti-TNF przy czynnikach złej prognozy																														
rozszerzająca się wielostawowa	MTX, +/- IAS, +/- NLPZ	możliwa konieczność zastosowania innego LMPCh (SSZ, CsA, AZT), +/- IAS, +/- prednizon, anti-IL-6, anti-TNF																														
układowa z dominującymi objawami stawowymi	postępowanie jak w postaci wielo- lub skąpostawowej w zależności od liczby zajętych stawów																															
układowa z dominującymi objawami narządowymi	anti-IL-1*, anti-IL-6, MTX, prednizon, IVIG, CsA	CsA, talidomid*, przeszczep komórek macierzystych szpiku																														
Z towarzyszącym enthesitis	IAS i NLPZ	MTX lub SSZ, możliwa konieczność anti-TNF																														
łuszczykowe zapalenie stawów	MTX, NLPZ, IAS	anti-TNF- α																														
wszystkie	chlorochina lub hydroksychlorochina (możliwość zastosowania w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym)																															
wszystkie	przeszczep komórek macierzystych szpiku w każdej postaci przy braku skuteczności skojarzonego leczenia, w sytuacji zagrożenia życia																															
Szkocja	SIGN, 2011	<p>W celu leczenia wczesnego RZS zaleca się jak najwcześniej rozpoczęcie podawania LMPCh, lekiem z wyboru jest MTX oraz SSZ. Strategię kombinacji LMPCh należy rozważyć u pacjentów z nieadekwatną odpowiedzią na monoterapię tymi lekami. Do biologicznych leków zarejestrowanych należą: inhibitory TNF-α (adalimumab, certolizumab, etanercept oraz infliksimab), anakinra, tocilizumab, abatacept oraz rituksimab. Nie zaleca się stosowania inhibitorów TNF-α w ciężkim, aktywnym oraz postępującym RZS u dorosłych wcześniej nieleczonych MTX lub innymi LMPCh.</p>																														
Polska	Głuszko, 2012	<ul style="list-style-type: none"> - MTX w dawce 20–30 mg, zależnej od skuteczności i tolerancji, powinien być lekiem pierwszego wyboru u pacjentów z aktywnym RZS. MTX jest uważany za lek podstawowy w leczeniu RZS, zarówno ze względu na jego skuteczność w monoterapii, jak i zdolność do zwiększania skuteczności biologicznych LMPCh stosowanych w leczeniu skojarzonym, a także z uwagi na korzystny profil bezpieczeństwa w długim okresie - Jeżeli wystąpią przeciwwskazania do stosowania MTX, jego nieskuteczność lub nietolerancja, jako LMPCh pierwszego wyboru należy rozważyć leflunomid, sulfasalazynę lub sole złota w postaci wstrzyknień domięśniowych. Leki przeciwmalaryczne mogą mieć pewną wartość u pacjentów z bardzo niewielkim nasileniem choroby, jak również u osób, u których występują przeciwwskazania do stosowania innych LMPCh. - U chorych dotychczas nieleczonych LMPCh, niezależnie od stosowania GKS, można preferować monoterapię syntetycznym LMPCh, a nie terapię skojarzoną tymi lekami. - Jeśli cel leczenia nie został osiągnięty po zastosowaniu pierwszego LMPCh, a u pacjenta występują czynniki złej prognozy (wysokie miana autoprzeciwciał RF i/lub ACPA, duża aktywność choroby, wczesne nadżerki stawowe), należy rozważyć dodanie biologicznego LMPCh, jeśli te czynnik nie występują – zmianę dotychczas stosowanego syntetycznego LMPCh na inny lek z tej grupy. Można zastosować w skojarzeniu 2 (lub więcej) syntetyczne LMPCh. - U chorych, u których odpowiedź na leczenie MTX i/lub innymi syntetycznymi LMPCh w połączeniu z GKS albo bez GKS jest niedostateczna, powinno się rozpocząć leczenie biologicznym LMPCh. Aby zwiększyć skuteczność, inhibitor TNF-α powinien być stosowany w skojarzeniu z MTX lub innym LMPCh, jeśli MTX jest przeciwwskazany. Adalimumab, etanercept i tocilizumab mogą być wyjątkowo stosowane w monoterapii. - Chorzy na RZS, którzy nie zareagowali na leczenie pierwszym inhibitorem TNF-α, powinni otrzymać inny inhibitor TNF-α lub abatacept, lub rytuksymab, lub tocilizumab (na podstawie rekomendacji ACR i EULAR - 2010) 																														

Kanada	CRA, 2011	<p>Celem leczenia jest uzyskanie remisji lub gdy jest to nie możliwe minimalnej aktywności choroby. U pacjentów z aktywnym RZS należy monitorować aktywność choroby co 1-3 m-ce. Terapię tradycyjnymi i biologicznymi LMPCh należy dostosować co 3-6 miesięcy, do momentu gdy nie osiągnię się celu terapeutycznego.</p> <p>GKS: Mogą zostać dołączone do terapii LMPCh jako część leczenia początkowego RZS (I) lub jako terapia pomostowa, w trakcie oczekiwania na efekt leczenia LMPCh. Powinny być stosowane w najmniejszych możliwych dawkach i jak najkrócej (IV).</p> <p>LMPCh: - Leczenie należy rozpocząć od MTX, który jest lekiem pierwszego wyboru ze względu na jego skuteczność i bezpieczeństwo (w przypadku braku przeciwwskazań) (IA). - Dawki MTX dobrane indywidualnie dla pacjenta (IV), początkowo doustnie oraz pozajelitowo zwiększając szybko dawkę do maks. 25 mg/tydz - Rozpoczęcie leczenia skojarzonego należy rozważyć zwłaszcza u pacjentów z niekorzystnymi czynnikami prognostycznymi, chorobą o umiarkowanej i ciężkiej aktywności oraz u pacjentów, u których choroba niedawno się rozpoczęła. Leczenie skojarzone powinno się rozważyć u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na monoterapię (I). - MTX powinien być lekiem podstawowym w leczeniu skojarzonym (gdy brak przeciwwskazań). Leczenie skojarzone bez MTX można rozważyć w indywidualnych przypadkach (I). - terapia skojarzona z MTX oraz z LEF należy stosować ostrożnie z powodu większej toksyczności (I)</p> <p>Leki biologiczne: - Terapia lekami biologicznymi jest rozważana u pacjentów, u których nie uzyskano wystarczającej odpowiedzi (umiarkowana/wysoka aktywność choroby) na leczenie co najmniej 2 LMPCh (w tym MTX, jeśli brak przeciwwskazań) w monoterapii lub leczeniu skojarzonym, po 3 miesiącach leczenia dawką docelową (IV). - Skojarzenie z MTX jest zalecane dla poprawy skuteczności leczenia (I). - Inhibitory TNF-α mogą być opcją terapeutyczną, w przypadku niewystarczającej odpowiedzi na LMPCh (I) w monoterapii lub u pacjentów wcześniej nieleczonych LMPCh. W wyjątkowych okolicznościach, można włączyć pacjentów z przeciwwskazaniami do terapii LMPCh lub wysoką aktywnością choroby oraz niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi (I). - Abatacept, tocilizumab i rytuksymab są zalecane u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na LMPCh (co najmniej 2) lub na terapię inh bitorem TNF-α (I). - U pacjentów, u których zawiodło leczenie za pomocą 1 inhibitora TNF-α ze względu na brak skuteczności lub toksyczność zalecane są następujące opcje terapeutyczne: zmiana na inny inhibitor TNF-α (I,II), zmiana na inny lek biologiczny o innym mechanizmie działania (ABA, RTX, TOC) dodanie MTX (lub innego LMPCh), jeśli inhibitor TNF-α był stosowany w monoterapii. - U pacjentów, u których zawiodło leczenie za pomocą 2 inhibitorów TNF-α zalecana jest zmiana na inny lek biologiczny o innym mechanizmie działania (ABA, RTX, TOC) (II/IV). - W przypadku niepowodzenia terapii abataceptem, rytuksymabem lub tocilizumabem można rozważyć następujące możliwości: zmiana na inny lek biologiczny wcześniej niestosowany, dodanie lub zmiana tradycyjnego LMPCh wcześniej niestosowany lub zarejestrowanie pacjenta do badania klinicznego z nowym środkiem leczniczym (IV).</p>
USA	ACR, 2012	<p><u>Wczesne RZS (< 6 m-cy):</u> – LMPCh monoterapia – niska i umiarkowana aktywność choroby lub wysoka bez obecności złych czynników rokowniczych, 3 m-ce – dodatek innego LMPCh - terapia skojarzona (2 lub 3 preparaty) – umiarkowana lub wysoka aktywność choroby po 3 m-cach monoterapii MTX lub terpii skojarzonej, – inh bitory TNF-α (z lub bez MTX) – wysoka aktywność choroby i złe czynniki rokownicze, zaś infliksimab może być stosowany jedynie w leczeniu skojarzonym.</p> <p><u>Ustalone RZS (\geq 6 m-cy lub spełnia kryteria ACR z 1987 roku):</u> LMPCh – dodanie do monoterapii LMPCh: MTX, hydrochlorochinę lub LEF – jeśli po 3 miesiącach leczenia LMPCh w monoterapii (u pacjentów ze złymi czynnikami prognostycznymi) następuje pogorszenie z niskiej do umiarkowanej/wysokiej aktywności choroby – dodanie kolejnego lub zmiana na inny LMPCh (nie MTX: hydrochlorochina, leflunomid, mino cyklina, SSZ) – jeśli po 3 miesiącach leczenia za pomocą MTX lub leczenia skojarzonego MTX/LMPCh choroba wciąż ma umiarkowaną lub wysoką aktywność</p> <p>Leki biologiczne – dodanie lub zamiana na inhibitor TNF-α, abatacept lub rytuksymab – u pacjentów z umiarkowaną lub wysoką aktywnością choroby po 3 miesiącach leczenia MTX w monoterapii lub leczenia skojarzonego LMPCh – dodanie lub zamiana na inhibitor TNF-α – jeśli po 3 miesiącach intensywnego leczenia skojarzonego LMPCh lub po drugim LMPCh u pacjenta nadal występuje umiarkowana lub wysoka aktywność choroby (C)</p> <p>W wytycznych opisano również warunki zmiany leczenia biologicznego z powodu braku/ utraty korzyści z leczenia (zalecana jest zmiana na inny inhibitor TNF-α lub na biologiczny preparat nie-TNF; B, C) oraz zdarzeń niepożądanych (zalecana jest zmiana na biologiczny preparat nie-TNF; C). Jeśli po 6 m-cach leczenia preparatem nie-TNF pacjent dalej wykazuje wysoką aktywność choroby należy zamienić na inny prep. nie-TNF lub inny anti –TNF (B, C).</p>
UK	NHS, 2013	<p><u>Standardowa terapia:</u> syntetyczne LMPCh (sole złota domięśniowo, hydroksychloroquine, SSZ, penicylamina, azatiopryna, MTX lub LEF. Jednym z syntetycznych LMPCh powinien być MTX. W przypadku braku odpowiedzi lub nietolerancja na przynajmniej 2 standardowe LMPCh (w tym MTX) trwająca przez przynajmniej 6 m-cy wprowadza się leczenie biologiczne.</p> <p><u>Leczenie biologiczne:</u> I linia leczenia – jeśli pacjent może przyjąć lek podskórnie (s.c) - to podawany adalimumab (40mg co dwa</p>

		<p>tyg.) lub etanercept (50mg/tydz. lub 25mg 2 razy w tyg). Dożylnie podawany jest infliksimab (3mg/kg) w 0, 2 i 6 tygodniu, następnie co 8 tygodni. Należy zapewnić jednoczesne podanie LMPCh – preferowany MTX, raz w tyg. Po uzyskaniu kompletnej odpowiedzi na leczenie po 3 miesiącach należy kontynuować leczenie (monitorowanie co 3 m-ce w pierwszym roku, następnie co 6 m-cy w kolejnych), po 12 m-cach można spróbować zmniejszyć dawkę lub częstotliwość podań. Jednak przy częściowej lub braku odpowiedzi zaleca się zmianę na alternatywny lek biologiczny.</p> <p>II linia leczenia – zmiana z etanerceptu na adalimumab lub odwrotnie. Gdy brak odpowiedzi lub częściowa odpowiedź na infliksimab rozważa się przejście na podanie podskórne etanerceptu. Brak racjonalnych podstaw do zmiany infliksimabu na adalimumab i vice versa.</p> <p>III linia leczenia - rytuksimab 1 g <i>i.v.</i> - 2 dawki w odstępie dwutygodniowym, plus cotygodniowe przyjmowanie MTX. Jeśli po 6 m-cach obserwuje się adekwatną odpowiedź, czyli wskaźnik DAS28 zmalał o > 1,2 po 6 można kontynuować leczenie RTX.</p> <p>IV linia leczenia - infliksimab w zwiększonych dawkach (mg / kg) lub częstotliwości lub wszystkie inne leki biologiczne</p>
Australia	NHMRC, 2009	<p>Wczesne RZS: Terapia standardowa: paracetamol (B), NLPZ/ inhibitory COX-2 inhibitors (A) oraz LMPCh: (A)</p> <ul style="list-style-type: none"> • MTX jeden raz w tygodniu – lek pierwszego wyboru (gdy brak przeciwwskazań), pojedynczo lub w skojarzeniu • 2–3 m-cy by uzyskać odpowiedź • GKS (doustnie: A; dostawowo: B) <p>Terapia zaawansowana: LEF, cyklosporyna, leki biologiczne: etanercept, adalimumab, infliksimab oraz anakinra i rytuksymab.</p>

Tabela 8. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu RZS oraz MIZS w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
<p>Prof. Witold Tlustochowicz konsultant krajowy w dziedzinie reumatologii</p> 	<p>I linia leczenia LMPCh: MTX do 15 mg/tydz – 50%, MTX do 20 mg/tydz – 30%, MTX 25-30 mg/tydz. do 15% oraz LEF 5%</p> <p>II linia leczenia leczenie biologiczne po niepowodzeniu terapii/nietolerancji LMPCh – anty TNF-α 95% oraz TOC 5%</p> <p>III linia leczenia anty TNF-α 70% TOC 15% RTX 15%</p> <p>kolejne linie RTX 100%</p>	Rytuksymab	<p>I linia – MTX II linia – LEF III linia – prawdopodobnie TOC (wg danych angielskich). Najdroższą formą leczenia w Europie jest RTX (wg EULAR)</p>	<p>„I linia – MTX w optymalnej dawce – skuteczność 60-70% II linia – LEF, skuteczność do 20% III linia – wszystkie leki biologiczne są podobnie skuteczne, w monoterapii 20%, w połączeniu z MTX 40% Dalsze linie – wszystkie leki biologiczne są podobnie skuteczne”</p>	<p>I linia leczenia - MTX - 30 mg/tydz jeśli istnieje taka potrzeba i jest tolerowany. -jedynie w przypadku przeciwwskazań do MTX można rozważyć zastosowanie innych LMPCh tj. LEF - 20 mg/dz lub SSZ - 3,0 – 4,0 /dz w zależności od skuteczności i tolerancji. II linia leczenia leczenie skojarzone pełną dawką MTX z LMPCh, preferowane jest połączenie MTX z SSZ i lekiem przeciwmalarycznym. Dopuszczalne jest też leczenie LEF w monoterapii. W wybranych przypadkach możliwe jest dołączenie do MTX leku biologicznego. III linia leczenia pełna dawka MTX (zwana w rekomendacjach optymalną), ewentualnie LEF lub SSZ (jeśli MTX jest przeciwwskazany) + lek biologiczny – anty TNF-α, tocilizumabu lub abataceptu. W wyjątkowych przypadkach można rozważyć RTX.</p>

					IV i kolejne linie leczenia Optymalna dawka MTX + dodatek kolejnego leku biologicznego niestosowanego wcześniej. Dopuszczalne jest zastosowanie drugiego anty TNF- α , jednak można zastosować maksymalnie tylko dwa anty TNF- α .
	<p>Leki z grupy klasycznych LMPCh stosuje się we wnioskowanym wskazaniu jako leki I rzutu: MTX (95%), SSZ (3%), LEF (2%). Po niepowodzeniu tej terapii lub nietolerancji stosuje się I linię leczenia biologicznego: IFX, ETA, ADA, CER, TOC</p> <p>Do drugiej II linii leczenia należą te same leki dobrane indywidualnie dla pacjenta, poza tym stosowanym w I linii. W kolejnych liniach leczenia biologicznego stosowane są: TOC oraz RTX.</p> <p>Po niepowodzeniu leczeniem RTX brak jest możliwości kontynuowania leczenia biologicznego.</p>	„Wnioskowana technologia może zastąpić leki biologiczne stosowane we wszystkich liniach leczenia i poszerzyć możliwości terapeutyczne pacjenta”.	Najtańszym lekiem I rzutu jest MTX – klasyczny LMPCh, Natomiast najtańsze leki biologiczne to: Infliksimab - I linia; Certolizumab - II linia; Rituximab - III linia.	MTX wykazuje skuteczność u około 80% chorych, w tym u około 20% chorych należy stosować terapię skojarzoną z innymi klasycznymi. LMPCh, Natomiast u ok. 10-15% chorych należy stosować leki biologiczne (w połączeniu z MTX gdy jest to możliwe). „Wśród leków biologicznych stosowanych w monoterapii najskuteczniejszy jest TOC, zaś w terapii skojarzonej z MTX w pierwszych liniach leczenia najmniej skuteczny przy dłuższym stosowaniu jest iIFX. Pozostałe leki biologiczne mają porównywalną skuteczność”.	<p>W Polsce leczeniem z wyboru po rozpoznaniu RZS jest MTX w monoterapii lub w terapii skojarzonej (z MTX, SSZ, hydroksychlorochiną). W przypadku istnienia przeciwwskazań podawany jest LEF lub SSZ w monoterapii lub także w terapii skojarzonej.</p> <p>W II linii leczenia RZS u części chorych z małą aktywnością choroby można zastosować terapię skojarzoną MTX z innymi LMPCh (jeżeli taka nie była zastosowana w pierwszym etapie leczenia) lub u chorych, u których po 6 miesiącach stosowania każdego z 2 leków klasycznych LMPCh nie osiągnięto remisji stosuje się leki biologiczne.</p> <p>W Polsce do leków biologicznych należą inh. TNF-α lub TOC, Po nieskutecznym leczeniu I linią leczenia biologicznego można zastosować inny lek biologiczny anty TNF-α (jeżeli był zastosowany w I linii) lub TOC (jeżeli nie był zastosowany w I linii). W III linii leczenia biologicznego można zastosować RTX lub TOC (jeżeli nie był stosowany w poprzednich liniach leczenia). Aktualnie w Polsce po leczeniu RTX nie można zastosować już żadnego leku biologicznego.</p>
Dr hab. n. med. Sławomir Jeka konsultant wojewódzki w dziedzinie reumatologii	<p>I linia <u>RZS:</u> LMPCh (MTX), ADA, CER, ETA, IFX, TOC <u>MIZS:</u> LMPCh (MTX), ADA, ETA</p> <p>II linia <u>RZS:</u> ADA, CER, ETA, IFX, TOC oraz RTX <u>MIZS:</u> ADA oraz ETA</p> <p>III linia <u>RZS:</u> TOC, RTX</p>	Inne stosowane leki biologiczne: ADA, ETA, IFX, RTX, TOC, CER. ABA ma inny mechanizm działania co, powoduje że inne obecnie stosowane leki biologiczne mogą być alternatywą.	Najtańszy jest MTX stosowany w I linii leczenia.	Nie da się jednoznacznie określić najskuteczniejszej technologii gdyż odpowiedź kliniczna jest różna u każdego pacjenta. Leki biologiczne obecnie stosowane w ramach programów lekowych RZS oraz MIZS mają porównywalną	Według zaleceń EULAR 2013 leki biologiczne powinny być zastosowane u chorych z brakiem odpowiedzi na MTX i/lub na inną strategię terapeutyczną z zastosowaniem konwencjonalnych LMPCh w monoterapii albo w skojarzeniu z GKS. Do leków biologicznych należą: inh. TNF- α , ABA, TOC i w niektórych przypadkach

	MIZS: ADA, ETA Kolejne linie leczenia RZS: TOC MIZS: ADA, ETA			skuteczność.	RTX (w skojarzeniu z MTX). Obecnie w Polsce leczenie biologiczne pacjentów z RZS oraz MIZS realizowane jest w ramach dwóch programów lekowych, zgodnie z którymi wyróżnia się następujące linie leczenia: I linia – MTX lub inh. TNF- α II linia – ADA, CER, ETA, IFX, TOC, RTX kolejne linie – TOC oraz RTX
Prof. dr hab. n. med. Stanisław Sierakowski konsultant wojewódzki w dziedzinie reumatologii	I linia – LMPCh tj. MTX ok. 75% SSZ ok. 10% Lef ok 10% oraz inne: cyklosporyna – arachina, imunan ok. 5% stosowane w monoterapii lub kojarzone są wzajemnie 2-3 leki tej grupy, dodatkowo z GKS. II linia – leczenie biologiczne: inhibitory TNF- α oraz tTOC (0,2%) po niepowodzeniu terapii lub nietolerancji na klasyczne LMPCh. III linia – RTX ok. 0,2% Kolejne linie leczenia w Polsce nie są dostępne.	ABA może stanowić uzupełnienie terapii II oraz III linii, jednak jej nie zastąpi, ponieważ działanie leku jest odrębne w porównaniu do dotychczas stosowanych technologii. ABA posiada unikalny mechanizm działania, to jedyny lek działający na zasadzie hamowania czynnika kostymulującego CTI4A.	Obecnie najtańszą terapią z rozróżnieniem na linie lecznicze jest: I linia – LMPCh II linia – inhibitory TNF- α w tym IFX III linia - RTX	Do najskuteczniejszej technologii w danym wskazaniu z rozróżnieniem na linie lecznicze należą: I linia – MTX + GKS II linia – inh bitory TNF- α + MTX III linia – inhibitory CD20 + MTX	Do aktualnego standardu zaliczane są: 1) procedury diagnostyczne – OB., CRP, anty-CCp, morfologia krwi, GOT, GPT, kreatynina, mocznik 2) badanie RTG, USG, MRI zajętych stawów 3) leczenie farmakologiczne: I linia – LMPCh II linia – GKS, NLPZ III linia – leki biologiczne: inh. TNF- α , inh. II-6, anty-CD20 oraz inh. II-1. 4) inne procedury: rehabilitacja, podstawy operacyjne oraz zaopatrzenie ortopedyczne
Prof. dr hab. n. med. Maria Majdan konsultant wojewódzki w dziedzinie reumatologii	Obecnie stosowane w Polsce są: I linia - LMPCh: MTX (70%), LEF (20%), SSZ (10%) oraz chlorochina (40%) II linia – leczenie biologiczne po niepowodzeniu terapii/nietolerancji LMPCh: z grupy inh. TNF- α (70% leczonych biologicznie) oraz TOC (10 – 20%) III linia – TOC (10%), RTX (50%). Kolejne linie leczenia w Polsce nie są dostępne.	„Wnioskowana technologia powinna być uzupełnieniem arsenału lekarskiego do leczenia biologicznego jako inna grupa niż inhibitory TNF- α zarówno u dorosłych jak i u dzieci. Inny mechanizm działania leku może być cennym uzupełnieniem możliwości leczenia opornych na dotychczas stosowane terapie postaci choroby bądź u chorych u których doszło do wtórnej nieskuteczności leczenia biologicznego”.	Do najtańszych leków należą: I linia – MTX; SSZ, chlorochina lub ewentualnie skojarzenie obydwu leków II linia - LEF, cyklosporyna III linia - leki biologiczne inhibitory TNF- α , blokery II-6 oraz anty CD-20.	Do najskuteczniejszych leków należą: MTX (w odpowiednich dawkach), LEF, skojarzenie MTX z LEF lub SSZ, leki biologiczne - inhibitory TNF- α (w skojarzeniu z MTX) TOC, RTX.	Leczenie RZS i MIZS jest prowadzone wg rekomendacji EULAR 2010 i 2013 r. Pierwszy etap leczenia po rozpoznaniu dla obydwu chorób polega na zastosowaniu MTX w monoterapii lub w skojarzeniu z SSZ lub lekami przeciwmalarycznymi a także w razie nietolerancji innych klasycznych LMPCh: SSZ lub LEF. Zastosowanie klasycznych LMPCh w maksymalnej dawce powinno być oceniane co 6 m-cy w kierunku bezpieczeństwa stosowania oraz skuteczności. W przypadku nieskuteczności jednego klasycznego LMPCh podawany jest inny LMPCh a przy nieskuteczności drugiego LMPCh oraz nadal wysokiej aktywności


					choroby rozważa się włączenie terapii biologicznymi lekami. Jeżeli od początku niekorzystne czynniki rokownicze są obecne to już po 6 m-ch leczenia można rozważyć leczenie biologiczne.
	<p>I linia leczenia – leki LMPCh tj. MTX ok. 95% oraz SSZ ok. 3%.</p> <p>II linia leczenia – leczenie biologiczne po niepowodzeniu terapii/nietolerancji LMPCh – ETA, ADA. Kolejne linie leczenia nie są dostępne.</p>	Wnioskowana technologia może zastąpić leki biologiczne: ETA lub ADA.	Klasyczne LMPCh jako lek pierwszego rzutu: MTX a z leków biologicznych: ETA.	Na podstawie praktyki klinicznej dotyczącej MIZS skuteczność leków biologicznych jest porównywalna. Jednak każdy pacjent może zareagować inaczej na leczenie, dlatego ważna jest indywidualizacja leczenia i możliwości wyboru z kilku leków w zależności od przypadku.	Leczenie MIZS prowadzi się zgodnie z obowiązującymi standardami. Jeśli chodzi o terapię biologiczną – programy terapeutyczne przewidują leczenie wyłącznie lekiem ETA (od 4 r.ż.) oraz ADA (od 13 r.ż.).

Tabela 9. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w danym wskazaniu RZS oraz MIZS (OBWIESZCZENIE MINISTRA ZDROWIA z dnia 24 lutego 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2014 r.)

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Kategoria dostępności refundacyjnej: B. Leki dostępne w ramach programu lekowego										
Golimumabum	Simponi, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg	1 wstrzykiwacz	5909990717187	1050.4, blokery TNF - golimumab	3 696,84	3 881,68	3 881,68	1) B.35. Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M 07.3); 2) B.33. Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08); 3) B.36. Leczenie inhibitorami TNF-alfa świadczenioborców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M 45)	bezpłatne	0 zł
		1 ampułkostrzykawką	5909990717200		3 696,84	3 881,68	3 881,68			
Tocilizumabum	RoActemra, koncentrat do sporządzania a roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990678259	1106.0, Tocilizumab	1665,42	1748,69	1748,69	1) B.45. Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10: M 05, M 06)	bezpłatne	0 zł
		1 fiol. a 20 ml	5909990678266		3330,84	3497,38	3497,38			
		1 fiol. a 4 ml	5909990678273		666,17	699,48	699,48			
Adalimumabum	Humira, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg	2 amp.-strz. (+2 gaziki)	5909990005055	1050.1, blokery TNF - adalimumab	4155,84	4363,63	4363,63	1) B.35. Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M 07.3); 2) B.33. Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08).; 3) B.36. Leczenie inhibitorami TNF-alfa świadczenioborców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M 45) 4) B.32. Leczenie ciężkiej postaci	bezpłatne	0 zł

								łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0); 5) B.47. Leczenie choroby Leśniowskiego- Crohna (chLC) (ICD-10 K 50)		
Infliximabum	Inflectra, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	5909991078881	1050.3, blokery TNF - infl ksimumab	1584,36	1663,58	1508,22	1) B.35. Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M 07.3); 2) B.33. Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08); 3) B.36. Leczenie inhibitorami TNF-alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M 45); 4) B.32 Leczenie ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0) - B.32.; 5) B.55. Indukcja remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51).	bezpłatne	0 zł
	Remicade, proszek do sporządzania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 0,1 g	1 fiol. a 20 ml	5909990900114		2113,8	2219,49	1508,22			
	Remsima, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	5909991086305		1436,4	1508,22	1508,22			
Etanerceptum	Enbrel, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 25 mg	4 amp.-strz. (+8gaz k.z alkoh.)	5909990618217	1050.2, blokery TNF - etanercept	1998	2097,9	2097,9	1) B.35. Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M 07.3); 2) B.33. Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08); 3) B.36. Leczenie inhibitorami TNF-alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M 45)	bezpłatne	0 zł
	Enbrel, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg	4 amp.-strz. (+8gaz k.z alkoh.)	5909990618255		3996	4195,8	4195,8			
	Enbrel, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwacz u, 50 mg	4 wstrz. (+8gaz k.z alkoh.)	5909990712755		3996	4195,8	4195,8			

	Enbrel, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia a roztworu do wstrzykiwań, 25 (25mg/ml)	4 fiol. + 4amp.-strz. + 4 igły + 4 nasadki na fiol. + 8 gazików	5909990777938		1998	2097,9	2097,9			
	Enbrel, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania a roztworu do wstrzykiwań do stosowania u dzieci, 10 mg/ml	4 fiol. (+4amp.-strz.+akces)	5909990880881		799,2	839,16	839,16			
Certolizumabum pegol	Cimzia, roztwór do wstrzykiwań w amp. - strzyk., 200 mg/ml	2 amp.-strz.	5909990734894	1104.0, Certolizumab pegol	4024,08	4225,28	4225,28	1) B.45. Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10: M 05, M 06)	bezpłatne	0 zł
Rituximabum	MabThera, koncentrat do sporządzania a roztworu do infuzji, 100 mg	2 fiol. a 10 ml	5909990418817	1035.0, Rituximabum	2445,01	2567,26	2567,26	1) B.33. Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08); 2) B.12. Leczenie chłoniaków złośliwych (ICD-10 C 82, C 83)	bezpłatne	0 zł
	MabThera, koncentrat do sporządzania a roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol. a 50 ml	5909990418824		6112,52	6418,15	6418,15			
Methotrexatum	Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg/ml	1 amp.-strz. (0,375 ml)	5907626701852	1028.1, Methotrexatum s.c.	20,16	21,17	21,17	1) B.33. Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08); 2) B.34. Leczenie	bezpłatne	0
		1 amp.-strz. (0,5 ml)	5907626701913		26,89	28,23	28,23			
		1 amp.-strz. (0,75 ml)	5907626702033		40,33	42,35	42,34			

		1 amp.-strz. (1 ml)	5909990735235		53,77	56,46	56,45	reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) o dużej i umiarkowanej aktywności choroby lekami modyfikującymi przebieg choroby (ICD-10 M 05, M 06, M 08)		
		1 amp.-strz. (1,25 ml)	5909990735266		67,23	70,59	70,57			
Methotrexatum	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko- strzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz. a 0,15 ml	5909990791255	1028.1, Methotrexatum s.c.	53,09	55,74	21,17			
		1 amp.-strz. a 0,2 ml	5909990791309		50,45	52,97	28,23			
		1 amp.-strz. a 0,3 ml	5909990791361		65,55	68,83	42,34			
		1 amp.-strz. a 0,4 ml	5909990791446		81,02	85,07	56,45			
		1 amp.-strz. a 0,5 ml	5909990791491		90,2	94,71	70,57			
		1 amp.-strz. a 0,25 ml	5909990822171		58	60,9	35,28			
		1 amp.-strz. a 0,35 ml	5909990822195		73,29	76,95	49,4			
		1 amp.-strz. a 0,45 ml	5909990822201		85,55	89,83	63,51			
Kategoria dostępności refundacyjnej: A 1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym.										
Leflunomidum	Arava, tabl. powł., 10 mg	30 tabl. (but.)	5909990977826	136.0, Leki przeciwnowotworo we i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - leflunomid	53,78	66,06	60,5	Aktywna postać reumatoidalnego zapalenia stawów oraz młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów - postać wielostawowa po niepowodzeniu terapii lub w przypadku nietolerancji metotreksatu	ryczałt	8,76
	Arava, tabl. powł., 20 mg	30 tabl. (but.)	5909990977925		102,6	121,32	121			3,52
	Leflunomide, tabl. powł., 15 mg	30 tabl.	4037353015388		76,03	91,97	90,75			4,42
	Leflunomide Sandoz, tabl. powł., 20 mg	30 tabl.	5909990858651		102,6	121,32	121	3,52		
	Leflunomide Sandoz, tabl. powł., 10 mg	30 tabl.	5909990858682		63,07	75,8	60,5	Aktywna postać reumatoidalnego zapalenia stawów		18,5

	Leflunomide medac, tabl. powl., 10 mg	30 tabl.	4037353010604		48,49	60,5	60,5	Aktywna postać reumatoidalnego zapalenia stawów oraz młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów - postać wielostawowa po niepowodzeniu terapii lub w przypadku nietolerancji metotreksatu		3,2
	Leflunomide medac, tabl. powl., 20 mg	30 tabl.	4037353010628		102,6	121,32	121			3,52
Methotrexatum	Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampulkostrzykawce, 20 mg/ml	1 amp.-strz. (0,375 ml)	5907626701852	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	20,16	26,85	26,85	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	3,2
		1 amp.-strz. (0,5 ml)	5907626701913		26,89	34,96	34,96		ryczałt	3,2
		1 amp.-strz. (0,75 ml)	5907626702033		40,33	51,08	51,08		ryczałt	3,2
		1 amp.-strz. (1 ml)	5909990735235		53,77	66,61	66,61		ryczałt	3,2
		1 amp.-strz. (1,25 ml)	5909990735266		67,23	82,15	82,15		ryczałt	3,2
		1 amp.-strz. (1,5 ml)	5909990735297		80,67	97,43	97,43		ryczałt	3,2
Methotrexatum	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampulkostrzykawce, 50 mg/ml	1 amp-strzyk. a 0,2 ml	5909990791309	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	30,82	39,09	35,8	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji oraz choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w charakterystyce produktu leczniczego,	ryczałt	6,49
		1 amp-strzyk. a 0,3 ml	5909990791361		45,14	56,13	53,7		ryczałt	5,63
		1 amp-strzyk. a 0,4 ml	5909990791446		58,59	71,67	71,6		ryczałt	3,27
		1 amp-strzyk. a 0,5 ml	5909990791491		72,04	87,2	87,2		ryczałt	3,20
Methotrexatum	Methotrexat-Ebewe, tabl., 2,5 mg	50 tabl.	5909990453726	120.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - antymetabolity - metotreksat do stosowania doustnego	8,09	11,54	11,54	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, sarkoidoza, śródmiąższowe zapalenia płuc - w przypadkach innych niż wymienione w CHPL oraz ziarniniakowe choroby płuc - w przypadkach innych niż wymienione w CHPL	ryczałt	5,33
	Methotrexat-Ebewe, tabl., 5 mg	50 tabl.	5909990453825		16,18	21,89	21,89		ryczałt	10,67
	Methotrexat-Ebewe, tabl., 10 mg	50 tabl.	5909990453924		32,36	41,57	41,57		ryczałt	21,33

Methotrexatum	Trexan, tabl., 2,5 mg	100 tabl. (but.)	5909990111619	120.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - antymetabolity - metotreksat do stosowania doustnego	16,19	21,9	21,9	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, sarkoidoza; śródmiąższowe zapalenia płuc (w przypadkach innych niż wymienione w CHPL) oraz ziarniniakowe choroby płuc (w przypadkach innych niż wymienione w CHPL)	ryczałt	10,67
	Trexan, tabl., 10 mg	100 tabl. (1 poj.po100 szt)	5909990730346		64,8	79,33	79,33		ryczałt	42,67
Sulfasalazinum	Salazopyrin EN, tabl. dojel., 500 mg	50 tabl.	5909990864416	12.1, Leki przeciwzapalne działające na jelita - mesalazyna i sulfasalazyna - produkty do stosowania doustnego	24,41	31,96	30,37	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	10,70
		100 tabl.	5909990864423		45,36	57,24	57,24			17,17
		100 szt.	5909997012759		43,15	54,92	54,92			16,48
	Sulfasalazin EN Krka, tabl. dojel., 500 mg	50 tabl.	5909990283316		24,34	31,89	30,37			10,63
		100 tabl.	5909990283323		48,69	60,73	60,73			18,22
	Sulfasalazin Krka, tabl. powl., 500 mg	50 tabl.	5909990283217		22,68	30,14	30,14			9,04

3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Jako odpowiednie komparatory dla produktu leczniczego Orencia (abatacept) w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) o przebiegu agresywnym, w ramach analizy klinicznej wnioskodawcy, wybrano:

[redacted] w świetle opublikowanych polskich i zagranicznych wytycznych, są także refundowane ze środków publicznych w ocenianych wskazaniach. Należy mieć na uwadze, iż najbardziej aktualne wytyczne EULAR 2013 i ACR 2013 odnośnie terapii RZS

W opinii ekspertów, wnioskowana technologia będzie poszerzać panel możliwych opcji terapeutycznych i prawdopodobnie nie będzie zastępować innych technologii lekowych, w tym [redacted]. W świetle powyższego wybór komparatorów wydaje się więc zasadny.

Należy jednak mieć na uwadze, iż wymienione substancje, zgonie z ChPL [redacted]

Zestawienie wybranych komparatorów, kluczowe argumenty, którymi wnioskodawca uzasadnił wybór każdego z komparatorów, wraz z komentarzem Agencji przedstawia poniższa tabela.

Tabela 10. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
Dla pierwszej i kolejnej linii leczenia biologicznego RZS*		
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
Dla drugiej i kolejnej linii leczenia biologicznego RZS*		
[redacted]	[redacted]	[redacted]

Tabela 11. Opublikowane przeglądy systematyczne, oceniające efektywność kliniczną abataceptu (Orencia) w RZS oraz MIZS.

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski												
RZS															
<p>Salliot 2010 Uwzględnione w AKL wnioskodawcy</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> bd</p>	<p>Cel: przegląd systematyczny badań klinicznych opisujących skuteczność i bezpieczeństwo stosowania inhibitorów TNF-alfa w leczeniu RZS</p> <p>Synteza wyników: ilościowa (porównanie pośrednie)</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: do października 2009</p> <p>Źródła: Medline, Cochrane Central, Embase, abstrakty ACR I EULAR z lat 2007-2009</p>	<p>Populacja: pacjenci z RZS po niepowodzeniu terapii inhibitorem TNF-alfa</p> <p>Interwencja: golimumab, rytuksymab, abatacept, tocilizumab</p> <p>Komparatory: nie określono</p> <p>Punkty końcowe: odpowiedź ACR50</p> <p>Metodyka: RCT</p> <p>Inne: brak</p>	<p>Włączone badania: 5 RCT, dotyczące stosowania abataceptu (1), golimumabu (1), rituximabu (2), tocilizumabu (1)</p> <p>Wnioski autorów przeglądu: W porównaniu pośrednim nie wykazano is. wyższej skuteczności którejkolwiek z ocenianych interwencji. GOL wykazuje porównywalną skutecznością do rytuksymabu, abataceptu i tocilizumabu.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Porównanie pośrednie</th> <th>ACR</th> <th>Wartość p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Golimumab –rituximab</td> <td>0,74 (0,24 to 2,30)</td> <td>0,60</td> </tr> <tr> <td>Golimumab –abatacept</td> <td>0,84 (0,22 to 3,16)</td> <td>0,79</td> </tr> <tr> <td>Golimumab –tocilizumab</td> <td>0,58 (0,16-2,11)</td> <td>0,41</td> </tr> </tbody> </table>	Porównanie pośrednie	ACR	Wartość p	Golimumab –rituximab	0,74 (0,24 to 2,30)	0,60	Golimumab –abatacept	0,84 (0,22 to 3,16)	0,79	Golimumab –tocilizumab	0,58 (0,16-2,11)	0,41
Porównanie pośrednie	ACR	Wartość p													
Golimumab –rituximab	0,74 (0,24 to 2,30)	0,60													
Golimumab –abatacept	0,84 (0,22 to 3,16)	0,79													
Golimumab –tocilizumab	0,58 (0,16-2,11)	0,41													
<p>Singh 2011 Uwzględnione w AKL wnioskodawcy</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> bd</p>	<p>Cel: Celem przeglądu była ocena bezpieczeństwa terapii lekami biologicznymi (etanerceptem, adalimumabem, infliksimabem, golimumabem, certolizumabem, anakinrą, tocilizumabem, rytuksymabem i abataceptem).</p> <p>Synteza wyników: jakościowa</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: do stycznia 2010</p> <p>Źródła: MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library</p>	<p>Populacja: pacjenci z każdym stanem chorobowym wymagającym leczenia lekami biologicznymi, z wyjątkiem HIV/AIDS (ze względu na złożoność leczenia).</p> <p>Interwencja: Kortykosteroidy (metyloprednizolon, prednizon, oraz prednizolon), doustne leki modyfikujące przebieg choroby (metotreksat, leflunomid, sulfasalazyna, hydroksychlorochina), leki biologiczne modyfikujące przebieg choroby (abatacept, adalimumab, anakinra, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliximab, rituximab, and tocilizumab).</p> <p>Komparatory: jednakowe jak interwencje, placebo</p> <p>Punkty końcowe: częstość występowania działań niepożądanych, w tym poważnych, poważnych infekcji, gruźlicy, białaczki lub chłoniaka, niewydolności serca, a także przerwania badania z powodu działań niepożądanych, ogólna liczba działań niepożądanych, wszystkich sercowych działań niepożądanych, reakcji w miejscu iniekcji lub infuzji, reakcji alergicznych, częstość zgonów, neurologicznych działań</p>	<p>Włączone badania: 163 randomizowane i kontrolowane badania kliniczne, które objęły łącznie populację 50 010 pacjentów i 46 badań otwartych będących przedłużeniem badań randomizowanych, które objęły populację 11 954 pacjentów, w tym 8 RCT dotyczących GOL.</p> <p>Wnioski autorów przeglądu: Leczenie biologiczne wiąże się z istotnie wyższym odsetkiem działań niepożądanych, w tym prowadzących do przerwania badania, a także nawrotu gruźlicy. Ogólna liczba zdarzeń niepożądanych była porównywalna pomiędzy poszczególnymi terapiami. Stosowanie abataceptu i anakinry wiązało się z istotnie niższym odsetkiem poważnych zdarzeń niepożądanych w porównaniu z innymi lekami biologicznymi. Poważne zdarzenia niepożądane występowały istotnie rzadziej podczas terapii abataceptem w porównaniu do terapii certolizumabem pegol, etanerceptem, infliksimabem, rytuksymabem, tocilizumabem, a stosowanie anakinry wiązało się z istotnie rzadszym występowaniem poważnych zdarzeń niepożądanych w porównaniu z terapią certolizumabem pegol, etanerceptem i infliksimabem, golimumabem. Analiza wrażliwości wykazała, iż stosowanie golimumabu wiąże się z is. mniejszą liczbą SAE's w porównaniu do adalimumabu (OR 1,18 – 95% CI -1,10; 3,14). W innych przypadkach nie stwierdzono aby golimumab wykazywał większą tendencję do występowania jakiegokolwiek AE's w porównaniu do pozostałych inhibitorów TNF-alfa.</p>												

		niepożądanych, nowotworów, poważnych infekcji płuc, infekcji oportunistycznych lub grzybiczych. Metodyka: wysokiej jakości badania kliniczne	
Kharraishi 2010 Uwzględnione w AKL wnioskodawcy <u>Źródła finansowania:</u> BMS	Cel: przegląd danych nt. profilu bezpieczeństwa abataceptu Synteza wyników: jakościowa Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: bd Źródła: PubMed/Medline	Populacja: 3000 pacjentów z RZS po nieudanej próbie leczenia klasycznymi LMPCh lub lekami biologicznymi lub nie byli leczeni MTX Interwencja: abatacept Komparatory: PLC Punkty końcowe: Metodyka: badania kliniczne z abataceptem, raporty otrzymane z badań klinicznych trwających przynajmniej 6 m-cy a także abstrakty ACR, EULAR, CRA z lat 2007-2009 oraz dodatkowe dane na temat bezpieczeństwa Inne: publikacje w j. angielskim	Włączone badania: 7 RCT, 1 badanie open-label, które stanowiły długoterminowe przedłużenie 5 badań Kluczowe wyniki: - w 5 kluczowych badaniach klinicznych odsetek uczestników, którzy przegrali badani z powodu AE wyniósł: 1,9 - 8,7% w stosunku do placebo 0,9 – 4,3% - zintegrowana analiza bezpieczeństwa dała następujące wyniki: poważne infekcje 3,0% vs. 1,9% PLC; nowotwory złośliwe 3,7 vs. 2,9% PLC; - brak dodatkowych poważnych zagadnień dotyczących bezpieczeństwa w ciągu 7 lat długoterminowych przedłużonych faz badań - przeciwciała wobec ABA rozwinęły się u mniej niż 3% pacjentów, przy czym nie odnotowano zależności pomiędzy immunogennością i zdarzeniami niepożądanymi. Wnioski autorów przeglądu: abatacept ma akceptowalny profil bezpieczeństwa, jest dobrze tolerowany podczas 7 lat ekspozycji na ABA
Maxwell 2010 Uwzględnione w AKL wnioskodawcy <u>Źródła finansowania:</u> niezależni autorzy	Cel: przegląd systematyczny oceniający skuteczność i bezpieczeństwo ABA u pacjentów z RZS Synteza wyników: ilościowa oraz jakościowa metaanaliza Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: do grudnia 2008 Źródła: Cochrane L brary, Medline, EMBASE, ACP Journal Club, Biosis Previews, strony internetowe jednostek regulacyjnych	Populacja: 2908 pacjentów od umiarkowanego do ciężkiego RZS Interwencja: ABA (+/- LMPCh; +/- leki biologiczne) Komparatory: placebo lub LMPCh/leki biologiczne Punkty końcowe: <u>Skuteczność</u> I rzędowy punkt końcowy - ACR 50, II rzędowy punkt końcowy – ACR 20, ACR 70, progresja potwierdzona radiograficznie (Sharp), DAS, DAS 28, EULAR kryteria odpowiedzi, funkcja fizyczna – HAQ, HRQOL – SF-36, <u>Bezpieczeństwo</u> (SAEs, specyficzne AEs – reakcje alergiczne, infekcje, ciężkie infekcje, chłoniaki, liczba wycofanych osób z powodu AEs oraz całkowita liczba wycofanych osób) Metodyka: RCT trwające dłużej niż 3 m-ce Inne: bd	Włączone badania: 7 RCT, Kluczowe wyniki: - w grupie ABA w porównaniu do placebo 2,2 razy wyższe prawdopodobieństwo osiągnięcia odpowiedzi ACR 50 w 6 m-cu (RR= 2,47; 95% CI: 2,00 - 3,07), 12 m-cu badania (RR= 2,21; 95% CI: 1,73 - 2,82) przy 21% RD (95% CI 16 - 27%) - NNT = 5 (95% CI: 4 - 7) by osiągnąć ACR 50 w 1 roku - znacząca poprawa w funkcjonowaniu fizycznym, aktywności choroby i bólu oraz w radiologicznej progresji w porównaniu do grupy kontrolnej - liczba AEs była większa dla grupy przyjmującej ABA (RR= 1,05; 95% CI: 0,87 – 1,28) z bezwzględny RD= 1% (95% CI -2 - 3%) w tym bóle głowy, reakcje poinfuzyjne - w grupie ABA obserwowano większy odsetek poważnych infekcji po roku badania (Peto OR=1,91; 95% CI: 1,07 – 3,42) - liczba osób wykluczonych z powodu AEs była statystycznie znacząca (Peto OR 2,68, 95% CI 1,07 – 6,72) - liczba poważnych AEs wzrosła po podaniu ABA w skojarzeniu z ETA vs. PLC z ETA (RR 2,30; 95% CI: 1,15 – 4,62) - znacząco więcej pacjentów osiągnęło odpowiedź ACR 20 oraz 70 w 6 m-cu (RR= 1,79; 95% CI: 1,59 – 2,02 oraz RR= 3,53; 95% CI: 2,41 – 5,16)12 m-cu badania (RR= 1,79; 95% CI: 1,55 – 2,07 oraz RR= 4,02; 95% CI 2,62 - 6,18) - znacząca poprawa funkcji fizycznych mierzona przez HAQ >0,3 w porównaniu do poziomu wyjściowego w 12 m-cu RR= 1,62 (95% CI 1,35 – 1,95) z bezwzględny RD= 24% (95% CI 16- 32%) - grupa aktywna charakteryzowała się większym prawdopodobieństwem osiągnięcia niskiej aktywności choroby, DAS 28< 3,2 RR= 4,33 (95% 2,84 – 6,59) w 12 m-cu z bezwzględny RD=33% (95% CI 26 – 39%) - grupa aktywna charakteryzowała się znacząco większym prawdopodobieństwem osiągnięcia remisji DAS<2,6 RR=12,74 (95% CI 4,76 – 34,15) Wnioski autorów przeglądu: abatacept wydaje się być skuteczny oraz bezpieczny w

<p>Maxwell 2009 Uwzględnione w AKL wnioskodawcy</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> BMS</p>	<p>Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa abataceptu pod względem redukcji aktywności choroby, bólu i poprawy funkcjonowania pacjentów z RZS</p> <p>Synteza wyników: ilościowa oraz jakościowa metaanaliza</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: do marca 2007 (pierwsze wyszukiwanie), grudzień 2008, styczeń (dodatkowe wyszukiwania aktualizujące dane)</p> <p>Źródła: The Cochrane L brary, MEDLINE, EMBASE, ACP Journal Club, BIOSIS Previews, abstrakty oraz strony internetowe FDA, EMEA, MHRA</p>	<p>Populacja: 2908 pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego RZS</p> <p>Interwencja: abatacept (2 oraz 10mg/kg m.c.) +/- LMPCh lub +/- leki biologiczne</p> <p>Komparatory: PLC +/- LMPCh</p> <p>Punkty końcowe:</p> <p>I rządowe: ACR 50; AEs: infekcje, reakcje alergiczne; SAEs: poważne infekcje oraz chłoniaki, liczba osób wykluczonych w powodu braku skuteczności lub AEs</p> <p>II rządowe: ACR 20, 70, progresja radiograficzna (Sharp skala), kryteria EULAR – DAS, HRQOL</p> <p>Metodyka: RCT trwające min. 3 m-ce, Inne: bd</p>	<p>leczeniu RZS, odpowiedź ACR 20/50/70 była znacząca dla obu populacji, po nieadekwatnej odpowiedzi na MTX a także na leki biologiczne. ABA nie powinien być kojarzony z innymi lekami biologicznymi.</p> <p>Włączone badania: 7 RCT</p> <p>Kluczowe wyniki:</p> <ul style="list-style-type: none"> - w porównaniu do placebo pacjenci przyjmujący ABA mogli 2,2 razy bardziej prawdopodobnie osiągnąć odpowiedź ACR 50 w ciągu 1 roku trwania terapii (RR= 2,21; 95% CI: 1,73 - 2,82) przy 21% RD pomiędzy grupami - NNT = 5 (95% CI: 4,7) by osiągnąć ACR 50 - znacząca poprawa w funkcjonowaniu fizycznym - redukcja aktywności choroby i bólu w porównaniu do grupy kontrolnej - liczba AEs była większa dla grupy ABA (RR= 1,05; 95% CI: 1,01 – 1,08), zaobserwowano, że liczba AEs wzrosła po podaniu ABA w skojarzeniu z innymi lekami biologicznymi (RR 2,30; 95% CI: 1,15 – 4,62) - w grupie ABA obserwowano większy odsetek poważnych infekcji po roku badania (Peto OR=1,91; 95% CI: 1,07 – 3,42) <p>Tabl. 1 Podsumowanie wyników porównania w RevMan 5 dotyczącego ABA (2* oraz 10 mg/kg m.c.) + LMPCh/leki biologiczne vs. PLC + LMPCh/leki biologiczne.</p> <table border="1" data-bbox="1169 673 1758 1396"> <thead> <tr> <th>Wyniki</th> <th>Efekt względny</th> <th>Całkowita liczba pacjentów</th> <th>Komentarz</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ACR 50</td> <td>RR 2,21 (1,73 – 2,82)</td> <td>993 z 3 badań</td> <td>bezwzględne RD= 21% (16 - 27%), NNT= 5 (4 - 7)</td> </tr> <tr> <td>Ból, na skali 100 mm VAS follow-up: 12 m-cy</td> <td>-</td> <td>1425 z 1 badania: Weinblatt 2006</td> <td>bezwzględne RD= -11% (-13 - 8,5%) NNT= 5 (4 - 6)</td> </tr> <tr> <td>Poprawa w funkcjonowaniu fizycznym – HAQ > 0,3) follow-up: 12 m-cy</td> <td>RR= 1,62 (1,35 – 1,95)</td> <td>638 z 1 badania: Kremer 2006</td> <td>bezwzględne RD= 24% (16 - 32%) NNT= 5 (4 - 7)</td> </tr> <tr> <td>Niska aktywność choroby - DAS < 3,2 Follow-up: 12 m-cy</td> <td>RR=4,33 (2,84 – 6,59)</td> <td>638 z 1 badania: Kremer 2006</td> <td>bezwzględne RD= 33% (26 - 39%) NNT= 4 (3 - 5)</td> </tr> <tr> <td>Całkowita SAEs Follow-up: 6-12 m-cy</td> <td>RR=1,05* (0,87 – 1,28)</td> <td>3151 z 6 badań</td> <td>bezwzględne RD= 1% (-2 - 3%) NNT= n/a⁴</td> </tr> </tbody> </table>	Wyniki	Efekt względny	Całkowita liczba pacjentów	Komentarz	ACR 50	RR 2,21 (1,73 – 2,82)	993 z 3 badań	bezwzględne RD= 21% (16 - 27%), NNT= 5 (4 - 7)	Ból, na skali 100 mm VAS follow-up: 12 m-cy	-	1425 z 1 badania: Weinblatt 2006	bezwzględne RD= -11% (-13 - 8,5%) NNT= 5 (4 - 6)	Poprawa w funkcjonowaniu fizycznym – HAQ > 0,3) follow-up: 12 m-cy	RR= 1,62 (1,35 – 1,95)	638 z 1 badania: Kremer 2006	bezwzględne RD= 24% (16 - 32%) NNT= 5 (4 - 7)	Niska aktywność choroby - DAS < 3,2 Follow-up: 12 m-cy	RR=4,33 (2,84 – 6,59)	638 z 1 badania: Kremer 2006	bezwzględne RD= 33% (26 - 39%) NNT= 4 (3 - 5)	Całkowita SAEs Follow-up: 6-12 m-cy	RR=1,05* (0,87 – 1,28)	3151 z 6 badań	bezwzględne RD= 1% (-2 - 3%) NNT= n/a ⁴
Wyniki	Efekt względny	Całkowita liczba pacjentów	Komentarz																								
ACR 50	RR 2,21 (1,73 – 2,82)	993 z 3 badań	bezwzględne RD= 21% (16 - 27%), NNT= 5 (4 - 7)																								
Ból, na skali 100 mm VAS follow-up: 12 m-cy	-	1425 z 1 badania: Weinblatt 2006	bezwzględne RD= -11% (-13 - 8,5%) NNT= 5 (4 - 6)																								
Poprawa w funkcjonowaniu fizycznym – HAQ > 0,3) follow-up: 12 m-cy	RR= 1,62 (1,35 – 1,95)	638 z 1 badania: Kremer 2006	bezwzględne RD= 24% (16 - 32%) NNT= 5 (4 - 7)																								
Niska aktywność choroby - DAS < 3,2 Follow-up: 12 m-cy	RR=4,33 (2,84 – 6,59)	638 z 1 badania: Kremer 2006	bezwzględne RD= 33% (26 - 39%) NNT= 4 (3 - 5)																								
Całkowita SAEs Follow-up: 6-12 m-cy	RR=1,05* (0,87 – 1,28)	3151 z 6 badań	bezwzględne RD= 1% (-2 - 3%) NNT= n/a ⁴																								

			<p>Progresja radiograficzna (Genant-modified Sharp skala) follow-up: 12 m-cy</p> <p>-</p> <p>586 z 1 badania: Kremer 2006</p> <p>Brak zmian a grupie z ABA. MD - 0,27 (-0,42 - -0,12). Bezwzględne RD= -0,2% (-0,3 - -0,08%)</p>
			<p>* 2 badanie na 7 włączonych różniło się schematem dawkowania . Weinblatt 2007 pacjenci otrzymywali etanercept (25 mg/kg 2 razy w tyg.) w skojarzeniu z ABA (2 mg/kg m.c.)a w badaniu Kremer 2003 były 2 ramienia z ABA o różnym dawkowaniu.</p> <p>Wnioski autorów przeglądu: abatacept jest skuteczny oraz bezpieczny w leczeniu RZS (umiarkowany poziom dowodów). Liczba wykluczeń z badania oraz profil toksyczności ABA pozwala sądzić, że jest on lekiem o akceptowalnym profilu bezpieczeństwa. Nie należy łączyć abataceptu z innymi lekami biologicznymi.</p>
<p>Singh 2010 Uwzględnione w AKL wnioskodawcy <u>Źródła finansowania:</u> bd</p>	<p>Cel: porównanie skuteczności i bezpieczeństwa GOL (w monoterapii lub w skojarzeniu z lekami modyfikującymi terapię lub biologicznymi) do placebo (w monoterapii lub w skojarzeniu z lekami modyfikującymi terapię lub biologicznymi) w randomizowanych lub quasi-randomizowanych badaniach klinicznych u dorosłych pacjentów z RZS.</p> <p>Synteza wyników: jakościowa Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: b.d. Źródła: Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), OVID MEDLINE, CINAHL, EMBASE, Science Citation Index (Web of Science) oraz bazę Current Controlled Trials.</p>	<p>Populacja: pacjenci z RZS Interwencja: golimumab Komparatory: placebo Punkty końcowe: skuteczność (ACR50, ACR20, ACR70, wynik w skali DAS, jakość życia) , bezpieczeństwo Metodyka: badania RCT Inne: brak</p>	<p>Włączone badania: Emery 2009 „GO-BEFORE”, Kay 2008, Keystone 2009, Smolen 2009 Wnioski autorów przeglądu: GOL w dawce 50 mg w skojarzeniu z MTX zmniejsza aktywność choroby ocenianą wg DAS28 i ACR20/50/70 u pacjentów z RZS. Ponadto stosowanie GOL + MTX wiązało się z porównywalnym do PLC ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych. Odsetek pacjentów leczonych GOL w skojarzeniu z MTX uzyskujących odpowiedź ACR50 jest porównywalny z odsetkiem raportowanym w przeglądach systematycznych dotyczących innych inhibitorów TNF-alfa, w tym ETA, INFx, ADA, RTX, abataceptu.</p>
<p>Shergy 2009 Uwzględnione w AKL wnioskodawcy <u>Źródła finansowania:</u> BMS</p>	<p>Cel: przegląd systematyczny badań klinicznych (II, III fazy) opisujących korzyści wynikających z poprawy jakości życia pacjentów leczonych abataceptem Synteza wyników: jakościowa Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: 01.01.1995 – 26.11.2007 Źródła: Medline, Embase, Biosis</p>	<p>Populacja: pacjenci z ciężkim RZS po niepowodzeniu terapii LMPCh oraz /lub inhibitorem TNF-alfa Interwencja: abatacept Komparatory: placebo Punkty końcowe: wyniki QoL mierzone za pomocą różnych skal i kwestionariuszy (HAQ-DI, SF-36, fatigue 100 mm VAS, MOS-Sleep VAS) Metodyka: RCT Inne: brak</p>	<p>Włączone badania: 8 RCT prezentujących wyniki QoL w tym 2 badania III fazy – ATTAIN, AIM Kluczowe wyniki: QoL u pacjentów po nieadekwatnej odpowiedzi na MTX – badanie AIM: - znacząca statystycznie poprawa jakości życia, psychicznego oraz fizycznego samopoczucia już w 29 dniu (5/8 w skali SF-36) - PCS, MCS znacząco uległ poprawie w 6 miesiącu w stosunku do PLC - znacząca poprawa psychicznych funkcji mierzone za pomocą HAQ-DI nastąpiła do 57 dnia, utrzymała się przez 1 rok leczenia ABA. 64% aktywnych pacjentów vs. 39% PLC (P < 0,001) osiągnęło klinicznie istotną poprawę przynajmniej 0,3 HAQ-DI. - znaczące zmiany mierzone na skali fatigue VAS zaobserwowano już w 29 dniu badania (-25,9 vs. -17,3 PLC; P =0,0003)</p>

			<ul style="list-style-type: none"> - znacząca klinicznie poprawa codziennej aktywności chorych - po 1 roku odnotowano znaczącą klinicznie poprawę jakości snu, indeks SPI, oznaczający różne problemy ze snem, uległ redukcji (-10,4 vs. -7,2 PLC; P =0,0187) QoL u pacjentów po nieadekwatnej odpowiedzi na inh. TNF-α – badanie ATTAIN: - znacząca statystycznie poprawa jakości życia, psychicznego oraz fizycznego samopoczucia w 6 m-cu dla wszystkich 8 podskal skali SF-36 - PCS, MCS znacząco uległ poprawie w 6 m-cu w stosunku do PLC - znacząca statystycznie oraz klinicznie, a także szybka poprawa psychicznych funkcji mierzonych za pomocą HAQ-DI już w 15 dniu - znacząca statystycznie zmiana w stosunku do PLC na skali fatigue VAS (-22,3 vs. -5,3; P<0,0001) w 6 m-cu - znacząca redukcja ograniczenia aktywności vs. placebo do w 6 m-cu - po 6 m-cu odnotowano znaczącą klinicznie oraz statystycznie poprawę jakości snu, indeks SPI, oznaczający różne problemy ze snem, uległ redukcji (-9,8 vs. -2,1 PLC; P =0,0001) - pod koniec badania odnotowano wyższy odsetek pacjentów, którzy osiągnęli adekwatną odpowiedź 59% vs. 38% PLC (P <0,0001) - grupa badana osiągnęła korzyści niemal we wszystkich mierzonych skalach jakości życia w 12 tyg. - klinicznie znacząca redukcja bólu, problemów ze snem, gorączka została utrzymana w fazie rozszerzonej badania trwającej 18 m-cy Wnioski autorów przeglądu: leczenie abataceptem poprawia jakość życia pacjentów, którzy nieadekwatnie odpowiedzieli na klasyczne LMPCh oraz inhibitory TNF-α. Wykazano, że abatacept łagodzi psychiczny, emocjonalny oraz społeczny ciężar narzucony na pacjentów z RZS (poprawienie codziennej aktywności, redukcja problemów ze snem oraz gorączki).
<p>Salliot 2009 Uwzględnione w AKL wnioskodawcy</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> bd</p>	<p>Cel: przegląd systematyczny oceniający ryzyko poważnych infekcji spowodowanych podawaniem RTX, ABA lub anakinra w leczeniu RZS</p> <p>Synteza wyników: jakościowa oraz ilościowa metaanaliza wg wytycznych Cochrane Collaboration</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: do grudnia 2007</p> <p>Źródła: PUBMED, EMBASE, Cochrane I brary databases, abstrakty konferencyjne ACR, EULAR w latach 2004 – 2006, FDA, EMEA, poszczególni producenci leków</p>	<p>Populacja: 2945 pacjentów z RZS (wg kryteriów ACR) z aktywną postacią choroby</p> <p>Interwencja: ABA (2 lub 10 mg/kg)</p> <p>Komparatory: placebo</p> <p>Punkty końcowe: stosunek poważnych infekcji w grupie badanej do grupy kontrolnej</p> <p>Metodyka: RCT</p> <p>Inne: publikacja w j. angielskim, francuskim lub hiszpańskim</p>	<p>Włączone badania: 5 RCT nt. ABA</p> <p>Kluczowe wyniki: zaobserwowano 49/1960 (w tym 7 u osób, które przyjmowały ABA łącznie z inh. TNF-α) ostrych infekcji w grupie ABA (2,5%) vs. 18/985 PLC (1,8%). Głównie były to: posocznica, gronkowcowe zapalenie stawów, ropnie, przewodu pokarmowego (3 z 6 uchyłków), zakażenia dermatologiczne (z czego 6 z nich to tk. łącznej), odmiedniczkowe zapalenie nerek. Zgłoszono także jeden przypadek niepotwierdzonej gruźlicy oraz aspergilozy płuc. Jeden pacjent (z historią gruźlicy oraz zwłóknienia płuc) zmarł z powodu aspergilozy oraz posocznicy spowodowanej P. aeruginosa.</p> <p>Wnioski autorów przeglądu: przeprowadzona analiza nie wykazała statystycznie znaczącego wzrostu ryzyka poważnych infekcji podczas leczenia ABA. Ryzyko poważnych infekcji ORs (95% CI) podczas terapii ABA wyniosło odpowiednio dla:</p> <ul style="list-style-type: none"> - wysokich dawek ABA (10 mg/kg) vs. PLC 1,35 (0,78 – 2,33) - wysokich dawek ABA (10 mg/kg) vs. PLC 1,24 (0,70 – 2,29)* - niskich dawek ABA (≤2 mg/kg) vs. PLC 0,84 (0,13 – 5,30) - wysokich dawek ABA vs. niskich dawek ABA 2,16 (0,52 – 8,98) - wysokich dawek ABA vs. niskich dawek ABA 2,0 (0,48 – 8,33)* <p>* wyliczona wartość OR po wykluczeniu pacjentów przyjmujących ABA łącznie z innymi lekami biologicznymi</p>

MIZS			
<p>Ungar 2013</p> <p>Uwzględnione w AKL wnioskodawcy</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Grant z MZ Ontario, Long-term Care Drug Innovation Fund oraz przez Hospital for Sick Children Research Institute</p>	<p>Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa leków biologicznych w leczeniu wielostawowej postaci MIZS</p> <p>Synteza wyników: jakościowa</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: 2000 – wrzesień 2012</p> <p>Źródło: Medline, EMBASE, Cochrane, bazy agencji HTA – INAHTA oraz Centre for Reviews nad Dissemination databases z lat 2000 – grudzień 2011</p>	<p>Populacja: pacjenci w każdym wieku z MIZS, większość z wielostawową postacią</p> <p>Interwencja: ABA oraz ETA, IFX, ADA, RTX, TOC, ANAKINRA</p> <p>Komparatory: PLC</p> <p>Punkty końcowe: I rzędowe: - ACR kryteria - poprawa lub nasilenie choroby -ACR Ped 30, 50, 70 def. wg ACR II rzędowe: remisją choroby, nieaktywna postać choroby, liczba wycofań, zaprzestania leczenia spowodowanych nietolerancją, brakiem skuteczności, wolą pacjenta, bezpieczeństwo</p> <p>Metodyka: RCT, badania kontrolowane bez randomizacji lub badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej, rejestry pacjentów, raporty HTA, metaanalizy czy przeglądy systematyczne</p> <p>Inne: publikacje w j. angielskim, francuskim, portugalskim, niemieckim, słowackim, hiszpańskim oraz włoskim</p>	<p>Włączone badania: 37 artykułów w tym: 7 RCTs (1 RCT nt. ABA), 28 badań obserwacyjnych bez grupy kontrolnej (1 badanie nt. ABA), badanie open-label oraz rejestr amerykański</p> <p>Kluczowe wyniki: badanie Ruperto 2008 - odsetek pacjentów niewykazujących zaostrzenia choroby po leczeniu ABA + MTX vs. PLC + PLC 80% vs. 47% (zmiana istotna statystycznie) - odsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź ACR Ped 30 na leczenie ABA+MTX vs. PLC 82% vs. 69% (zmiana nieistotna statystycznie) - I faza badania: ACR Ped 30 osiągnęło 123 pacjentów (65%), 82% z nich nie nie przyjmowało wcześniej inh. TNF-α, 20 pacjentów (11%) nie kontynuowało badania gł. z powodu braku skuteczności - II faza: 32 pacjentów (53%) osiągnęło odpowiedź ACR Ped 70 po 12 m-cach leczenia w porównaniu do 19 pacjentów (19%) z grupy kontrolnej - III faza: 38 pacjentów (63%) osiągnęło odpowiedź ACR Ped 70 a 22 pacjentów (37%) nieaktywną postacią choroby - bezpieczeństwo: I faza – 1 przypadek ostrej leukemii, II faza – 2 przypadki poważnych infekcji III faza – po 1 przypadku gorączki Dengue, róża, zapalenie żołądka i jelit, półpasiec, bakteryjne zapalenie opon mózgowych, odmiedniczkowe zapalenie nerek u 5 pacjentów 1 pacjent, który w II fazie otrzymał PLC miał padaczkę skroniową.</p>
<p>Kemper 2012</p> <p>Uwzględnione w AKL wnioskodawcy</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Agency for Healthcare Research and Quality, Department of Health and Human Services</p>	<p>Cel: ocena efektywności i bezpieczeństwa LMPCh w porównaniu z leczeniem konwencjonalnym LMPCh lub lekami biologicznymi w terapii MIZS</p> <p>Synteza wyników: jakościowa</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: do grudnia 2010</p> <p>Źródła: Medline, Embase, abstrakty konferencyjne ACR, EULAR z lat 2008 - 2009</p>	<p>Populacja: pacjenci <18 r.ż. z MIZS leczonych przynajmniej 3 m-ce, brak skuteczności na leczenie LMPCh oraz inh. TNF-α</p> <p>Interwencja: abatacept oraz 6 klasycznych LMPCh oraz 6 pozostałych biologicznych leków</p> <p>Komparatory: terapia konwencjonalna +/- MTX</p> <p>Punkty końcowe: liczba aktywnych chorobowo stawów, CHAQ, odpowiedź ACR Pedi 30, 50, 70, 90, 100, ogólna ocena lekarza, pacjenta, rodzica (skala VAS), czas do zaostrzenia choroby, czas do osiągnięcia remisji, nieaktywności choroby,</p> <p>Metodyka: RCT, case reports</p> <p>Inne: publikacje w j. angielskim</p>	<p>Włączone badania: 1 RCT dla ABA</p> <p>Kluczowe wyniki: - istotna statystycznie poprawa w liczbie aktywnych stawów (4,4 ABA vs. 6 PLC; p = 0,02) - istotna statystycznie poprawa w ocenie CHAQ (0,8 vs. 0,7; p = 0,04) - istotna statystycznie poprawa w ocenie ogólnej lekarza (14,7 vs. 12,5; p <0,01) - istotna statystycznie poprawa odpowiedzi ACR Pedi 90 (40% vs. 16% PLC; p <0,01) - brak istotnej statystycznie poprawy ogólnej oceny pacjenta oraz rodzica (17,9 vs. 23,9; p =0,70) - brak istotnej statystycznie poprawy wskaźnika ESR (ESR; 25,1 vs. 30,7; p =0,96)</p>
<p>Öftten 2012</p>	<p>Cel: porównanie leków</p>	<p>Populacja: pacjenci z MIZS w</p>	<p>Włączone badania: 17 prac opisujących 11 RCT, w tym 1 badanie z ABA</p>

<p>Uwzględnione w AKL wnioskodawcy</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> brak</p>	<p>biologicznych stosowanych w MIZS</p> <p>Synteza wyników: jakościowa i ilościowa - porównanie pośrednie met. Buchnera. Pierwsza sieć objęła 3 badania z ABA, ADA oraz ETA dotyczące odstawiania leku (gdy badania były porównywalne pod względem charakterystyki pacjentów oraz projektu)</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: do stycznia 2012</p> <p>Źródło: PubMed, Embase, Cochrane, clinicaltrials.gov, abstrakty z konferencji reumatologicznych</p>	<p>większości o postaci wielostawowej po niepowodzeniu stosowania LMPCh oraz inh. TNF-α</p> <p>Interwencja: abatacept oraz ETA, ADA,</p> <p>Komparatory: placebo</p> <p>Punkty końcowe: odsetek pacjentów wykazujących zaostrzenie choroby, odsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź ACR Ped 30 oraz osiągnięcie nieaktywnej postaci choroby</p> <p>Metodyka: RCT</p> <p>Inne: bd</p>	<p>Kluczowe wyniki:</p> <p>- porównanie pośrednie wykazało brak istotnych statystycznie różnic w krótkoterminowej skuteczności (zapobieganie zaostrzeniu choroby po odpowiedzi na leczenie) między ABA, ADA oraz ETA</p> <p>Tab. 1</p> <table border="1" data-bbox="1169 331 1758 560"> <thead> <tr> <th>Porównanie pośrednie</th> <th>Zaostrzenie choroby RR (95% CI)</th> <th>P</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ABA vs. PLC</td> <td>0,38 (0,22 – 0,66)</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>ETA vs. ABA</td> <td>0,92 (0,39 – 2,18)</td> <td>0,85</td> </tr> <tr> <td>ADA (skojarzony) vs. ABA</td> <td>1,56 (0,81 – 2,99)</td> <td>0,18</td> </tr> <tr> <td>ADA vs. ABA</td> <td>1,61 (0,78 – 3,33)</td> <td>0,20</td> </tr> <tr> <td>ADA + MTX vs. ABA</td> <td>1,51 (0,72 – 3,13)</td> <td>0,27</td> </tr> </tbody> </table> <p>- 64 -78% adekwatnie odpowiedziało na leczenie lekami biologicznymi w I fazie (faza open-label lead-in)</p> <p>Wnioski autorów przeglądu: z powodu małej liczby badań oraz różnorodności badań brak pewnych wniosków o porównywalnej skuteczności 3 leków biologicznych</p>	Porównanie pośrednie	Zaostrzenie choroby RR (95% CI)	P	ABA vs. PLC	0,38 (0,22 – 0,66)	-	ETA vs. ABA	0,92 (0,39 – 2,18)	0,85	ADA (skojarzony) vs. ABA	1,56 (0,81 – 2,99)	0,18	ADA vs. ABA	1,61 (0,78 – 3,33)	0,20	ADA + MTX vs. ABA	1,51 (0,72 – 3,13)	0,27
Porównanie pośrednie	Zaostrzenie choroby RR (95% CI)	P																			
ABA vs. PLC	0,38 (0,22 – 0,66)	-																			
ETA vs. ABA	0,92 (0,39 – 2,18)	0,85																			
ADA (skojarzony) vs. ABA	1,56 (0,81 – 2,99)	0,18																			
ADA vs. ABA	1,61 (0,78 – 3,33)	0,20																			
ADA + MTX vs. ABA	1,51 (0,72 – 3,13)	0,27																			

3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

AKL wnioskodawcy zawiera opis procesu wyszukiwania i selekcji przeprowadzony w ramach przeglądu systematycznego razem z predefiniowanymi kryteriami włączenia i wykluczenia. Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań odnoszących się do skuteczności i bezpieczeństwa leków stosowanych w terapii biologicznej RZS oraz MIZS, w tym ABA.

Wyszukiwanie przeprowadzone przez wnioskodawcę było prowadzone pod kontem odnalezienia opracowań wtórnych oraz badań pierwotnych. W zakresie danych pierwotnych, przeglądów systematycznych i metaanaliz przeszukano bazy PubMed, Medline, EMBASE, The Cochrane Library. We wszystkich przypadkach strategię zaprojektowano iteracyjnie, z wykorzystaniem synonimów MeSH i Emtree, słowa kluczowe połączono operatorami logicznymi, uwzględniono filtry w poszczególnych bazach, nie ograniczono czasu objętego wyszukiwaniem oraz nie stosowano filtrów językowych. Jednakże, ostatecznie ocenie zgodności z problemem decyzyjnym poddano jedynie prace opublikowane w językach: angielskim, polskim, francuskim i niemieckim. Nie wprowadzono także ograniczeń odnośnie punktów końcowych, co również zapewniało możliwie najszersze wyszukiwanie.

Pewne zastrzeżenie może budzić nałożenie filtrów, które mogą wykluczyć publikacje opisujące badania obserwacyjne, a więc przedstawiające dane dotyczące praktycznej efektywności ABA.

Przeszukano także piśmiennictwo zawarte w zidentyfikowanych pierwotnych doniesieniach naukowych, w celu odnalezienia literatury odpowiadającej założeniom analizy. W trakcie wyszukiwania wykorzystano także informacje pozyskane z wyszukiwarek internetowych oraz rejestrów badań klinicznych (<http://www.clinicaltrials.gov/> i <http://www.controlled-trials.com/>).

W celu uzupełnienia danych uzyskanych z publikacji przeprowadzono wyszukiwanie doniesień konferencyjnych: *European League Against Rheumatism (EULAR) – Annual European Congress of Rheumatology z lat 2002-2012* oraz *American College of Rheumatology (ACR) – Annual Scientific Meetings z lat 2006-2012*. Nie analizowano doniesień konferencyjnych dotyczących danych, które nie zostały opublikowane w formie pełnej publikacji.

Ponadto przeszukano bazy danych *Center for Reviews and Dissemination* oraz strony internetowe Agencji zrzeszonych w INAHTA pod kątem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA) oraz przeglądów systematycznych i metaanaliz.

Ostatnie wyszukanie wnioskodawcy miało miejsce 5 marca 2013 r i zgodnie z wymaganiami minimalnymi, jakie powinny spełniać analizy we wnioskach o objęcie refundacją było nieaktualne na dzień złożenia wniosku (3 lipca 2013 r.). Przeprowadzono wyszukiwanie aktualizacyjne, zgodnie ze strategią wnioskodawcy, w ramach, którego odnaleziono dodatkowe przeglądy systematyczne, które wnioskodawca włączył do AKL w ramach uzupełnień analiz zgodnie z wymogami minimalnymi.

3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Do analizy klinicznej wnioskodawcy włączono badania spełniające wszystkie kryteria dotyczące populacji, interwencji, metodyki, a także uwzględniające przynajmniej jeden, z wymienionych w tabeli poniżej, punktów końcowych oraz niespełniające żadnego z kryteriów wykluczenia (Tabela 12).

Tabela 12. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia		Uwagi oceniającego
	RZS	MIZS	RZS	MIZS	
Populacja					

	[redacted]	[redacted]			[redacted]
Interwencja	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Komparatory	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Punkty końcowe	[Redacted]	[Redacted]			[Redacted]

Typ badań	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Kryteria inne	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Dowody naukowe skuteczności klinicznej ABA, przedstawione w analizie wnioskodawcy pochodzą z 7 badań pierwotnych porównujących ABA względem PLC (ATTAIN; ATTEST; ALLOW; AIM; ASSET; ASSURE; Takeuchi 2012 oraz Ruperto 2008/2010)

[Redacted]

Tabela 13. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
RZS				
po niepowodzeniu terapii LMPCh				
<p>ATTEST (Schiff 2008)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Bristol-Myers Squibb, Princeton, N.J.</p>	<p>- wieloośrodkowe, 86 ośrodków w tym w Polsce - RCT, podwójnie ślepa próba, - trzyramienne (ABA; PLC; IFX) Hipoteza: nie założono Typ analizy: ITT Czas trwania: 6 m-cy dla porównania ABA vs. PLC, natomiast obserwacja podstawowa – 12 m-cy</p> <p>AOTM: IIA JADAD: 4</p>	<p>interwencja 1: Abatacept <i>i.v.</i> – (1, 15, 29 dzień i co 28 dni) + MTX ≥ 15 mg/tydz</p> <p>interwencja 2: Placebo <i>i.v.</i> – (1, 15, 29 dzień i co 28 dni) + MTX ≥ 15 mg/tydz.</p> <p>interwencja 3: Infliksymab <i>i.v.</i> – 3 mg/kg mc (1, 15, 43, 85 dzień i dalej co 56 dni) + MTX ≥ 15 mg/tydz.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci wiek ≥ 18 lat z rozpoznaniem RZS wg kryteriów ACR, RZS od co najmniej roku, niewystarczająca odpowiedź na leczenie MTX, - SJC66 ≥ 10, - TJC68 ≥ 12, CRP ≥ 1 mg/dl, - MTX w dawce ≥ 15 mg od co najmniej 3 miesięcy, w tym stabilne dawki od co najmniej 28 dni</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> - leczenie ABA lub inh. TNF-α, - dodatni wyn k testu w kierunku gruźlicy, - GKS p.o. > 10 mg dziennie (prednizon) (dotyczy pierwszych pierwszego półrocza) lub zmienne dawki w ciągu 28 dni przed włączeniem do badania, - zmiany TBC w badaniu RTG kłp.</p> <p><u>Liczebność grup:</u> ABA n=156 PLC n=110 IFX n=165</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> DAS28 ABA vs. PLC</p> <p><u>Drugorzędowe:</u> DAS28 IFX vs. PLC DAS28 ABA vs. IFX LDAS; DAS28 $\leq 3,2$ oznaczający niską aktywność choroby, DAS28 <2,6, ACR 20, 50, 70 odpowiedź, HAQ –DI poprawa o co najmniej 0,3 jakość życia SF-36, PCS, MCS</p> <p><u>Bezpieczeństwo:</u> AEs, ciężkie AEs, istotne klinicznie zmiany parametrów życiowych, badań fizycznych</p>
<p>ALLOW (Kaine 2012)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Bristol-Myers Squibb</p>	<p>- wieloośrodkowe 27 ośrodków - RCT - złożone z trzech części (2 niekontrolowanych otwartych i kontrolowanej przeprowadzonej w warunkach podwójnie ślepej próby) - dwuramienne (ABA; PLC) Hipoteza: nie odnaleziono Typ analizy: bd ? Czas trwania: 12 tyg. (badanie kontrolowane)</p> <p>AOTM: IIA JADAD: 3</p>	<p>Faza I open-label, 12 tyg. Jednorazowa dawka nasycająca - Abatacept ~ 10 mg/kg <i>i.v.</i>, następnie ABA s.c. 125 mg/tydz. + MTX</p> <p>Do II fazy włączono pacjentów z I fazy, u których redukcja DAS28 $> 0,6$</p> <p>Faza II podwójnie zaślepienie 12 tyg. Abatacept s.c. 125 mg/tydz. + MTX Placebo s.c.+ MTX</p> <p>Do fazy włączono pacjentów, u których DAS28 $< 0,6$ po I fazie lub po II fazie badania</p> <p>Faza III open-label 12 tyg. Abatacept <i>i.v.</i> 10 mg/kg, a następnie 125 mg s.c. + MTX Abatacept s.c. 125 mg + MTX</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - aktywna postać choroby RZS DAS28 w zakresie 3,2-5,1 - klasa I, II lub III wg kryteriów ACR - MTX co najmniej 3 miesiące przed rozpoczęciem badania</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> - poważna ostra lub ciężka przewlekła a także nawracająca infekcja bakteryjna /uśpiona infekcja bakteryjna bądź wirusowa - wcześniejsze przyjmowanie RTX, ABA, żywe szczepionki (≤ 3 miesiące przed rozpoczęciem badania), LEF (≤ 1 rok przed rozpoczęciem badania) oraz inne leki biologiczne</p> <p><u>Liczebność grup:</u> Faza I – 167 pacjentów Faza II - 120 pacjentów Faza III – 119 pacjentów</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> - immunogenność - bezpieczeństwo (AEs, ciężkie AEs, reakcje związane z podaniem s.c., ostre AEs po infuzji ABA) oceniane na koniec fazy II</p> <p><u>Drugorzędowe:</u> - DAS28 $\leq 3,2$ – oznacza niską aktywność choroby - DAS28 $\leq 2,6$ - remisja - HAQ-DI</p>

<p>AIM (KREMER 2006)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Bristol-Myers Squibb</p>	<p>- wieloośrodkowe, 116 ośrodków w tym w Polsce - RCT, z podwójnie ślełą próbą, - dwuramienne (ABA; PLC) Hipoteza: bd Typ analizy: zmodyfikowana ITT Czas trwania: obserwacja podstawowa – 12 mcy,</p> <p>Wg AOTM: IIA Wg JADAD: 5</p>	<p>interwencja 1: Abatacept <i>i.v.</i> – 10 mg/kg mc (1, 15, 29 dzień i co 28 dni) + MTX ≥ 15 mg/tydz.</p> <p>interwencja 2: Placebo <i>i.v.</i> – (1, 15, 29 dzień i co 28 dni) + MTX ≥ 15 mg/tydz.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci z rozpoznaniem RZS wg kryteriów ACR od co najmniej roku - wiek ≥ 18 lat - niewystarczająca odpowiedź na leczenie MTX SJC66 ≥ 10 TJC68 ≥ 12 CRP $\geq 10,0$ mg/dl - MTX w dawce ≥ 15 mg/tydz. od co najmniej 3 miesięcy, w tym stabilne dawki od co najmniej 28 dni</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> - GKS powyżej 10 mg (prednizon) lub zmienne dawki w ciągu 25 dni przed włączeniem do badania - dodatni test tuberkulinowy</p> <p><u>Liczebność grup:</u> ABA (n=433) PLC (n=219)</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> - odpowiedź ACR20 w 6 miesiącu; - współczynnik osób ze znaczącą poprawą HAQ-DI w 12 m-cu - zmiany radiologiczne (Genant-modified Sharp score) w 12 m-cu</p> <p><u>Drugorzędowy:</u> - ACR50, ACR70 w 6 miesiącu - DAS28 - SF-36</p> <p><u>Bezpieczeństwo:</u> AEs, ciężkie AEs, reakcje związane z infuzją, klinicznie istotne zmiany parametrów życiowych</p>
<p>AMPLE (Weinblatt 2013)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Bristol-Myers Squibb</p>	<p>- wieloośrodkowe, 120 ośrodków - RCT - dwuramienne (ABA; ADA) Hipoteza: <i>noninferiority</i> Typ analizy: ITT Czas trwania: 12 m-cy,</p> <p>Wg AOTM: IIA Wg JADAD: 2</p>	<p>interwencja 1: Abatacept – podskórnie 125 mg tygodniowo (bez pierwszej, dożylniej dawki nasycającej) + MTX (15-25 mg/tydz.)</p> <p>interwencja 2: Adalimumab s.c. – podskórnie 40 mg co 2 tygodnie + MTX (15-25 mg/tydz.)</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci z rozpoznaniem RZS wg kryteriów ACR przez okres ≤ 5 lat - wiek ≥ 18 lat - niewystarczająca odpowiedź na leczenie MTX - nie przyjmowali nigdy leczenia biologicznego - DAS 28-CRP $\geq 3,2$ - spełnienie jednego z kryteriów: podniesiony poziom OB lub CRP /pozytywny czynnik reumatoidalny/obecność przeciwciał CCP</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> - przyjmowanie leków biologicznych - inne LMPCh oprócz SSZ oraz hydroksychlorochiny były niedozwolone</p> <p><u>Liczebność grup:</u> ABA (n=318) ADA (n=328)</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> - <i>noninferiority</i> ABA s.c. oceniane wg ACR20 w 12 m-cu - min. 20% poprawa: VAS HAQ-DI CRP</p> <p><u>Drugorzędowy:</u> ACR 50, ACR 70, DAS28-CRP RAPID-3, skala Sharpa/SHS system proporcja pacjentów obu grup z miejscowymi reakcjami po iniekcji</p> <p><u>Bezpieczeństwo:</u> AEs, ciężkie AEs</p>
<p>ASSET (Conaghan 2012)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Bristol-Myers Squibb</p>	<p>- wieloośrodkowe, 11 ośrodków - RCT, z podwójnie ślełą próbą, - dwuramienne (ABA; PLC) Hipoteza: bd Typ analizy: ITT Czas trwania: obserwacja podstawowa – 4 m-ce (badanie kontrolowane), obserwacja rozszerzona trwała 8 m-cy gdzie wszyscy pacjenci otrzymywali ABA z MTX co 28 dni</p>	<p>interwencja 1: Abatacept <i>i.v.</i> ~10 mg/kg + MTX 10-25 mg/tydz. (1, 15, 29 i co 28 dni do 4 m-cy)</p> <p>interwencja 2: Placebo <i>i.v.</i> + MTX (1, 15, 29 i co 28 dni do 4 m-cy)</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - wiek ≥ 18 lat - czas trwania RZS ≤ 5 lat - aktywna postać choroby zdefiniowana jako DAS28-CRP $> 3,2$ lub ≥ 6 bolesnych stawów, ≥ 6 opuchniętych stawów i CRP powyżej normy - zapalenie przyczepów ścięgniastych nadgarstka w 1 dniu badania i dodatkowo ≥ 1 nadżerka dłoni/nadgarstka i/lub stopy - obecność czynnika reumatoidalnego, lub CCP peptydu - MTX w stałej dawce ≥ 3 miesięcy do rozpoczęcia</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> - zmiana nasilenia zapalenia błony maziowej nadgarstka po 4 miesiącach terapii wg PLC</p> <p><u>Drugorzędowy:</u> - zmiana nasilenia zapalenia i nadżerek kości nadgarstka i ręki</p> <p><u>Bezpieczeństwo:</u> AEs, ciężkie AEs, lub</p>

	Wg AOTM: IIA Wg JADAD: 4		badania, stabilne dawki 28 dni przed rozpoczęciem badania <u>Kryteria wykluczenia:</u> - brak zdefiniowanych kryteriów wykluczenia z badania <u>Liczebność grup:</u> ABA (n=27) PLC (n=23)	szczególne tj. infekcje, nowotwory, określone wcześniej ostre reakcje poinfuzyjne, zdarzenia autoimmunologiczne
ASSURE (Weinblatt 2006) <u>Źródło finansowania:</u> Bristol-Myers Squibb	- wieloośrodkowe, 161 ośrodków - RCT, z podwójnie ślełą próbą, - dwuramienne (ABA; PLC) Hipoteza: nie odnaleziono Typ analizy: ITT Czas trwania: obserwacja podstawowa – 12 m-cy Wg AOTM: IIA Wg JADAD: 3	interwencja 1: Abatacept <i>i.v.</i> + MTX 10 mg/kg mc (1, 15, 29 dzień i co 28 dni – 14 dawek) + LMPCh interwencja 2: Placebo <i>i.v.</i> (1, 15, 29 dzień i co 28 dni – 14 dawek) + LMPCh	<u>Kryteria włączenia:</u> - wiek \geq 18 lat - pacjenci z rozpoznaniem RZS wg kryteriów ACR w klasie I, II, III i IV - aktywna postać choroby pomimo przyjmowania LMPCh i/lub terapii biologicznej - aktywność choroby oceniana przez pacjenta w skali VAS \geq 20 mm - terapia LMPCh biologicznymi lub standardowymi przez co najmniej 3 miesiące, w stałej dawce przez co najmniej 28 dni do rozpoczęcia badania <u>Kryteria wykluczenia:</u> - niestabilna lub niekontrolowana choroba nerek, wątroby, układu hormonalnego, hematologicznego, neurologicznego, żołądkowo-jelitowego, płuc, serca - choroba autoimmunologiczna inna niż RZS - aktywna lub przewlekła nieleczona infekcja bakteryjna - infekcja wirusem opryszczki w ciągu 2 miesięcy do rozpoczęcia badania - HBV, HCV, - aktywna lub uśpiona gruźlica (nieleczona) - niestabilne choroby tj. niewydolność serca, astma, POChP, cukrzyca - ciąża lub karmienie piersią <u>Liczebność grup:</u> ABA (n=959) PLC (n=482)	<u>Pierwszorzędowe:</u> ACR HAQ-DI aktywność choroby oceniana przez lekarza i pacjenta (skala VAS) nasilenie bólu oceniane przez pacjenta (skala VAS) <u>Drugorzędowe:</u> <u>Bezpieczeństwo:</u> AEs, ciężkie AEs

<p>Takeuchi 2012</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Bristol-Myers Squibb KK.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - wieloośrodkowe, 42 ośrodków - RCT, z podwójnie ślełą próbą, - trzyramienne (ABAI; ABAIL; PLC) <p>Hipoteza: nie odnaleziono</p> <p>Typ analizy: ITT</p> <p>Czas trwania: obserwacja podstawowa – 24 tyg.</p> <p>Wg AOTM: IIA Wg JADAD: 3</p>	<p>interwencja 1: Abatacept i.v. 2 mg/kg w 0, 2, 4, 8, 12, 16, 20 tygodniu + MTX (6-8 mg/tydz.)</p> <p>interwencja 2: Abatacept i.v. 10 mg/kg (w 0, 2, 4, 8, 12, 16, 20 tygodniu) + MTX (6-8 mg/tydz.)</p> <p>interwencja 3: Placebo+ MTX (6-8 mg/tydz.)</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - japońscy pacjenci z rozpoznaniem RZS wg kryteriów ACR w klasie I, II, III - wcześniejsze leczenie MTX w dawkach 6-8 mg/tydz. przez co najmniej 12 tygodni, w stabilnych dawkach przez co najmniej 4 tyg. przed rozpoczęciem badania - wiek ≥ 20 lat, - spełnione co najmniej jedno z następujących kryteriów: SJC66 ≥ 10; TJC68 ≥ 12 lub CRP ≥ 1.0 mg/dL <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - zapalenie naczyń głównych narządów - ciężka, postępująca lub niekontrolowana choroba nerek, wątroby, układu hematologicznego, żołądkowo-jelitowego, oddechowego, sercowego, neurologicznego - HIV, HBC, HCV - infekcja oportunistyczna, poważne infekcje lub chroniczne infekcje w ciągu 3 miesięcy do rozpoczęcia badania - aktywna gruźlica wymagająca leczenia w ciągu 3 lat do rozpoczęcia badania - ciężka astma, - rak obecny lub do 5 lat przed rozpoczęciem badania - masa ciała > 125 kg - wcześniejsze leczenie ABA, LMPCh innymi niż MTX - ciąża, karmienie piersią, - niestosowanie przez kobiety w wieku rozrodczym środków antykoncepcyjnych w trakcie badania i 10 tygodni po nim <p><u>Liczebność grup:</u></p> <p>ABA (n=67) ABA (n=61) PLC (n=66)</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - stosunek odpowiedzi ACR20 ABA 2 mg oraz 10 mg względem PLC w 24 tyg. <p><u>Drugorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ACR20, ACR50, ACR70 w 24 tyg. - ocena aktywności choroby przez pacjenta i lekarza - ocena bólu przez pacjenta - DAS28 (remisja, odpowiedź na leczenie, niska aktywność choroby) - CRP, ESR, OB - HAQ-DI <p><u>Bezpieczeństwo:</u> AEs, ciężkie AEs</p>
Po niepowodzeniu leczenia biologicznego				

<p>ATTAIN (<i>Genovese 2005</i>; <i>Genovese 2012</i>) <u>Źródło finansowania:</u> Bristol-Myers Squibb, Princeton, N.J.</p>	<p>- wieloośrodkowe, - RCT z podwójnie ślełą próbą, dwuramienne (ABA; PLC) Hipoteza: <i>superiority</i> Typ analizy: ITT Czas trwania: 6 miesięcy</p> <p>AOTM: IIA JADAD: 5</p>	<p>interwencja 1: ABA 7 dawek a 10 mg/kg mc (1, 15, 29 dzień i co 28 dni) + LMPCh</p> <p>interwencja 2: PLC 7 dawek (1, 15, 29 dzień i co 28 dni) + LMPCh</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> pacjenci z aktywnym RZS wg kryteriów ACR od co najmniej roku, wiek ≥ 18 lat, z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie inhibitorami TNF-alfa (ETA, IFX)* przez co najmniej 3 miesiące, SJC66 ≥ 10, TJC68 ≥ 12, CRP ≥ 1 mg/dl, LMPCh od co najmniej 3 miesięcy, w tym stabilne dawki od co najmniej 28 dni (75% pacjentów grupie ABA i 82% w gr. PLC przyjmowało MTX)</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> pacjenci u których wystąpiły AEs podczas stosowania inhibitorów TNF-α, brak odpowiedzi na leczenie anty-TNF-α</p> <p><u>Liczebność grup:</u> ABA n=258 PLC n=133</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> ACR20, HAQ –DI- poprawa o co najmniej 0,3</p> <p><u>Drugorzędowe:</u> ACR50, ACR70, DAS28, jakość życia SF-36</p> <p><u>Bezpieczeństwo:</u> AEs, ciężkie AEs</p>
MIZS				
<p><i>Ruperto 2008</i>, <i>Ruperto 2010</i></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Bristol-Myers Squibb Princeton, N.J</p>	<p>- wieloośrodkowe, 45 ośrodków - RCT, z podwójnie ślełą próbą, - złożone z 3 faz: Faza I – niekontrolowana otwarta faza wstępna - 4 miesiące Faza II – faza kontrolowana przeprowadzona w warunkach podwójnie ślepej próby - 6 m-cy Faza III – niekontrolowana faza o charakterze obserwacyjnym - 5 lat - dwuramienne (ABA; PLC) dot. fazy II Hipoteza: bd Typ analizy: PP</p> <p>Wg AOTM: IIA Wg JADAD: 5</p>	<p>Faza I (wszyscy zakwalifikowani pacjenci przyjmowali ABA) Abatacept ~10 mg/kg <i>i.v.</i> (maks. dawka 1000 mg) + MTX w 1, 15, 29, 57 oraz 85 dniu</p> <p>Faza II (pacjenci, którzy odpowiedzieli na leczenie I fazy) Abatacept 10 mg/kg <i>i.v.</i> + MTX co 28 dni przez 6 m-cy lub do czasu wystąpienia zaostrzenia; Placebo + MTX co 28 dni</p> <p>Faza III (możliwość kontynuowania leczenia przez pacjentów II fazy po wystąpieniu zaostrzenia lub zakończenia II fazy, follow-up) Abatacept</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - dzieci w wieku 6-17 lat z MIZS (o początku z zajęciem niewielu stawów, o początku wielostawowym zarówno z pozytywnym jak i negatywnym czynnikiem reumatoidalnym lub o początku układowym) - co najmniej 5 zajętych stawów (spuchniętych lub przypadku braku opuchlizny z ograniczoną ruchomością, dodatkowo bolesnych lub wrażliwych) - aktywna postać choroby – co najmniej dwa zajęte stawy i dwa stawy z ograniczoną ruchomością - niewystarczająca odpowiedź lub nietolerancja na co najmniej jeden lek modyfikującego przebieg choroby, w tym biologiczny, tj. ETA, IFX lub ADA</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> - aktywne zapalenie błony naczyniowej oka - poważne choroby współistniejące - ciąża lub karmienie piersią - żywe szczepionki w ciągu 3 miesięcy do rozpoczęcia badania i podczas jego trwania - przyjmowanie LMPCh innych niż MTX w czasie trwania badania - negatywny test na gruźlicę</p> <p><u>Liczebność grup:</u> Faza I – 190 pacjentów, Faza II – 122 pacjentów, Faza III – 153 pacjentów,</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> - czas do zaostrzenia choroby (definiowane jako pogorszenie o co najmniej 30% 3 składowych ACR i > 30% poprawa maksymalnie jednej składowej ACR Pedi) w II fazie badania</p> <p><u>Drugorzędowe:</u> - odsetek pacjentów z zaostrzeniem choroby - zmiany w poszczególnych składowych ACR Pedi 30</p> <p><u>Bezpieczeństwo oraz tolerancja:</u> AE, ciężkie AEs, zmiany parametrów życiowych w ciągu 1 h od rozpoczęcia infuzji</p>

Tabela 14. Opis skali i kwestionariuszy stosowanych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Nazwa skali/kwestionariusza (skrót używany w badaniach)	Opis skali/kwestionariusza	Komentarz oceniającego																				
Kryteria odpowiedzi ACR20, ACR50, ACR70 (Felson 2007)	<p><u>Co najmniej 20% poprawa następujących parametrów:</u> liczba bolesnych stawów – ocena 68 stawów przeprowadzona w trakcie badania lekarskiego liczba obrzękniętych stawów – ocena 66 stawów <u>oraz co najmniej 20% poprawa 3 z 5 następujących kryteriów:</u> ocena dolegliwości bólowych przez pacjenta – za pomocą skali VAS lub skali Likerta ocena aktywności choroby w przez pacjenta – za pomocą skali VAS, skali Likerta lub kryteriów AIMS ocena aktywności choroby przez lekarza - za pomocą skali VAS lub skali Likerta ocena sprawności fizycznej przez pacjenta – za pomocą HAQ, QWB, MHIQ, AIMS, MACTAR wartości wskaźników ostrej fazy – CRP, OB. Analogicznie wygląda definicja ACR50 i ACR70.</p>	Zgodnie z przeprowadzoną w 1995 roku walidacją kryteriów ACR, ustalono że wskaźnik ACR20 odpowiada poprawie stanu zdrowia pacjentów zauważalnej przez klinicystów. Jednakże coraz częściej pojawiają się opinie, że nie ACR20 a dopiero ACR50 może odpowiadać istotnej klinicznie poprawie stanu zdrowia chorych na RZS.																				
DAS/DAS28 (Kucharz 2010)	<p><u>Wskaźnik oblicza się na podstawie:</u> badania 44 lub 28 określonych stawów (liczba bolesnych i obrzękniętych stawów), szybkości opadania krwinek (odczyn Bieranckiego) lub stężenia białka C-reaktywnego, oceny ogólnego stanu zdrowia chorego określonej na podstawie VAS 28 stawów, które zostają poddane badaniu to: stawy ramienne, łokciowe, nadgarstkowe, stawy śródrečno-palcowe, międzypaliczkowe bliższe i stawy kolanowe. <u>Wzór DAS: $(0,54\sqrt{(LBS\ 28)} + 0,065\sqrt{(LOB\ 28)} + 0,33\ln [OB]) + 0,022$</u> <u>Wzór DAS28: $(0,555\sqrt{(LBS\ 28)} + 0,284\sqrt{(LOB\ 28)} + 0,70\ln [OB]) + 0,0142xVAS$</u> Umowne przeliczanie DAS na DAS28: $DAS28 = 1,072xDAS + 0,938$ Remisję stwierdza się dla $DAS28 < 2,6$ ($DAS < 1,6$), chorobę uznaje się za mało aktywną, gdy $DAS28 < 3,2$ ($DAS < 2,4$).</p>	Największą zaletą DAS jest możliwość klinicznej interpretacji uzyskanych wyników oraz wysoka czułość pozwalająca na wykrycie nawet niewielkich zmian. DAS ma przewagę nad ACR, której wyniki pokazują jedynie względną zmianę stanu zdrowia.																				
Kryteria odpowiedzi EULAR (Fransen 2007)	<p>Wskaźnik wyliczany jest na podstawie wyjściowych oraz końcowych wartości DAS lub DAS28.</p> <table border="1" data-bbox="400 1223 1142 1458"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Końcowa DAS</th> <th rowspan="2">Końcowa DAS28</th> <th colspan="3">Zmiana DAS i DAS28 względem wartości wyjściowej [Δ]</th> </tr> <tr> <th>>1,2</th> <th>>0,6, i $\leq 1,2$</th> <th>$\leq 0,6$</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>$\leq 2,4$</td> <td>$\leq 3,2$</td> <td>Dobra odpowiedź</td> <td>Umiarkowana odpowiedź</td> <td rowspan="3">Brak odpowiedzi</td> </tr> <tr> <td>$> 2,4$ i $\leq 3,7$</td> <td>$> 3,2$ i $\leq 5,1$</td> <td rowspan="2">Umiarkowana odpowiedź</td> <td>Brak odpowiedzi</td> </tr> <tr> <td>$> 3,7$</td> <td>$> 5,1$</td> <td>Brak odpowiedzi</td> </tr> </tbody> </table>	Końcowa DAS	Końcowa DAS28	Zmiana DAS i DAS28 względem wartości wyjściowej [Δ]			>1,2	>0,6, i $\leq 1,2$	$\leq 0,6$	$\leq 2,4$	$\leq 3,2$	Dobra odpowiedź	Umiarkowana odpowiedź	Brak odpowiedzi	$> 2,4$ i $\leq 3,7$	$> 3,2$ i $\leq 5,1$	Umiarkowana odpowiedź	Brak odpowiedzi	$> 3,7$	$> 5,1$	Brak odpowiedzi	Według zaleceń EULAR, wyniki DAS28 są wykorzystywane w określaniu aktywności choroby i podejmowaniu decyzji o dalszym leczeniu.
Końcowa DAS	Końcowa DAS28			Zmiana DAS i DAS28 względem wartości wyjściowej [Δ]																		
		>1,2	>0,6, i $\leq 1,2$	$\leq 0,6$																		
$\leq 2,4$	$\leq 3,2$	Dobra odpowiedź	Umiarkowana odpowiedź	Brak odpowiedzi																		
$> 2,4$ i $\leq 3,7$	$> 3,2$ i $\leq 5,1$	Umiarkowana odpowiedź	Brak odpowiedzi																			
$> 3,7$	$> 5,1$		Brak odpowiedzi																			
Kwestionariusz HAQ (Matusiak 2012)	<p>HAQ (wersja krótka), stanowiąca przykład kwestionariusza typu <i>population-specific</i>, jest skalą składającą się z dwóch stron. Ze swojego pierwowzoru zachowała HAQ-DI oraz skalę VAS, oceniające nasilenie bólu i ogólny stan zdrowia. Ocenie podlega 8 grup codziennych czynności, takich jak ubieranie, wstawanie, jedzenie, chodzenie, zabiegi higieniczne, sięganie po przedmioty, chwytanie oraz inne (np. wsiadanie lub wysiadanie z samochodu). Poszczególne grupy oceniane są w skali 0-3 pkt, gdzie 0 oznacza brak trudności w wykonywaniu czynności, 1 i 2 określają stopień utrudnienia, a 3 - brak możliwości wykonania danej czynności. Końcowa, sumaryczna wartość HAQ mieści się także w zakresie 0-3 pkt, przy czym im jest ona wyższa, tym sprawność chorego jest mniejsza, a jakość życia zależna od dolegliwości stawowych niższa.</p>	Skalę opracowano jako narzędzie służące do oceny funkcjonowania pacjentów z RZS i jest ona kwestionariuszem powszechnie stosowanym w reumatologii. Do zalet HAQ należy prostota i szybkość oceny, czułość na zmiany w zakresie funkcji. Wartość HAQ > 1 jest uznawana za czynnik zwiastujący gorszy przebieg RZS.																				
Kwestionariusz SF-36 (Matusiak 2012)	<p>Składa się z 36 elementów oceniających 8 obszarów, takich jak funkcjonowanie fizyczne (PF), ograniczenia w pełnieniu ról społecznych spowodowane stanem zdrowia fizycznego (RP), odczuwanie bólu (BP), ogólne poczucie zdrowia (GH), vitalność (VT), funkcjonowanie społeczne (SF), funkcjonowanie emocjonalne (RE) oraz zdrowie psychiczne (MH). Skala wyników wynosi 0-100 pkt w każdej kategorii, przy czym wyższy wynik oznacza mniejszy wpływ choroby na funkcjonowanie pacjenta i tym samym lepszą QoL. Obok punktów uzyskiwanych za poszczególne obszary kwestionariusz umożliwia uzyskanie dwóch dodatkowych wyników</p>	Najszerzej stosowany instrument służący do badania globalnej QoL. Cechuje się znakomitą powtarzalnością oraz spójnością.																				

	<p>sumarycznych: jednego dla fizycznego (PCS), a drugiego dla mentalnego wymiaru QoL (MCS). Składowe MSC stanowią odpowiednio VT, SF, RE, MH, natomiast komponentę - PCS tworzą podskale PF, RP, BP, GH. Populacyjne wartości normatywne dla sumarycznego wyniku MCS, a także PCS wynoszą po 50 ±10 pkt.</p>	
ACR Pedi 30, 50, 70, 90, 100	<p>Odpowiedź na leczenie ocenia się na podstawie procentowej poprawy lub pogorszenia w zakresie poszczególnych parametrów. ACR:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. oceny aktywności choroby przez lekarza, przeprowadzonej na wizualnej skali analogowej (VAS); 2. oceny ogólnego samopoczucia, dokonywanej przez rodzica lub pacjenta na wizualnej skali analogowej (VAS); 3. oceny sprawności za pomocą kwestionariusza CHAQ; 4. liczby stawów zajętych procesem chorobowym; 5. liczby stawów o ograniczonej ruchomości; 6. wyn ku OB lub CRP. <p>Odpowiedź na leczenie ocenia się na podstawie % poprawy lub pogorszenia w zakresie poszczególnych parametrów, np. ACR Pedi 30 oznacza 30% poprawę w porównaniu ze stanem początkowym w zakresie co najmniej 3 z 6 ww. parametrów, przy założeniu, że wynik maksymalnie 1 parametru pogorszył się o ≥30%. dla pozostałych parametrów analogicznie.</p>	
CHAQ (Child Health Assessment Questionnaire)² Machdo 2001	<p>CHAQ służy do samodzielnej oceny chorego zdolności do wykonywania poszczególnych codziennych czynności życiowych w okresie ostatniego tygodnia. Najczęściej w praktyce lekarskiej używana jest pierwsza część kwestionariusza, tzw. indeks upośledzenia – CHAQ <i>Disability Index</i>. Kwestionariusz podzielony jest na 8 sekcji dotyczących następujących sfer codziennej aktywności.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. ubieranie się i mycie, 2. poranne wstawanie, 3. jedzenie, 4. chodzenie, 5. higiena osobista, 6. podnoszenie, 7. chwytanie, 8. czynności ruchowe. <p>Pacjent lub rodzic dziecka ocenia czynności wchodzące w skład tych sekcji na 4-stopniowej skali, określając stopień trudności ich wykonania (0 – brak trudności w wykonywaniu czynności, 3 – brak możliwości jej wykonania). Końcowy wynik kwestionariusza jest średnią wartością z tych 8 sekcji. Im wyższa wartość, tym mniejsza sprawność chorego.</p> <p>Ankieta przeznaczona dla rodziców składa się z 28 lub 50 pytań. Ta którą wypełniają dzieci powyżej 10 roku życia składa się z 87 zagadnień.</p> <p>Kwestionariusz ten ocenia m. in. ogólny stan zdrowia, stan zdrowia psychicznego, ból fizyczny, funkcjonowanie w środowisku.</p>	<p>CHQ jest generycznym kwestionariuszem służącym do oceny jakości życia dzieci. Występuje zarówno w wersji uzupełnianej przez rodziców, jak i w wersji dla dzieci.</p>

ACR – American College of Rheumatology; AIMS – Arthritis Impact Measurement Scale; BP - bodily pain; GH - general health perceptions; HAQ – Health Assessment Questionnaire; LBS – liczba bolesnych stawów; LOB – liczba obrzękniętych stawów; OB – odczyn Biernackiego; MACTER – McMaster Toronto Arthritis Patient Preference Disability Questionnaire; MCS – mental component summary; MH - mental health index; MHIQ – McMaster Health Index Questionnaire; PASI - Psoriasis Area and Severity Index; PCS - physical component summary; PF - physical function; PsARC - Psoriatic Arthritis treatment Response Criteria; RE - role emotional; RP - role physical; SF - social functioning; QoL – quality of life; VT - vitality

3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy



² <http://www.healthact.com/pdf/chq.PDF>

[Redacted text block]

3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

Autorzy AKL wnioskodawcy przedstawili dane z badań klinicznych w formie tabelarycznej za włączonymi publikacjami oraz komentarzem umieszczonym w tekście.

[Redacted text block]

[Redacted content]

3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

Celem analizy klinicznej przedstawionej przez wnioskodawcę była ocena skuteczności i bezpieczeństwa ABA (Orencia) podawanego drogą dożylną oraz podskórną w terapii RZS oraz MIZS o przebiegu agresywnym.

W ramach procesu analitycznego w Agencji dokonano sprawdzenia poprawności ekstrakcji wyników z włączonych badań oraz oszacowań parametrów względnych i bezwzględnych. Wyniki dla poszczególnych punktów końcowych z badań włączonych do AKL wnioskodawcy zostały przedstawione w tabelach. Za pomocą zmiennych dyskretnych policzone zostały wartości ryzyka względnego RR (ang. *relative risk*), natomiast dla zmiennych ciągłych wartości średniej różnicy MD (ang. *mean difference*).

W niniejszej analizie weryfikacyjnej odstąpiono od analizowania wyników dla punktu końcowego remisja wg EULAR -DAS28, dobra odpowiedź na leczenie (redukcja DAS28) dla ABA vs technologie opcjonalne ze względu na możliwość wystąpienia błędu systematycznego (bias) wynikającego z różnych metod pomiaru wartości DAS28 z wykorzystaniem wskaźnika stanu zapalnego OB lub CRP. Wartość stężenia białka C-reaktywnego odpowiada krótszym zmianom aktywności RZS, podczas gdy wartość OB odzwierciedla aktywność choroby w okresie ostatnich kilku tygodni.

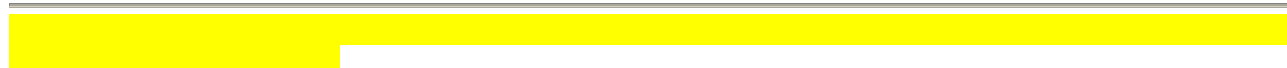
W przypadku, gdy liczba zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej wynosiła 0 liczone dodatkowo wartość ilorazu szans metodą Peto (Peto OR). Poprawność obliczeń sprawdzono z wykorzystaniem programu

Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką bold.

3.3.2.1. Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS)

3.3.2.1.1. Skuteczność abataceptu w leczeniu RZS- I linia leczenia biologicznego

Do PS włączono 2 badania porównujące skuteczność ABA względem



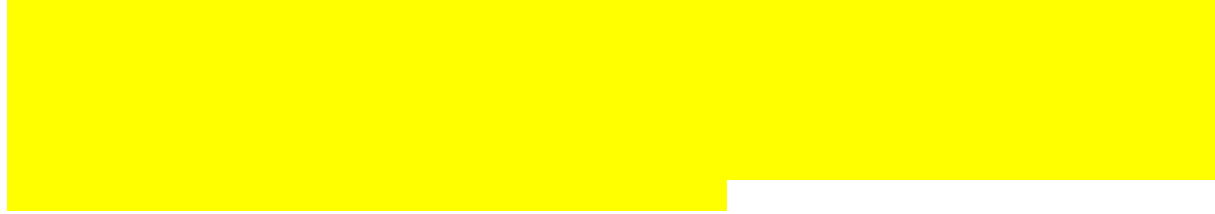
Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		RR (95% CI) p	NNT (95% CI)	Metaanaliza		Porównanie pośrednie RR (95% CI) p
		ABA +MTX	PLC+MTX			RR (95% CI) p	NNT (95% CI)	
		12-16 tydzień						
ACR 20	AIM	262/ 424 (61,8)	80/ 214 (37,4)	1,65 (1,37; 2,00) p<0,001	4,10 (3,1; 6,1)	1,72 (1,43; 2,08) p<0,001	3,85 (2,57;	-



Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności ABA dla zmiennych ciągłych

Punkt końcowy	Badanie	ABA+MTX		PLC+ MTX		WMD (95% CI) p
		N	średnia zmiana - MD (SD)	N	średnia zmiana - MD (SD)	
redukcja DAS28	12 tydzień					
	ASSET*	26	1,68 (-2,18)	22	-0,55 (-0,91)	-1,13 (-1,38; -0,88) p<0,001
	Takeuchi 2012*	61	-2,5	66	-0,7	-
	28 tydzień					
	ATTEST**	156	-2,53	110	-1,48	-1,05 (-1,67; -0,43) p<0,001
Punkt końcowy	Badanie	ABA+MTX		PLC+ MTX		WMD (95% CI) p
		N	średnia zmiana - MD (SD)	N	średnia zmiana - MD (SD)	
HAQ-DI	52 tydzień					
			-0,46	413	-0,25	p=0.001)**

Zgodnie z wynikami zamieszczonymi powyżej leczenie ABA skutkowało i.s. podwyższoną redukcją DAS 28 względem PLC 12 w 28 tygodniu



3.3.2.1.1.2. Skuteczność abataceptu w terapii RZS po wcześniejszym niepowodzeniu leczenia biologicznego

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego (zarówno wnioskodawcy, jak i Agencji) nie odnaleziono badań

Odnaleziono 1 badanie ATTEIN porównujące skuteczność ABA względem PLC, podobnie

oceniające skuteczność kliniczną W związku z powyższym, w przypadku, kiedy było to metodologicznie dopuszczalne

Analizowano punkty końcowe zdefiniowane, jako ACR20, ACR50, ACR70. Wyniki badania ATTEIN wskazują, iż terapia ABA łącznie z MTX wiązała się i.s. wyższym ryzykiem uzyskania 20, 50 oraz 70% odpowiedzi na leczenie mierzonej wg kryteriów ACR w 12 oraz 24 tygodniu w porównaniu do PLC z MTX.

U pacjentów stosujących ABA ok. 2,5-krotnie częściej dochodziło do osiągnięcia ACR20 w porównaniu do grupy przyjmującej PLC. Natomiast w przypadku ACR50 oraz ACR70 częstość osiągnięcia odpowiedzi wzrastała odpowiednio: ACR50 około 3-5 krotnie, ACR70 7-8 krotnie.

Natomiast wyniki

Analizowano punkty końcowe odnoszące się do aktywności choroby, tj. osiągnięcie remisji wyrażone $DAS28 < 2,6$ oraz niska aktywność choroby $DAS28 < 3,2$. W przypadku ABA w badaniu ATTEIN w 24 tygodniu odsetek pacjentów z remisją choroby był istotnie wyższy wśród pacjentów przyjmujących ABA z MTX w porównaniu do grupy PLC/MTX. Niską aktywność choroby raportowano u 17% pacjentów (3,1% w grupie PLC). Terapia ABA/MTX zwiększała ok 6-krotnie możliwość uzyskania $DAS28 < 3,2$ w porównaniu do grupy PLC/MTX. Podobnie dla technologii opcjonalnych obserwowano wyższy odsetek pacjentów osiągających remisję oraz niską aktywność choroby.

Tabela 18. Wyniki analizy skuteczności

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		RR (95% CI) p	NNT (95% CI)	Porównanie pośrednie
		ABA +MTX	PLC+MTX			
ACR 20	12 tydzień					
	ATTEIN	118/256 (46,1)	24/133 (18)	2,55 (1,74; 3,76) p<0,001	3,57 (2,7; 5,2)	
	24 tydzień					
	ATTEIN	129/256 (50,4)	26/133 (19,5)	2,58 (1,79; 3,72) p<0,001	3,24 (2,5; 4,6)	
				+		

		zmiana -MD (SD)		zmiana -MD (SD)				
HAQ-DI	24 tydzień							
	ATTAIN	258	-0,45 (0,47)	133	-0,11 (0,46)	-0,34 (-0,43; -0,24) p<0,001		
Punkt końcowy	badanie	ABA+MTX		PLC+ MTX		WMD (95% CI) p	Porównanie pośrednie	
		N	średnia zmiana -MD (SD)	N	średnia zmiana -MD (SD)			
SF-36 MCS	24 tydzień							
	ATTAIN	256	5,3 (11,7)	133	1,7 (10,2)	3,60 (1,25; 5,95) p=0,003		
Punkt końcowy	badanie	ABA+MTX		PLC+ MTX		WMD (95% CI) p	Porównanie pośrednie	
		N	średnia zmiana -MD (SD)	N	średnia zmiana -MD (SD)			
SF-36 PCS	24 tydzień							
	ATTAIN	256	6,5 (9,6)	133	1,0 (7,7)	5,50 (3,62; 7,38) p<0,001		

Ograniczenia:

[Redacted content]

3.3.2.1.1.3. Skuteczność kliniczna abataceptu na podstawie badania ALLOW

Badanie ALLOW składało się z trzech faz. Faza pierwsza – inicjacji, open-label trwającej 12 tygodni. Podczas niej wszyscy pacjenci otrzymali: jednorazowo dożylną dawkę nasycającą ABA, a następnie dawkę podskórną 125 mg tygodniowo. Do drugiej fazy podwójnie zaślepionej trwającej następnie 12 tygodni włączono pacjentów z fazy pierwszej, którzy odpowiedzieli na leczenie. Pacjentów randomizowano do grupy ABA (sc 125 mg raz na tydzień) oraz do grupy PLC. Trzecia faza, 12-tygodniowa miała charakter otwarty. Pacjenci otrzymujący uprzednio ABA kontynuowali leczenie, natomiast pacjenci przyjmujący uprzednio PLC zaczęli terapię ABA.

W poniższej tabeli przedstawiono wartości dla punktów końcowych odnośnie skuteczności ABA w fazie inicjacji oraz podwójnie zaślepionej.

Tabela 20. Wyniki analizy skuteczności ABA w populacji pacjentów

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

* pacjenci początkowo randomizowani do grupy PLC w fazie podwójnego zaślepienia

Pod koniec I fazy badania (85 dzień), średnia zmiana DAS28 była porównywalna pomiędzy pacjentami randomizowanymi do grupy przyjmujących ABA lub PLC. W dniu 169, pod koniec II fazy, średnia zmiana DAS28 w porównaniu z dniem 0 (początkiem I fazy) była porównywalna pomiędzy grupami.

Natomiast u pacjentów otrzymujących aktywne leczenie w fazie I oraz w trakcie fazy II zaobserwowano is. wyższą redukcję wartości DAS28 w porównaniu do wartości wyjściowej z dnia 0 badania. Podobnie różnice wystąpiły u pacjentów przyjmujących ABA przez kolejne III fazy badania względem pacjentów z fazy III (grupa PLC otrzymała aktywne leczenie).

W 85 dniu badania, pod koniec I fazy badania, średnia zmiana HAQ-DI była porównywalna pomiędzy pacjentami następnie randomizowanymi do grup przyjmujących aktywne leczenie lub PLC. W dniu 169, pod koniec II fazy, średnia zmiana HAQ-DI była porównywalna pomiędzy grupą PLC a ABA oraz była zbliżona do wartości z fazy I badania. W dniu 169, pod koniec II, kontrolowanej fazy badania, średnia zmiana HAQ-DI w porównaniu z dniem 85 (początkiem II fazy badania) była mniejsza wśród przyjmujących ABA w porównaniu do wyniku uzyskanego wśród pacjentów przyjmujących PLC. Pod koniec III fazy pacjenci z grupy ABA podtrzymali wartość dla HAQ-DI natomiast pacjenci z grupy

Dane odnośnie bezpieczeństwa z badania ALLOW (faza randomizowana, 12 tygodni)

- zdarzenia niepożądane ogółem występowały z porównywalną częstością pomiędzy grupą ABA i PLC;

- nie zaobserwowano zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia;
- infekcje oraz poważne zdarzenia niepożądane występowały z porównywalną częstością w grupie PLC oraz ABA;
- nie odnotowano żadnych zgonów.

Uwagi AOTM: Badanie ALLOW jest to badanie typu „clinical withdrawal trials”. W tak skonstruowanych badaniach pacjenci otrzymują terapię badaną interwencją, kiedy występuje odpowiedź kliniczna, natomiast PLC otrzymują pacjenci do momentu zaostrzenia objawów choroby, kiedy pacjenci zostają „przestawieni” na aktywne leczenie. Interpretując wyniki takiego badania należy mieć na uwadze jego

wady takie jak: trudności odnośnie porównania efektów klinicznych oraz bezpieczeństwa pomiędzy fazami, trudności w interpretacji punktu czasowego, kiedy dochodzi do załamania odpowiedzi na leczenie. Taki typ badań jest bardziej odpowiedni dla fazy I lub II ze względu na fakt, iż pacjenci wymagający aktywnego leczenia mogą nie być właściwie leczeni ze względu na możliwość randomizacji do grupy PLC.

3.3.2.2. Młodzieńcze idiopatyczne zapalenia stawów (MIZS)

Odnaleziono 2 prace *Ruperto 2008*, *Ruperto 2010* opisujące jedno badanie, które dotyczyło leczenia pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów po niepowodzeniu terapii co najmniej jednym LMPCh, w tym również leczenia biologicznego. Badanie składało się z 3 faz dla których przedstawiono wyniki:

- 1.otwarta faza *lead-in* – wszyscy pacjenci otrzymywali abatacept (5 dawek, czas trwania fazy 4 mce)
- 2.faza randomizowana, ocena skutków leczenia po 6 miesiącach,
- 3.otwarta faza kontynuacji (LTE).

Skuteczność leczenia ABA analizowano pod względem punktów końcowych:

- 1.odpowiedź na leczenie według kryteriów ACR Pedi,
- 2.ocena funkcjonowania pacjenta przy pomocy kwestionariusza CHAQ,
- 3.zaostrenie choroby.

Faza *lead-in*

Do otwartej, trwającej 4 miesiące, fazy wstępnej (*lead-in*) poprzedzającej randomizację, włączono 190 pacjentów. Wszyscy otrzymali 5 dawek (10 mg/kg) w 28 dniowych odstępach. Pod koniec fazy wstępnej oceniono odpowiedź na leczenie ABA skalo ACR Pedi.

Otwartą fazę wstępną ukończyło 90% pacjentów (17 z 20 pacjentów zrezygnowało z badania przed randomizacją z powodu nieskuteczności leczenia). W populacji ogólnej po 113 dniach zaobserwowano poprawę o 30% lub większą u 65% pacjentów. Co najmniej 50% poprawę uzyskało 95 (50%) z 190 pacjentów, poprawę co najmniej 70% - 54 chorych (28%), a poprawę co najmniej 90% - 24 pacjentów (13%). Stan choroby nieaktywnej raportowano u 24 pacjentów (13%).

Odsetek pacjentów uprzednio leczonych inhibitormi TNF-alfa w zakresie ACR Pedi 30, 50 70 oraz 90 kształtował się następująco: 39%, 14%,6%, 1%.

Tabela 21. Odpowiedź według kryteriów ACR Pedi – faza *lead-in*

Punkt końcowy	Badanie	n (%)		
		Populacja łączna (N=190)	Pacjenci nieleczeni wcześniej inhibitormi TNF-alfa (N=133)	Pacjenci po wcześniejszym leczeniu inhibitormi TNF-alfa (N=57)
113 dzień				
ACR Pedi 30	Ruperto 2008	124 (65)	101 (76)	22 (39)
ACR Pedi 50		95 (50)	80 (60)	14 (25)
ACR Pedi 70		54 (28)	48 (36)	6 (11)
ACR Pedi 90		24 (13)	23 (17)	1 (2)
Choroba nieaktywna*		24 (13)	24 (18)	0 (0)

*brak stawów z istniejącym aktywnym stanem zapalnym, ocena wg lekarza w 100 mm skali VAS ≤10 oraz wskaźnik OB w normie

Faza podwójnego zaślepienia

Do fazy podwójnie zaślepionej włączono pacjentów, którzy uprzednio odpowiedzieli na leczenie ABA w fazie *lead-in*. Pacjenci, u których nie uzyskano odpowiedzi byli wykluczeni z kolejnej obserwacji (ok 30%) i następnie włączeni na etapie fazy kontynuacji.

Odsetek pacjentów, u których wystąpiło zaostrenie choroby był istotnie statystycznie mniejszy w grupie pacjentów leczonych ABA w porównaniu do PLC.

Odsetki pacjentów, którzy osiągnęli co najmniej 50%, 70% lub co najmniej 90% poprawę wg ACR Pedi były istotnie statystycznie większe w grupie chorych leczonych ABA niż w grupie PLC. Ponadto w i.s.

więcej pacjentów w grupie ABA uzyskało status choroby nieaktywnej, a terapia oceniana technologia zmniejszyła ryzyko wystąpienia zaostrzenia zapalenia stawów.

Tabela 22. Odpowiedź na leczenia ABA w fazie podwójnego zaślepienia

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		RR (95% CI) p	NNT (95% CI)
		ABA +MTX	PLC+MTX		
24 tygodnie					
Zaostrzenie zapalenia stawów	Ruperto 2008	12/60 (20)	33/62 (53)	0,38 (0,22; 0,66) p=0,0006	3,0 (2,0; 5,8)
ACR Pedi 30		49/60 (82)	62/43 (69)	1,18 (0,96; 1,44) 0,1170	-
ACR Pedi 50		46/60 (77)	32/62 (52)	1,49 (1,12; 1,96) 0,0054	3,99 (2,4; 11,6)
ACR Pedi 70		32/60 (53)	19/62 (31)	1,74 (1,12; 2,71) 0,0142	4,41 (2,5; 17,8)
ACR Pedi 90		24/60 (40)	10/62 (16)	2,48 (1,30; 4,73) 0,0059	4,19 (2,5; 11,8)
Choroba nieaktywna		18/60 (30)	7/62 (11)	2,66 (1,20; 5,90) 0,0163	5,34 (3,1; 21,3)

Podczas fazy randomizowanej 42 pacjentów przerwało leczenie (31 w grupie PLC i 11 w grupie ABA) ze względu na nieskuteczność terapii (z wyjątkiem 1 pacjenta z grupy ABA).

Faza kontynuacji

W pracy *Ruperto 2010* opisano wyniki odnośnie skuteczności terapii ABA w fazie kontynuacji (LTE-*long term extension*). Do fazy otwartej badania zostali włączeni pacjenci z fazy podwójnie zaślepionej, którzy nie doświadczyli zaostrzenia objawów choroby albo przegrali leczenie z powodu nasilenia choroby, pacjenci kończący fazę *lead-in* z wynikiem ACR-Pedi 30 nie kwalifikującym do fazy podwójnego zaślepienia. Łącznie 153 pacjentów spośród 170, którzy ukończyli fazę podwójnego zaślepienia, 36 pacjentów z 47 nie randomizowanych z fazy *lead-in* włączono do kolejnej obserwacji.

Wyniki dotyczące skuteczności oparto na danych uzyskanych od 153 pacjentów, którzy zostali włączeni do otwartej fazy przedłużonej były dostępne dla okresu ≥ 21 miesięcy (589 dni) terapii. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa obejmują wszystkie dostępne dane z fazy niez zaślepionej.

Odsetki odpowiedzi na w terapię ciągłą ABA młodzieńczego zapalenia stawów (faza podwójnie zaślepienia i fazy otwartej) mierzone w skali ACR-Pedi kształtują się następująco: ACR-Pedi 90 – 70%; ACR-Pedi 30 90%; ACR-Pedi 50- 88%; ACR-Pedi 70-75%; ACR-Pedi 100- 39%.

Odpowiedź w grupie pacjentów, którym podano ABA w fazie LTE była zbliżona do tych obserwowanych w przypadku terapii ciągłej i dla ACR-Pedi 30, 50, 70, 90, 100 wynosiła odpowiednio 87%, 83%, 75%, 40%, 19%.

Tabela 23. Odpowiedź wg kryteriów ACR-Pedi – faza kontynuacji – 589 dzień

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)	
		ABA (w czasie podwójnie zaślepionej próby i w fazie przedłużonej)	ABA (PLC w fazie podwójnie zaślepionej, ABA w fazie przedłużonej)
ACR Pedi 30	Ruperto 2010	46/51 (90)	41/47 (87)
ACR Pedi 50		45/ 51 (88)	39/47 (83)
ACR Pedi 70		38/51 (75)	35/47 (75)
ACR Pedi 90		29/ 51 (57)	19/47 (40)
ACR Pedi 100		20/51 (39)	9/47 (19)

Populacja pacjentów uprzednio stosujących leki biologiczne

Spośród 5 pacjentów, u których wcześniej stosowano leki biologiczne i, którzy otrzymywali ABA zarówno podczas fazy z podwójnie zaślepionej próby, jak i otwartej fazy przedłużonej, odpowiednio 100%, 100%, 60%, 60% i 40% pacjentów osiągnęło odpowiedź ACR-Pedi 30, Pedi 50, Pedi 70, Pedi 90, Pedi 100 w dniu 589.

W przypadku analizy pacjentów pod względem tego, czy przyjmowali wcześniej leki biologiczne, odpowiednio 89%, 87%, 76%, 57%, i 39% z 46 pacjentów „nawnych” w stosunku do leczenia

biologicznego a stosowali ABA, zarówno podczas fazy z podwójnie ślełą próbą, jak i otwartej fazy przedłużonej, osiągnęło odpowiedź ACR Pedi 30, Pedi 50, Pedi 70, Pedi 90, Pedi 100.

Spośród 5 pacjentów, u których wcześniej stosowano leki biologiczne i którzy otrzymywali ABA, zarówno podczas fazy z podwójnie ślełą próbą, jak i otwartej fazy przedłużonej, odpowiednio 100%, 100%, 60%, 60% i 40% pacjentów osiągnęło odpowiedź ACR Pedi 30, Pedi 50, Pedi 70, Pedi 90, Pedi 100.

Tabela 24. Odpowiedź wg kryteriów ACR – subpopulacja, która stosowała abatacept w fazie zaślepionej

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)	
		ABA (w czasie podwójnie zaślepionej próby i w fazie przedłużonej) – populacja przyjmująca wcześniej leki biologiczne	ABA (w czasie podwójnie zaślepionej próby i w fazie przedłużonej) – populacja nieprzyjmująca wcześniej leków biologicznych
ACR Pedi 30	Ruperto 2010	5/5 (100)	41/46 (89)
ACR Pedi 50		5/5 (100)	40/46 (87)
ACR Pedi 70		3/5 (60)	35/46 (76)
ACR Pedi 90		3/5 (60)	26/46 (57)
ACR Pedi 100		2/5 (40)	18/46 (39)

Pacjenci otrzymujący PLC w fazie podwójnego zaślepienia

W grupie pacjentów otrzymujących placebo w fazie podwójnie zaślepionej, a następnie abatacept w fazie przedłużonej, odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR Pedi 30, Pedi 50, Pedi 70, Pedi 90, Pedi 100 na dzień 589 wyniósł odpowiednio 90%, 88%, 81%, 46%, i 22% wśród pacjentów nieleczonych uprzednio lekami biologicznymi i odpowiednio 67%, 60%, 33%, 0% i 0% wśród pacjentów przyjmujących wcześniej leki biologiczne – patrz tabela poniżej.

Tabela 25. Odpowiedź na leczenie wg kryteriów ACR- subpopulacja, która stosowała PLC w fazie zaślepionej

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)	
		PLC w fazie podwójnie zaślepionej, abatacept w fazie przedłużonej – populacja przyjmująca wcześniej leki biologiczne	PLC w fazie podwójnie zaślepionej, abatacept w fazie przedłużonej – populacja nieprzyjmująca wcześniej leków biologicznych
ACR Pedi 30	Ruperto 2010	4/6 (67)	37/41 (90)
ACR Pedi 50		3/6 (50)	36/41 (88)
ACR Pedi 70		2/6 (33)	33/41 (81)
ACR Pedi 90		0/6 (0)	19/41 (46)
ACR Pedi 100		0/6 (0)	9/41 (22)
choroba nieaktywna		1/6 (17)	10/41 (24)

Jakość życia-CHQ

W fazie wstępnej badania zaobserwowano poprawę wyniku dla komponenty PhS z 30,1 na 41,8 punktu, a komponenty PsS 4 3,6 na 49,2 punktu.

W fazie randomizowanej badania poprawa jakości życia w grupie pacjentów leczonych ABA została utrzymana – wynik dla PhS zwiększył się z 42,9 do 43,6 punktu, a dla MsS z 49,6 do 51,7 punktu. W grupie pacjentów otrzymujących placebo ocena jakości życia uległa obniżeniu.

Ocena bólu w skali VAS w grupie pacjentów z odpowiedzią ACR Pedi 30 zmniejszyła się o -8,6 punktu po 15 dniach leczenia abataceptem w fazie lead-in. W momencie zakończenia fazy wstępnej redukcja bólu w skali VAS wynosiła -23,8 punktu. Mniejszą redukcję bólu zaobserwowano w grupie pacjentów, którzy nie osiągnęli odpowiedzi ACR Pedi 30 (-5,6 punktu w momencie zakończenia fazy lead-in).

Po 6 miesiącach fazy randomizowanej pacjenci leczeni ABA osiągnęli dalszą redukcję bólu, podczas gdy w grupie placebo ocena w skali VAS wskazywała na zwiększenie bólu (p=0,150).

W ciągu 4 miesięcy fazy wstępnej w grupie pacjentów z odpowiedzią ACR Pedi 30 ocena problemów związanych ze snaniem zmniejszyła się o -2,66 punktu w stosunku do wartości początkowej. Podczas fazy randomizowanej nastąpiła dalsza poprawa jakości snu w grupie pacjentów leczonych ABA – redukcja wyniku o -0,72 punktu. Elementy oceny snu, w których poprawa była największa to: problem z zaśnięciem (-0,36), niespokojny sen (-0,29) i senność w ciągu dnia (-0,48). W grupie pacjentów otrzymujących placebo jakość snu pogorszyła się – punktacja zwiększyła się o 1,66 punktu ($p=0,076$).

3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Zgodnie z informacją zamieszczoną w ChPL produktu leczniczego Orencia (abatacept) u dorosłych do działań niepożądanych związanych z terapią należą:

występujące bardzo często ($\geq 1/10$)

- zakażenia górnych dróg oddechowych (w tym zapalenie tchawicy, zapalenie błony śluzowej nosa i gardła),

występujące często ($\geq 1/100, \leq 1/10$)

- zakażenie dolnych dróg oddechowych (w tym zapalenie oskrzeli), zakażenie dróg moczowych, zakażenia wirusem opryszczki (w tym opryszczka, opryszczka wargowa oraz półpasiec), katar, zapalenie płuc, grypa,
- leukopenia,
- ból głowy, zawroty głowy, parestezje,
- zapalenie spojówek,
- nadciśnienie tętnicze, zaczerwienienie skóry twarzy, podwyższenie ciśnienia tętniczego
- kaszel
- ból brzucha, biegunka, nudności, dyspepsja, owrzodzenia jamy ustnej, aftowe zapalenie jamy ustnej, wymioty
- nieprawidłowy wynik badań czynności wątroby (w tym zwiększenie aktywności aminotransferaz)
- wysypka (w tym zapalenie skóry), łysienie, świąd
- bóle kończyn, zmęczenie, osłabienie.

Działania niepożądane u pacjentów z wielostawowym MIZS były podobne w odniesieniu do typu i częstości występowania do tych, które zaobserwowano u osób dorosłych. Odnotowano jednak drobne różnice w odniesieniu do częstości, mianowicie niektóre działania niepożądane tj. zakażenia górnych dróg oddechowych (w tym zapalenie zatok, zapalenie błony śluzowej nosa i gardła oraz katar), zapalenie ucha (środkowego i zewnętrznego), krwimocz, gorączka występują często ($\geq 1/100, \leq 1/10$).

Działania niepożądane związane z postacią dożylną występują w ciągu 1 godziny po rozpoczęciu infuzji.

3.3.3.1. Reumatoidalne zapalenie stawów

Z uwagi na brak istotności statystycznej metaanaliz wyników dla punktów końcowych zawartych w RCT dotyczących ABA jak i wybranych technologii

Poniżej przedstawiono wyniki analizy bezpieczeństwa terapii ABA względem

Na podstawie

Natomiast metaanaliza wyników badań wykazała, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem w okresie 52 tygodni, zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem była i.s. wyższa w

grupie ABA/MTX w porównaniu do PLC/MTX. Podobnie ryzyko wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych (okres obserwacji 52 tygodnie) było 0,5 krotnie wyższe u pacjentów przyjmujących ABA/MTX.

W badaniu

Tabela 26. Wyniki analizy bezpieczeństwa stosowania ABA

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		RR (95% CI) p	NNH (95% CI)	Metaanaliza		Porównanie pośrednie
		ABA+MTX	PLC+MTX			RR (95% CI)	NNH (95% CI)	
zdarzenia niepożądane ogółem	16-28 tydzień							
	ASSET	20/27 (74,1)	14/23 (60,9)	1,22 (0,82; 1,81) p=0,332	-	1,05 (0,95; 1,16) p=0,3	-	-
	ATTEST	129/156 (82,7)	92/110 (83,6)	0,99 (0,89; 1,10) p=0,839	-		-	-
	Takeuchi 2012	44/ 61 (72,1)	41/ 66 (62,1)	62,1) 1,16 (0,91; 1,48) p= 0,231	-		-	-
	52 tydzień							
	AIM	378 /433 (87,3)	184/ 219 (84,0)	1,04 (0,97; 1,11) p=0,270	-	1,07 (1,00; 1,15) p=0,05	6,43 (3,9; 18,1)	-
	ASSURE	768/ 856 (89,7)	360 /418 (86,1)	1,04 (1,00; 1,09) p=0,073	-			-
Kremer 2003	101/115 (87,8)	86/119 (72,3)	1,22 (1,07; 1,38) p=0,003	-	-			
zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	24-28 tydzień							
	ATTEST	3/156 (1,9)	1 /110 (0,9)	2,12 (0,22; 20,07) p=0,514	-	0,84 (0,18; 3,99) p=0,83	-	-
	Takeuchi 2012	0/61 (0)	2/66 (3)	0,22 (0,01; 4,41) p=0,320	-		-	-
	52 tydzień							
	AIM	433 18 (4,2)	219 4 (1,8)	2,28 (0,78; 6,64) p=0,132	-	1,15 (0,76; 1,75) p=0,51	-	-
	ASSURE	43/856 (5)	18/418 (4,3)	1,17 (0,68; 2,00) p=0,574	-		-	
Kremer 2003	6/115 (5,2)	11 /119 (9,2)	0,56 (0,22; 1,48) p=0,244	-	-			
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	16-28 tydzień							
	ASSET	8/ 27 (29,6)	6/ 23 (26,1)	1,04 (0,88; 1,23) p=0,643	-	1,11 (0,88; 1,39) p=0,38	-	-

program lekowy: Leczenie abataceptem RZS i MIZS o przebiegu agresywnym (ICD 10: M05, M06, M08)

	ATTEST	64 /156 (41)	46 /110 (41,8%)	0,98 (0,73; 1,31) p=0,897	-		-	-	
	Takeuchi 2012	30 /61 (49,2)	23/ 66 (34,8)	1,41 (0,93; 2,14) p=0,105	-		-	-	
	52 tydzień								
	AIM	214/433 (49,4)	104/219 (47,5)	1,04 (0,88; 1,23) p=0,643		1,12 (1,02; 1,23) p=0,02	19,09 (9,96; 114,55)	-	
	ASSURE	473/856 (55,3)	203/418 (48,6)	1,14 (1,01; 1,28) p=0,029	14,94 (8,0; 116,7)			-	
Kremer 2003	30/115 (26,1)	23/119 (19,3)	1,35 (0,84; 2,18) p=0,220	-			-		
Poważne zdarzenia niepożądane	16-28 tydzień								
	ASSET	0/ 27 (0)	2/23 (8,7)	0,17 (0,01; 3,40) p=0,247	-	0,52 (0,27; 0,99) p=0,05	19,74 (12,98; 947,62)-		
	ATTEST	8/156 (5,1)	13/110 (11,8)	0,43 (0,19; 1,01) p=0,053	-				
	Takeuchi 2012	5/61 (8,2)	6/ 66 (9,1)	0,90 (0,29; 2,80) p=0,858	-				
	16-24 tydzień								
	AIM	65/433 (15)	26/219 (11,9)	1,26 (0,83; 1,93) p=0,279	-	1,01 (0,80; 1,28) p=0,90	-		
	ASSURE	100/856 (11,7)	51/ 418 (12,2)	0,96 (0,70; 1,31) p=0,788	-				
Kremer 2003	5/ 115 (8,2)	6 /119 (9,1)	0,76 (0,40; 1,45) p=0,407	-					
Poważne zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	24-28 tydzień								
	ATTEST	2/156 (1,3)	0/110 (0)	3,54 (0,17; 72,92) p=0,413	-	0,87 (0,16; 4,76) p=0,87	-	-	
	Takeuchi 2012	0/ 61 (0)	2/66 (3)	0,22 (0,01; 4,41) p=0,320	-		-	-	
	52 tydzień								
	AIM	10/433 (2,3)	3/219 (1,4)	1,69 (0,47; 6,06) p=0,424	-	1,73 (0,79; 3,78) p=0,17	-	-	
ASSURE	18/856 (2,1)	418 5 (1,2)	1,76 (0,66; 4,70) p=0,261	-					
Poważne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	28 tydzień								
	ATTEST	3/156 (1,9)	3/110 (2,7)	0,71 (0,15; 3,43) p=0,665	-	1,02 (0,29; 3,64) p=0,98	-	-	
	Takeuchi 2012	2/61 (3,3)	1/ 66 (1,5)	2,16 (0,20; 23,27) p=0,524	-	-	-	-	
	52 tydzień								
	AIM	15/433 (3,5)	1/219 (0,5)	7,59 (1,01; 57,06) p=0,049	33,25 (20,2; 93,7)	1,43 (0,76; 2,70) p=0,27	-		
	ASSURE	18/856 (2,1)	10/418 (2,4)	0,88 (0,41; 1,89) p=0,741	-				
Kremer	2/15 (1,7)	2/119	1,03 (0,15; -)	-					

3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

W dniu 28.02.2014 przeprowadzono (w Agencji) wyszukiwanie na stronach FDA, EMA i URPL, MHRA w celu odnalezienia dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu Orencia.

Na stronie FDA odnaleziono 4 komunikaty bezpieczeństwa, w tym informacje dotyczące zmian w oznakowaniu bezpieczeństwa produktu Orencia *i.v.* W kwietniu 2008 r. FDA dokonało następujących zmian:

- w części „WARNINGS and PRECAUTIONS” na temat nadwrażliwości, immunizacji oraz infekcji,
- w części „ADVERSE REACTIONS” na temat immunogenności, doświadczeń porejsetracyjnych oraz badań klinicznych w populacji MIZS,
- w części „PATIENT PACKAGE INSERT”.

Następnie w sierpniu 2009 roku ogłoszono zmiany:

- w części „ADVERSE REACTIONS” po przeprowadzeniu badania klinicznego z aktywną kontrolą u pacjentów nieleczonych wcześniej MTX

W lutym 2012 roku dokonano zmiany:

- w części „WARNINGS and PRECAUTIONS” na temat poważnych infekcji spowodowanych stosowaniem preparatu.

Odnaleziono komunikat EMA z 2014 r., w którym PRAC (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*) z powodu wystąpienia 8 spontanicznych przypadków obrzęku naczynioruchowego zaleca by podmiot odpowiedzialny umieścił w następnym dokumencie PSUR (*Periodic Safety Update Reports*) informację na temat związku przyczynowo-skutkowego oraz częstości występowania obrzęku naczynioruchowego. Z powodu wystąpienia 8 przypadków obrzęku naczynioruchowego wykrywanych z unijnych systemów raportowania spontanicznego.

Na stronach URPL oraz MHRA nie odnaleziono żadnych dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania ABA.

Po przeszukaniu strony internetowej producenta³ dotyczącej m.in. oceny bezpieczeństwa odnaleziono kilka ostrzeżeń dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu Orencia, z których wynika że ABA może powodować ciężkie działania niepożądane: ciężkie infekcje, reakcje alergiczne w dniu lub dzień po otrzymaniu Orencia (w tym pokrzywka, obrzęk twarzy, powiek, warg lub języka, lub problemy z oddychaniem), w przypadku nosicieli HBV wirus może przybrać aktywną formę po zastosowaniu Orencia, zwiększone prawdopodobieństwo choroby nowotworowej, u pacjentów z POChP mogą pojawić się problemy ze strony układu oddechowego a także należy zachować szczególną ostrożność i unikać przyjmowania szczepionek razem z ABA. Natomiast do częstych działań niepożądanych należą: ból głowy, zakażenia górnych dróg oddechowych, ból gardła i nudności.

3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ABA względem innych technologii opcjonalnych w terapii RZS oraz MIZS o przebiegu agresywnym. Wnioskodawca przeprowadził poprawnie zaprojektowany przegląd [redacted]. Do analizy włączono łącznie 7 badań pierwotnych porównujących ABA względem PLC (ATTAIN; ATTEST; ALLOW; AIM; ASSET; ASSURE; Takeuchi 2012), [redacted]

Odnośnie wybranych punktów końcowych [redacted]

³ <http://www.orencia.com/about-the-disease.aspx>

We wszystkich RCT włączonych do przeglądu, dotyczących zarówno ABA, zastosowanie leku biologicznego wiązało się z istotnie statystycznie lepszymi wynikami zdrowotnymi, w porównaniu do PLC, w zakresie: odsetka odpowiedzi ACR20, ACR50, ACR70, remisji wg kryteriów EULAR oraz funkcjonowania pacjentów oraz jakości życia.

Ryzyko wystąpienia dobrej odpowiedzi wg EULAR w badaniu ATTEST oraz badaniu Takeuchi 2012 było porównywalne pomiędzy grupą przyjmujących ABA vs grupa PLC. Punkt końcowy: uzyskanie wartości DAS28 odpowiadającej remisji ($DAS28 < 2,6$ pkt) oceniano w dwóch badaniach (ATTEST, Takeuchi 2012) porównujących ABA względem PLC odsetki pacjentów z remisją choroby był istotnie wyższy wśród pacjentów przyjmujących ABA. Analiza ilościowa wyników wykazała, że terapia ABA/MTX zwiększała ok 6,8 krotnie możliwość wystąpienia remisji w porównaniu do grupy PLC/MTX.

Porównanie

Wyniki badania ATTEIN przeprowadzonego w populacji pacjentów po wcześniejszym niepowodzeniu leczenia biologicznego wskazują, iż terapia ABA łącznie z MTX w porównaniu do PLC z MTX wiązała się i.s. wyższym ryzykiem uzyskania 20, 50 oraz 70% odpowiedzi na leczenie mierzonej wg kryteriów ACR w 12 oraz 24 tygodniu. U pacjentów stosujących ABA ok. 2,5-krotnie częściej dochodziło do osiągnięcia ACR20 w porównaniu do grupy przyjmującej PLC. Natomiast w przypadku ACR50 oraz ACR70 częstość osiągania odpowiedzi wzrastała odpowiednio: ACR50 około 3-5 krotnie, ACR70 7-8 krotnie. W przypadku ABA w 24 tygodniu, odsetek pacjentów z remisją choroby był istotnie wyższy wśród pacjentów przyjmujących ABA z MTX w porównaniu do grupy PLC/MTX. Niską aktywność choroby raportowano u 17% pacjentów (3,1% w grupie PLC). Terapia ABA/MTX zwiększała ok 6-krotnie możliwość uzyskania $DAS28 < 3,2$ w porównaniu do grupy PLC/MTX. Podobnie dla technologii opcjonalnych obserwowano wyższy odsetek pacjentów osiągających remisję oraz niską aktywność choroby.

Wnioskowanie na temat skuteczności ABA w populacji pacjentów chorych na MIZS przeprowadzona na podstawie 1 badania Ruperto 2008/2010. We wstępnej, niekontrolowanej fazie badania w populacji ogólnej odpowiedź ACR Pedi 30, ACR Pedi 50, ACR Pedi 70 i ACR Pedi 90 uzyskało odpowiednio: 65%, 50%, 28% i 13% pacjentów. Nieaktywną chorobę raportowano u 24 pacjentów (13%). W populacji pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa odpowiedź ACR Pedi 30, ACR Pedi 50, ACR Pedi 70 i ACR Pedi 90 uzyskało odpowiednio 39%, 25%, 11%, 2% pacjentów.

Po 6 miesiącach randomizowanej, zaślepionej fazy leczenia lub do czasu zaostrzenia choroby w przypadku pacjentów, którzy nie ukończyli tego etapu badania, odsetek pacjentów, którzy osiągnęli co najmniej 30% poprawę w grupie leczonych abataceptem oraz w grupie przyjmującej placebo był porównywalny. W populacji ogólnej, w 6 miesięcznej obserwacji zaobserwowano istotnie większą skuteczność ABA w porównaniu z PLC w zakresie takich punktów końcowych, jak: ACR Pedi 50, ACR

Pedi 70, ACR Pedi 90, odsetek pacjentów z chorobą nieaktywną, odsetek pacjentów z zaostrzeniem choroby.

Na podstawie wyników oceny bezpieczeństwa pochodzących z włączonych badań dla ABA można stwierdzić, iż oceniana technologia jest względnie bezpieczną terapią. Odnosnie populacji pacjentów po wcześniejszym niepowodzeniu terapii LMPCh, nie wykazano różnic między ABA a PLC w częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem, zgonów, zdarzeń niepożądanych związane z leczeniem (16-18 tygodni); w tym poważnych zdarzeń związanych z leczeniem; zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia; poważnych zdarzeń niepożądanych, w tym prowadzących do przerwania leczenia (okres obserwacji 16-24 tygodnie). Natomiast u pacjentów przyjmujących ABA is. wrażliwość ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem w okresie 52 tygodni, zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem. Podobnie ryzyko wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych (okres obserwacji 52 tygodnie) było 0,5 krotnie wyższe u pacjentów przyjmujących ABA/MTX.

Terapia ABA vs PLC, po wcześniejszym niepowodzeniu terapii biologicznej (badanie ATTEIN) nie wiązała się z istotnie statystycznie częstszym występowaniem zdarzeń niepożądanych ogółem oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia, poważnych zdarzeń niepożądanych, w tym prowadzących do przerwania leczenia, infekcji i poważnych infekcji, zgonów.

Punkty końcowe odnośnie bezpieczeństwa terapii ABA w populacji z MIZS opisano

Zgodnie z ChPL, najczęściej raportowanym działaniem niepożądanym w kontrolowanych badaniach były zakażenia górnych dróg oddechowych (w tym zapalenie tchawicy, zapalenie błony śluzowej nosa i gardła), zakażenia dróg moczowych, zakażenia wirusem opryszczki (w tym opryszczka, opryszczka wargowa oraz półpasiec), katar, zapalenie płuc, grypa, leukopenia, - ból głowy, zawroty głowy, parestezje, zapalenie spojówek, nadciśnienie tętnicze, zaczerwienienie skóry twarzy, podwyższenie ciśnienia tętniczego – kaszel, ból brzucha, biegunka, nudności, dyspepsja, owrzodzenia jamy ustnej, aftowe zapalenie jamy ustnej, wymioty, - nieprawidłowy wynik badań czynności wątroby (w tym zwiększenie aktywności aminotransferaz), wysypka (w tym zapalenie skóry), łysienie, świąd, - bóle kończyn, zmęczenie, osłabienie.

W wyniku wyszukiwania na stronach FDA, EMA i URPL dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Orencia (abatacept) odnaleziono informacje o powiązanych ze stosowaniem leku możliwym występowaniem poważnych infekcji spowodowanych stosowaniem preparatu. W lutym 2014 r. EMA z powodu wystąpienia 8 spontanicznych przypadków obrzęku naczynioruchowego zaleciła podmiotowi odpowiedzialnemu umieszczenie w następnym dokumencie PSUR informacji na temat związku przyczynowo-skutkowego oraz częstości występowania obrzęku naczynioruchowego u pacjentów stosujących ABA.

Dodatkowe informacje odnośnie efektywności klinicznej

Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa ABA włączono III fazowe badanie ALLOW. Podczas fazy pierwszej - inicjacji, *open-label* trwającej 12 tygodni wszyscy pacjenci otrzymali: jednorazowo dożylną dawkę nasycającą ABA, a następnie dawkę podskórną 125 mg tygodniowo. Do drugiej fazy podwójnie zaślepionej trwającej następnie 12 tygodni włączono pacjentów z fazy pierwszej, którzy odpowiedzieli na leczenie. Pacjentów randomizowano do grupy ABA (sc 125 mg raz na tydzień) oraz do grupy PLC. Trzecia faza, 12-tygodniowa miała charakter otwarty. Pacjenci otrzymujący uprzednio ABA kontynuowali leczenie, natomiast pacjenci przyjmujący uprzednio PLC zaczęli terapię ABA.

Odnośnie odpowiedzi DAS28 wyrażonej średnią zmianą tego wskaźnika względem wartości wyjściowej wykazano, iż u pacjentów otrzymujących aktywne leczenie w fazie I oraz w trakcie fazy II is. wyższą redukcję wartości DAS28 w porównaniu do wartości wyjściowej z dnia 0 badania. Podobnie różnice wystąpiły u pacjentów przyjmujących ABA przez kolejne III fazy badania względem pacjentów z fazy III (grupa PLC otrzymała aktywne leczenie).

Odnośnie oceny funkcjonowania pacjentów z RZS nie wykazano różnicy wartości HAQ – DI między fazami badania, jak też między grupami pacjentów aktywnie leczonych lub stosujących PLC w fazie randomizowanej.

4. Ocena analizy ekonomicznej

4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych przedstawiony w dokumentacji wnioskodawcy

Następnie, w ramach przesłanych uzupełnień do zidentyfikowanych przez Agencję niezgodności przedłożonych analiz względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r., przegląd analiz ekonomicznych

Dodatkowo, w ramach

Natomiast, w zakresie prac analitycznych prowadzonych w Agencji uzupełniono opis brakujących w AE wnioskodawcy analiz ekonomicznych, zidentyfikowanych w przeglądzie *Athanasakis 2013* i opublikowanych w pełnych tekstach (*Puolakka 2012, Saraux 2010, Vera-Llonch 2008b*).

W tabeli 32 zostały zestawione wyniki 21 analiz ekonomicznych dla populacji pacjentów z RZS, w tym 12 analiz opublikowanych w formie pełnych tekstów oraz 9 opublikowanych w formie abstraktów konferencyjnych. Wśród publikacji pełnotekstowych zidentyfikowano 5 analizy użyteczności-kosztów, 6 analiz efektywności-kosztów oraz 1 analizę kosztów-konsekwencji. Wyniki analiz użyteczności-kosztów, wskazują na najwyższą kosztową-efektywność terapii RTX w porównaniu do ABA i inhibitorów TNF, w populacji pacjentów po niepowodzeniu leczenia inhibitorem TNF (*Malottki 2011, Halinen 2010*) oraz wyższą kosztową-efektywność ABA, stosowanego razem z MTX, porównaniu do MTX (*Vera-Llonch 2008, Yuan 2010*), jak również wyższą kosztową-efektywność w porównaniu do LMPCh (*Vera-Llonch 2008b*). Wyniki analiz efektywności-kosztów wskazują, że schematy terapii uwzględniające podanie ABA po niepowodzeniu leczenia inhibitorem TNF są kosztowo-efektywniejsze od schematów uwzględniających RTX i IFX (*Bereśniak 2013, Puolakka 2012, Bereśniak 2011, Cimmino 2011, Saraux 2010*). Ponadto, ABA podawany w I linii leczenia pacjentom z nieprawidłową odpowiedzią na leczenie LMPCh jest terapią dominującą nad podaniem w I linii inhibitorów TNF (*Russel 2009*). Dodatkowo, wyniki analizy kosztów-konsekwencji wskazują na przewagę ABA nad IFX zarówno pod względem klinicznym jak i ekonomicznym, u pacjentów z nieprawidłową odpowiedzią na MTX (*Benucci 2013*). Wśród abstraktów konferencyjnych znalazło się 8 analiz użyteczności-kosztów oraz 1 analiza minimalizacji-kosztów. Wyniki analiz użyteczności-kosztów wskazują, że terapia ABA jest kosztowo-efektywniejsza od terapii IFX oraz TOC, w populacji pacjentów z nieprawidłową odpowiedzią na MTX (*Alfonso-Cristancho 2011*). Terapia ABA jest również najbardziej kosztowo-efektywną opcją w leczeniu pacjentów po niepowodzeniu terapii LMPCh (*Zou 2010*) oraz MTX (*Becerra Rojas 2011*). Stosowanie terapii ABA jest także kosztowo-efektywniejsze od terapii LMPCh, u pacjentów po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF (*Pericleous 2011*). Ponadto, terapia ABA+MTX jest kosztowo-efektywniejsza od terapii LMPCh (*Lebmeier 2010*). Z kolei, terapia RTX jest kosztowo-efektywniejsza od ABA, u pacjentów po niepowodzeniu terapii inhibitorami TNF. Analiza minimalizacji kosztów wykazała oszczędności wynikające ze stosowania ABA sc względem ABA iv, ADA, CER, GOL i TOC (*Ariza-Ariza 2013*).

Ponadto, zidentyfikowano 1 przegląd systematyczny analiz ekonomicznych dla abataceptu we wskazaniu RZS (*Athanasakis 2012*) (patrz: Tabela 31). Wyniki badań włączonych do przeglądu pokazują, że abatacept może być uznany za kosztowo-efektywny, zwłaszcza w populacji pacjentów z nieadekwatną odpowiedzią bądź nietolerancją inhibitorów TNF lub LMPCh.

Odnaleziono 2 analizy ekonomiczne oceniające stosowanie abataceptu w populacji pacjentów z MIZS. Publikacja pełnotekstowa *Ungar 2011* zawiera wyniki analizy efektywności klinicznej stosowania abataceptu w warunkach kanadyjskich, przeprowadzona została z perspektywy społecznej w 1-letnim horyzoncie czasowym. Wyniki tejże analizy wskazują, że koszt uzyskania dodatkowego efektu, zdefiniowanego, jako wystąpienie u jednego pacjenta odpowiedzi na leczenie ocenianej w skali ACR Pedi 30, w porównaniu z terapią MTX wynosi 16 204 \$. Dodatkowo, zidentyfikowano abstrakt *Yagudina 2011*, w którym przedstawiono wyniki analizy kosztów bezpośrednich związanych ze stosowaniem abataceptu i etanerceptu. Oszacowano, że 1-letnia terapia abataceptem pacjenta z aktywną postacią MIZS to koszt mieszczący się w przedziale 42 534 – 60 292 €, zaś terapii etanerceptem w przedziale 45 380 – 57 132 €.

Tabela 31. Opublikowane przeglądy systematyczne analiz ekonomicznych dla abataceptu we wskazaniu RZS

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p>Athanasakis 2013</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> BMS Hellas</p>	<p>Cel: ocena efektywności kosztowej stosowania abataceptu w populacji pacjentów z umiarkowaną lub ostrą postacią RZS</p> <p>Synteza wyników: jakościowa</p> <p>Źródła wyszukiwania i przedział czasu objętego wyszukiwaniem: PubMed, ISPOR Outcomes Research Digest, NHS EED, DARE; wyszukiwania nie ograniczono do konkretnej daty</p>	<p>Populacja: dorośli pacjenci z umiarkowaną lub ostrą postacią RZS</p> <p>Interwencja: abatacept</p> <p>Komparatory: leczenie biologiczne lub LMPCh</p> <p>Punkty końcowe: m.in. oczekiwana długość życia, jakość życia</p> <p>Metodyka: analizy kosztów efektywności, kosztów konsekwencji, kosztów leczenia, analizy wpływu na budżet, przeglądy systematyczne analiz</p> <p>Inne: język angielski</p>	<p>Włączone badania: 42 badania</p> <p>Kluczowe wyniki:</p> <p><u>Terapia ABA po leczeniu konwencjonalnymi LMPCh (9 badań):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zidentyfikowano 9 badań, • ABA względem MTX oceniono jako kosztowo efektywny w większości zidentyfikowanych badań - wyniki są różnicowane i przedstawiają ABA jako terapię od dominującej do terapii o efektywności kosztowej na granicy progu opłacalności lub zależnej od przyjętego progu opłacalności, • koszty terapii ABA w każdej z analiz były wyższe niż koszty terapii IFX, jednak były one równoważone wysokimi wartościami uzyskiwanymi dla QALY; w jednym z badań oceniano efektywność kosztową ABA względem RTX (ICER = 75 493 \$/QALY) <p><u>Terapia ABA leczeniu inhibitorami TNF (21 badań):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • w większości zidentyfikowanych badań wykazano efektywność kosztową ABA u pacjentów, u których wystąpiła nieadekwatna odpowiedź bądź nietolerancja leczenia co najmniej 1 inhibitorem TNF; • w 10 badaniach wykazano, że ABA jest bardziej kosztowo efektywny od RTX, natomiast w innych 4 badaniach wniosek z uzyskanych wyników był przeciwny (w 2 badaniach założono, że efektywność ABA i RTX jest jednakowa – brak odpowiedniej argumentacji do przyjęcia takiego założenia); • wykazano również wyższą efektywność kosztową ABA względem MTX i LMPCh; <p><u>Inne analizy oceniające terapię ABA (12 badań):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wyniki analizy CUA przedstawionej w publikacji <i>Wong 2011</i> wykazały, że kosztowa efektywność terapii ABA i MTX znajduje się poniżej progu opłacalności stosowanego w USA *; • dodatkowo analiza kosztów choroby przedstawiona w <i>Wong 2011</i> wykazała, że koszty zakupu i podania leku są niższe dla ABA, jednak wyniki przeglądu <i>Liu 2012</i> nie wskazują na ABA jako na terapię o najniższych kosztach w przeliczeniu na liczbę pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie; • w publikacji <i>Wong 2011</i> przedstawiono również wyniki analizy kosztów choroby, które wskazują na • wyniki analizy przedstawionej w publikacji <i>Kiely 2012</i> oceniających ABA vs anty-TNF wykazały, że ABA jest wysoce kosztowo-efektywny; • wyniki analiz przedstawionych w publikacjach <i>Cole 2008</i> oraz <i>Yuan 2010</i> wskazują, że korzyści wynikające ze stosowania terapii ABA mogą całkowicie zrównoważyć utratę produktywności u pacjentów z RZS <p>Wnioski autorów przeglądu:</p> <p>Większość badań oceniających skuteczność stosowania abataceptu w populacji pacjentów z umiarkowaną lub ostrą postacią RZS wskazuje, że abatacept może być efektywny kosztowo. W szczególności u pacjentów z nieadekwatną odpowiedzią bądź nietolerancją inhibitorów TNF lub konwencjonalnej LMPCh.</p>

program lekowy: Leczenie abataceptem RZS i MIZS o przebiegu agresywnym (ICD 10: M05, M06, M08)

			Ograniczenia: <ul style="list-style-type: none">•większość analiz uwzględnia jedynie koszty płatnika pomijając koszty pośrednie niemedyce (utrata produktywności, koszty opieki nieformalnej), które stanowią znaczący odsetek ogólnych kosztów RZS;•do przeglądu zakwalifikowano jedynie anglojęzyczne publikacje;•część włączonych badań została opublikowana jedynie w formie abstraktu
--	--	--	---

*zwyczajowo przyjęty 50 000 \$/QALY; **ABA** - abatacept; **LMPCh** – leki modyfikujące przebieg choroby; **MTX** – metotreksat, **RTX** – rytuksyma

Tabela 32. Opublikowane analizy ekonomiczne

Badanie	Kraj/warunki	Porównania	Metodyka	Wyniki/Wnioski
Wskazanie: RZS				
Publikacje pełnotekstowe				
Analiza użyteczności kosztów				
<p>Malotki 2011 Uwzględniona w AE wnioskodawcy</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> NIHR HTA</p>	Wielka Brytania	<p>ADA ETA IFX RTX ABA</p> <p>} vs leczenie konwencjonalne LMPCh (MTX, SUL, LEF)</p>	<p>Populacja: pacjenci z RZS po niepowodzeniu leczenia jednym z inhibitorów TNF</p> <p>Typ analizy: CUA</p> <p>Perspektywa: płatnik publiczny</p> <p>Dyskontowanie: 3,5% dla efektów i kosztów;</p> <p>Horyzont czasowy: bd</p> <p>Źródła danych: przegląd systematyczny badań klinicznych (skuteczność kliniczna)</p>	<p>Wyniki:</p> <ul style="list-style-type: none"> •ICER (ABA vs LMPCh): £38 600/QALY; •ICER (ADA vs LMPCh): £34,300/QALY; •ICER (ETA vs LMPCh): £38,800/QALY; •ICER (IFX vs LMPCh): £36,200/QALY; •ICER (RTX vs LMPCh): £21,200/QALY; •ICER (RTX vs ABA) > £100.000/QALY; <p>Wnioski: RTX jest terapią dominującą nad ABA, ADA, ETA i IFX u pacjentów z RZS, u których nie powiodło się leczenie jednym z inhibitorów TNF. Dane z badań RCT wskazują, że RTX i ABA są skuteczniejsze od leczenia konwencjonalnego.</p> <p>Ograniczenia: Brak badań RCT oceniających skuteczność kliniczną inhibitorów TNF oraz brak badań bezpośrednio porównujących ocenianych 5 technologii.</p>
<p>Hallinen 2010 Uwzględniona w AE wnioskodawcy</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Roche Oy</p>	Finlandia	<p>ADA+MTX ETA+MTX IFX+MTX RTX+MTX ABA+MTX</p> <p>} vs leczenie objawowe (BSC)</p>	<p>Populacja: pacjenci z RZS po niepowodzeniu leczenia inhibitorem TNF</p> <p>Typ analizy: CUA (<i>efficiency frontier</i>)</p> <p>Perspektywa: perspektywa społeczna (z wykluczeniem kosztów związanych z utratą produktywności)</p> <p>Dyskontowanie: 3% dla efektów i kosztów;</p> <p>Horyzont czasowy: dożywotni</p> <p>Źródła danych: badania kliniczne (skuteczność kliniczna); Finish Unit Cost list i Finish Medicine Tariffs (koszty)</p>	<p>Wyniki:</p> <ul style="list-style-type: none"> •ICER (RTX+MTX vs BSC): €30 248/QALY; •ICER (ADA+MTX vs BSC): €50 941/QALY; •ICER (ETA+MTX vs BSC): €50 372/QALY; •ICER (IFX+MTX vs BSC): €36 121/QALY; •ICER (ABA+MTX vs BSC): €67 003/QALY; <p>Wnioski: Terapia RTX, u pacjentów z RZS po niepowodzeniu leczenia inhibitorem TNF, jest skuteczniejsza i tańsza od leczenia ADA, ABA oraz ETA.</p>
<p>Yuan 2010* Uwzględniona w AE wnioskodawcy</p>	Stany Zjednoczone	<p>ABA+MTX RTX+MTX</p> <p>} vs MTX</p>	<p>Populacja: pacjenci z aktywną postacią RZS (kobiety w wieku 55-64 lat) i nieprawidłową odpowiedzią na leczenie inhibitorem TNF</p> <p>Typ analizy: CUA</p>	<p>Wyniki: Dla progu opłacalności \$50 000/QALY</p> <ul style="list-style-type: none"> •ICER (ABA+MTX vs MTX): \$47 191 (95%CI: 44 810-49 920)/QALY;

<p><u>Źródła finansowania:</u> bd Roche Oy</p>			<p>Perspektywa: perspektywa płatnika instytucjonalnego Dyskontowanie: 3% dla kosztów Horyzont czasowy: dożywotni Źródła danych: badania kliniczne (skuteczność kliniczna), koszty płatnika instytucjonalnego</p>	<p>•ICER (RTX+MTX vs MTX): \$54 891 (95%CI: 52 274-58 073)/QALY; •prawdopodobieństwo kosztowej-efektywności ABA: 90% •prawdopodobieństwo kosztowej-efektywności RTX: 0%</p> <p>Wnioski: Abatacept stosowany u pacjentów z aktywnym RZS jest bardziej kosztowo-efektywny od rytuksumabu, z perspektywy płatnika instytucjonalnego w USA. Wyniki te powinny być potwierdzone w analizach z wykorzystaniem badań bezpośrednio porównujących analizowane leki.</p>
<p>Vera-Llonch 2008 Uwzględniona w AE wnioskodawcy <u>Źródła finansowania:</u> Bristol-Myers Squibb</p>	<p>Stany Zjednoczone</p>	<p>ABA+MTX vs MTX</p>	<p>Populacja: umiarkowana lub ostra postać RZS, nieprawidłowa odpowiedź na MTX Typ analizy: CUA Perspektywa: płatnik Dyskontowanie: 3% dla efektów i kosztów; Horyzont czasowy: 10 lat; dożywotni Źródła danych: wyceny świadczeń Medicare (koszty); badania kliniczne (skuteczność kliniczna)</p>	<p>Wyniki: •ICER (ABA+MTX vs MTX) w 10-letnim horyzoncie czasowym [95%C]: \$47 910 [\$44 641, \$52 136] /QALY; •ICER (ABA+MTX vs MTX) w dożywotnim horyzoncie czasowym [95%CI]: \$43 041 [\$39 070, \$46 725] /QALY; Wnioski: ABA jest lekiem kosztowo-efektywnym u pacjentów z umiarkowaną lub ostrą postacią RZS, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie MTX.</p>
<p>Vera-Llonch 2008b Nieuwzględniona w AE wnioskodawcy <u>Źródła finansowania:</u> bd</p>	<p>Stany Zjednoczone</p>	<p>ABA vs LMPCh</p>	<p>Populacja: umiarkowana do ostrej postaci RZS i nieprawidłowa odpowiedź na leczenie inhibitorami TNF, kobiety w wieku 55-64 lata Typ analizy: CUA Perspektywa: płatnik publiczny Dyskontowanie: 3% dla efektów i kosztów; Horyzont czasowy: 10-letni; dożywotni Źródła danych: opublikowane badania kliniczne (ATTAIN) (skuteczność kliniczna); wycena Medicare (bezpośrednie koszty medyczne)</p>	<p>Wyniki: <u>Horyzont czasowy: 10-letni</u> •ICER (ABA vs LMPCh): 50 576 (95%CI:47 056 – 54 944) \$/QALY <u>Horyzont czasowy: dożywotni</u> •ICER (ABA vs LMPCh): 45 979 (95%CI:42 678 – 49 932) \$/QALY Wnioski: Terapia ABA jest kosztowo-efektywna, biorąc pod uwagę obecne standardy leczenia, pacjentów z postacią RZS umiarkowaną do nasiloną i niewłaściwą odpowiedzią na leczenie inhibitorami TNF.</p>
Analiza efektywności kosztów				
<p>Bereśniak 2013 Uwzględniona w AE wnioskodawcy <u>Źródła finansowania:</u> Bristol-Myers Squibb</p>	<p>Niemcy</p>	<p>•Sekwencja A: ADA-ABA-ETA •Sekwencja B: ADA-RTX-ETA •Sekwencja C: ADA-ETA-ABA •Sekwencja D: ADA-ETA-IFX</p>	<p>Populacja: pacjenci z RZS i nieprawidłową odpowiedzią na leczenie inhibitorami TNF Typ analizy: CEA Perspektywa: płatnik publiczny Dyskontowanie: bd Horyzont czasowy: 2-letni (6 msc interwały) Źródła danych: badanie obserwacyjne na kohorcie niemieckich pacjentów, listy leków (koszty), badania kliniczne (skuteczność kliniczna);</p>	<p>Wyniki: <u>Punkt końcowy: LDAS</u> Sek A vs Sek B: •633 €/dzień z LDAS vs 728 €/dzień z LDAS (p<0,01) Sek C vs Sek D: •1 067 €/dzień z LDAS vs 2 000 €/dzień z LDAS (p<0,01) <u>Punkt końcowy: remisja (określana na podstawie DAS28)</u></p>

			ATTAIN, LTE, REACT, REFLEX)	<p>Sek A vs Sek B:</p> <ul style="list-style-type: none"> •1 222 €/dzień z LDAS vs 1 812 €/dzień z LDAS (p<0,01) <p>Sek C vs Sek D:</p> <ul style="list-style-type: none"> •3 592 €/dzień z LDAS vs 6 623 €/dzień z LDAS (p<0,01) <p>Wnioski:</p> <p>Sekwencja leczenia pacjentów z RZS (po niepowodzeniu leczenia co najmniej 1 inhibitorem TNF) uwzględniająca podanie wcześniej ABA jest skuteczniejsza i bardziej kosztowo-efektywna od sekwencji uwzględniającej wcześniejsze podanie RTX bądź inhibitorów TNF.</p>																											
<p>Puolukka 2012 Nieuwzględniona w AE wnioskodawcy</p> <p>Źródła finansowania: Bristol-Myers Squibb</p>	Finlandia	<ul style="list-style-type: none"> •Sekwencja A: ADA-ABA-ETA •Sekwencja B: ADA-RTX-ETA •Sekwencja C: ETA-ABA-ADA •Sekwencja D: ETA-RTX-ADA •Sekwencja E: IFX-ABA-ETA •Sekwencja F: IFX-RTX-ETA <p>Sek A vs Sek B Sek C vs Sek D Sek E vs Sek F</p>	<p>Populacja: pacjenci z umiarkowaną lub ostrą postacią RZS i niewystarczającą odpowiedzią na leczenie inhibitorami TNF (ADA, ETA lub IFX)</p> <p>Typ analizy: CEA</p> <p>Perspektywa: płatn k publiczny</p> <p>Dyskontowanie: bd</p> <p>Horyzont czasowy: 2-letni</p> <p>Źródła danych: opinie ekspertów, badania kliniczne (skuteczność kliniczna; ATTAIN, LTE, REFLEX); opinie ekspertów (dane kosztowe)</p>	<p>Wyniki:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Sekwencja</th> <th colspan="2">Jednostka</th> <th rowspan="2">p</th> </tr> <tr> <th>€/dzień z LDAS</th> <th>€/dzień w remisji</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>829 (±85)</td> <td>428 (±45)</td> <td rowspan="2"><0,01</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>1 292 (±136)</td> <td>516 (±56)</td> </tr> <tr> <td>C</td> <td>829 (±85)</td> <td>429 (±46)</td> <td rowspan="2"><0,01</td> </tr> <tr> <td>D</td> <td>1 292 (±136)</td> <td>517 (±56)</td> </tr> <tr> <td>E</td> <td>840 (±85)</td> <td>434 (±45)</td> <td rowspan="2"><0,01</td> </tr> <tr> <td>F</td> <td>1 309 (±136)</td> <td>523 (±56)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Wnioski:</p> <p>Sekwencje leczenia pacjentów z RZS polegające na uwzględnieniu ABA, jako drugiej opcji leczenia biologicznego, wydają się być bardziej kosztowo-efektywna od sekwencji uwzględniających RTX.</p>	Sekwencja	Jednostka		p	€/dzień z LDAS	€/dzień w remisji	A	829 (±85)	428 (±45)	<0,01	B	1 292 (±136)	516 (±56)	C	829 (±85)	429 (±46)	<0,01	D	1 292 (±136)	517 (±56)	E	840 (±85)	434 (±45)	<0,01	F	1 309 (±136)	523 (±56)
Sekwencja	Jednostka		p																												
	€/dzień z LDAS	€/dzień w remisji																													
A	829 (±85)	428 (±45)	<0,01																												
B	1 292 (±136)	516 (±56)																													
C	829 (±85)	429 (±46)	<0,01																												
D	1 292 (±136)	517 (±56)																													
E	840 (±85)	434 (±45)	<0,01																												
F	1 309 (±136)	523 (±56)																													
<p>Russell 2009 Uwzględniona w AE wnioskodawcy</p> <p>Źródła finansowania: Bristol-Myers Squibb International</p>	Kanada	<p>ABA → ETA → IFX → LMPCh vs ETA → IFX → ADA → LMPCh</p>	<p>Populacja: pacjenci z umiarkowaną lub ostrą postacią RZS i nieprawidłową odpowiedzią na leczenie LMPCh i/lub inhibitorem TNF</p> <p>Typ analizy: CEA</p> <p>Perspektywa: płatn k publiczny</p> <p>Dyskontowanie: bd</p> <p>Horyzont czasowy: 2-letni</p> <p>Źródła danych: badanie ATTAIN, TEMPO oraz Kremer 2005 (skuteczność kliniczna); Health Canada product monographs oraz publikacje (koszty)</p>	<p>Wyniki:</p> <p><u>Punkt końcowy – osiągnięcie LDAS:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> •terapia [ABA → ETA → IFX → LMPCh] dominuje nad [ETA → IFX → ADA → LMPCh]; •ICER ([ETA → ABA → IFX → LMPCh] vs [ETA → IFX → ADA → LMPCh]): \$(Cad)12 514/LDAS; <p><u>Punkt końcowy – remisja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> •terapia [ABA → ETA → IFX → LMPCh] dominuje nad [ETA → IFX → ADA → LMPCh]; •ICER ([ETA → ABA → IFX → LMPCh] vs [ETA → IFX → ADA → LMPCh]): \$(Cad)16 829/remisja; <p>Wnioski:</p> <p>ABA w I linii leczenia biologicznego, u pacjentów z RZS z nieprawidłową odpowiedzią na LMPCh, jest terapią dominującą nad</p>																											

				stosowaniem w I linii inhbitorów TNF. Zarówno przyjmując za punkt końcowy osiągnięcie LDAS jak i osiągnięcie remisji. Ograniczenia: brak badań bezpośrednio porównujących leki biologiczne stosowane w RZS.																				
Bereśniak 2011 Uwzględniona w AE wnioskodawcy <u>Źródła finansowania:</u> bd	Hiszpania	<ul style="list-style-type: none"> •Sekwencja A: ETA-ABA-ADA •Sekwencja B: ETA-RTX-ADA •Sekwencja C: ETA-ADA-ABA •Sekwencja D: ETA-ADA-IFX 	<p>Populacja: pacjenci z umiarkowaną lub ostrą postacią RZS i nieprawidłową odpowiedzią na leczenie co najmniej jednym inhibitorem TNF</p> <p>Typ analizy: CEA</p> <p>Perspektywa: płatnik publiczny</p> <p>Dyskontowanie: bd</p> <p>Horyzont czasowy: 2-letni</p> <p>Źródła danych: opublikowane badania kliniczne (ATTAIN, ReAct, REFLEX, LTE) (skuteczność kliniczna); opinie eksperckie (bezpośrednie koszty medyczne)</p>	<p>Wyniki:</p> <ul style="list-style-type: none"> •ICER za kolejny dzień z remisją (A vs B): 84€; •ICER za dodatkowy dzień z LDAS (A vs B): 91€ <p>Wnioski: Sekwencja leczenia pacjentów z RZS polegająca na podaniu ABA po niepowodzeniu leczenia ETA jest skuteczniejsza i bardziej kosztowo-efektywna od sekwencji z RTX i inhibitorami TNF.</p> <p>Ograniczenia: brak badań oceniających bezpośrednio koszty medyczne leczenia RZS w Hiszpanii.</p>																				
Cimmino 2011 Uwzględniona w analizie wnioskodawcy <u>Źródło finansowania:</u> Bristol-Myers Squibb	Włochy	<ul style="list-style-type: none"> •Sekwencja A: ETA-ABA-ADA •Sekwencja B: ETA-RTX-ADA •Sekwencja C: ETA-ADA-ABA Sekwencja D: ETA-ADA-IFX 	<p>Populacja: pacjenci z RZS o postaci od umiarkowanej do ostrej i nieodpowiednią odpowiedzią na leczenie inhibitorem TNF</p> <p>Typ analizy: CEA</p> <p>Perspektywa: płatnik publiczny</p> <p>Dyskontowanie: bd</p> <p>Horyzont czasowy: 2-letni (6-msc interwały)</p> <p>Źródła danych: badania kliniczne ATTAIN + LTE, REACT, REFLEX + LTE (skuteczność kliniczna); opinie eksperckie (bezpośrednie koszty medyczne)</p>	<p>Wyniki:</p> <p><u>ICER za dodatkowy dzień z LDAS:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> •Sekwencja A vs B: €376 vs €456, p<0,01; •Sekwencja C vs D: €642 vs €1164, p<0,01 <p><u>ICER za dodatkowy dzień w remisji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> •Sekwencja A vs B: €741 vs €1158, p<0,01; •Sekwencja C vs D: €2173 vs €3923; p<0,01 <p>Wnioski: Sekwencja leczenia biologicznego polegająca na podaniu abataceptu po niepowodzeniu terapii inhibitorem TNF wydaje się być znacząco bardziej kosztowo-efektywna niż sekwencja uwzględniająca podanie RTX w celu osiągnięcia LDAS lub remisji. Podobnie, sekwencja polegająca na podaniu abataceptu po niepowodzeniu leczenia dwoma inhibitorami TNF wydaje się być bardziej kosztowo-efektywna niż sekwencja uwzględniająca infliksimab.</p>																				
Saraut 2010 <u>Nieuwzględniona</u> w AE wnioskodawcy <u>Źródła finansowania:</u> Bristol-Myers Squibb	Francja	<ul style="list-style-type: none"> •Sekwencja 1: ETA-ABA-ADA •Sekwencja 2: ETA-RTX-ADA •Sekwencja 3: ETA-ADA-ABA •Sekwencja 4: ETA-ADA-IFX 	<p>Populacja: pacjenci z RZS i nieprawidłową odpowiedzią na leczenie co najmniej 1 inhibitorem TNF</p> <p>Typ analizy: CEA</p> <p>Perspektywa: płatnik publiczny</p> <p>Dyskontowanie: bd</p> <p>Horyzont czasowy: 2-letni (6-msc interwały)</p> <p>Źródła danych: opublikowane badania kliniczne (ATTAIN, ReAct, REFLEX, Karlsson 2008) (skuteczność kliniczna); opinie eksperckie, listy</p>	<p>Wyniki:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Sekwencja</th> <th colspan="2">Jednostka</th> <th rowspan="2">p</th> </tr> <tr> <th>€TEND z LDAS</th> <th>€TEND w remisji</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>278 (±32,9)</td> <td>526 (±50)</td> <td rowspan="2"><0,01</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>303 (±29,4)</td> <td>742 (±52)</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>473 (±124)</td> <td>1521 (±785)</td> <td rowspan="2"><0,01</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>817 (±84)</td> <td>2677 (±205)</td> </tr> </tbody> </table>	Sekwencja	Jednostka		p	€TEND z LDAS	€TEND w remisji	1	278 (±32,9)	526 (±50)	<0,01	2	303 (±29,4)	742 (±52)	3	473 (±124)	1521 (±785)	<0,01	4	817 (±84)	2677 (±205)
Sekwencja	Jednostka		p																					
	€TEND z LDAS	€TEND w remisji																						
1	278 (±32,9)	526 (±50)	<0,01																					
2	303 (±29,4)	742 (±52)																						
3	473 (±124)	1521 (±785)	<0,01																					
4	817 (±84)	2677 (±205)																						

			leków (bezpośrednie koszty medyczne)	TEND – (ang. <i>theoretical expected number of days</i>) Wnioski: Wykorzystanie zaawansowanego modelu z CEA wydaje się być właściwym podejściem do oceny kosztowej efektywności strategii leczenia RZS.																													
Inne																																	
Benucci 2013 <u>Źródła finansowania:</u> Autorami są częściowo byli bądź obecni pracownicy Bristol-Myers Squibb	Włochy	IFX+MTX ABA+MTX } vs PLC+MTX	Populacja: pacjenci z aktywnym RZS i nieprawidłową odpowiedzią na MTX Typ analizy: CCA (analiza kosztów-konsekwencji) Perspektywa: płatn k publiczny Dyskontowanie: bd Horyzont czasowy: 6 msc; 12 msc Źródła danych: badanie ATTEST (skuteczność kliniczna), metaanaliza Cochrane (bezpieczeństwo); listy leków, wycena za DRG (koszty)	Wyniki: <table border="1"> <thead> <tr> <th>Scenariusz</th> <th>Efekt</th> <th>Horyzont</th> <th>ABA</th> <th>IFX</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="4">badanie ATTAİN</td> <td rowspan="2">msc w remisji</td> <td>6 msc</td> <td>11 024 €</td> <td>8 347 €</td> </tr> <tr> <td>12 msc</td> <td>7 297 €</td> <td>4 174 €</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">msc z LDAS</td> <td>6 msc</td> <td>6 018 €</td> <td>6 959 €</td> </tr> <tr> <td>12 msc</td> <td>3 909 €</td> <td>3 625 €</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">„real-life”*</td> <td rowspan="2">msc w remisji</td> <td>6 msc</td> <td>5 321 €</td> <td>7 189 €</td> </tr> <tr> <td>msc z LDAS</td> <td>6 msc</td> <td>2 819 €</td> <td>3 916 €</td> </tr> </tbody> </table> *korekta dawkowania, uwzględnienie innych doniesień naukowych o bezpieczeństwie i kosztach Wnioski: Terapia ABA przynosi więcej korzyści niż IFX u pacjentów z RZS, u których nie wystąpiła prawidłowa odpowiedź na leczenie MTX – zarówno pod względem klinicznym jak i ekonomicznym.	Scenariusz	Efekt	Horyzont	ABA	IFX	badanie ATTAİN	msc w remisji	6 msc	11 024 €	8 347 €	12 msc	7 297 €	4 174 €	msc z LDAS	6 msc	6 018 €	6 959 €	12 msc	3 909 €	3 625 €	„real-life”*	msc w remisji	6 msc	5 321 €	7 189 €	msc z LDAS	6 msc	2 819 €	3 916 €
Scenariusz	Efekt	Horyzont	ABA	IFX																													
badanie ATTAİN	msc w remisji	6 msc	11 024 €	8 347 €																													
		12 msc	7 297 €	4 174 €																													
	msc z LDAS	6 msc	6 018 €	6 959 €																													
		12 msc	3 909 €	3 625 €																													
„real-life”*	msc w remisji	6 msc	5 321 €	7 189 €																													
		msc z LDAS	6 msc	2 819 €	3 916 €																												
Abstrakty konferencyjne (analiza użyteczności-kosztów)																																	
Alfonso-Cristancho 2011 (abstrakt A126-A127) Uwzględniona w AE wnioskodawcy <u>Źródła finansowania:</u> bd	Wenezuela	ABA IFX } vs MTX	Populacja: pacjenci z RZS z nieprawidłową odpowiedzią na MTX Typ analizy: CUA Perspektywa: płatn k publiczny Dyskontowanie: 3% dla efektów i kosztów Horyzont czasowy: 10 lat Źródła danych: przegląd literatury (skuteczność kliniczna), szpitale prywatne i publiczne (dane kosztowe)	Wyniki: •ICER (ABA vs MTX): U\$ 39 980 (36 649 - 45 011)/QALY; •ICER (IFX vs MTX): U\$ 77 790 (62 369 – 98 124)/QALY Wnioski: Stosowanie ABA jest bardziej kosztowo-efektywne niż stosowanie IFX (porównując obydwu do MTX), u pacjentów z RZS i nieprawidłową odpowiedzią na leczenie MTX.																													
Alfonso-Cristancho 2011 (abstrakt A127) Uwzględniona w AE wnioskodawcy <u>Źródła finansowania:</u> bd	Kolumbia	ABA IFX } vs MTX	Populacja: pacjenci z RZS z nieprawidłową odpowiedzią na MTX Typ analizy: CUA Perspektywa: płatn k publiczny Dyskontowanie: 3% dla efektów i kosztów Horyzont czasowy: 10 lat Źródła danych: przegląd literatury (skuteczność kliniczna)	Wyniki: •ICER (ABA vs MTX): U\$ 37 513 (35 221 - 39 909)/QALY; •ICER (IFX vs MTX): U\$ 75 873 (62 825 – 103 132)/QALY Wnioski: Stosowanie ABA jest bardziej kosztowo-efektywne niż stosowanie IFX (porównując obydwu do MTX), u pacjentów z RZS i nieprawidłową odpowiedzią na leczenie MTX.																													

			kliniczna), szpitale prywatne i publiczne (dane kosztowe)	
Alfonso-Cristancho 2011 (abstrakt A563) Uwzględniona w AE wnioskodawcy <u>Źródła finansowania:</u> bd	Kolumbia	ABA vs TOC	Populacja: pacjenci z RZS z nieprawidłową odpowiedzią na MTX Typ analizy: CUA Perspektywa: płatn k publiczny Dyskontowanie: 3% dla efektów i kosztów Horyzont czasowy: 20 lat Źródła danych: przegląd literatury (skuteczność kliniczna), prywatni i publiczni świadczeniodawcy (koszty)	Wyniki: • Koszty: U\$ 132 654 (129 198 – 145 203) dla ABA; U\$ 283 753 (275 809 – 315 551) dla TOC; • Efekty: 7,21 (7,02 – 7,42) QALY dla ABA; 7,15 (6,96-7,37) QALY dla TOC Wnioski: ABA jest terapią dominującą nad TOC w leczeniu pacjentów z RZS z nieprawidłową odpowiedzią na leczenie MTX.
Becerra Rojas 2011 (abstrakt) <u>Źródła finansowania:</u> bd	Peru	ABA+MTX vs ETA+MTX ADA+MTX IFX+MTX TOC+MTX	Populacja: pacjenci z umiarkowaną lub ostrą postacią RZS i nieprawidłową odpowiedzią na leczenie MTX Typ analizy: CUA Perspektywa: płatn k publiczny Dyskontowanie: 3% dla efektów i kosztów Horyzont czasowy: 5 lat Źródła danych: przegląd literatury (efekty zdrowotne), szpitale prywatne i publiczne (koszty)	Wyniki/Wnioski: Terapia ABA+MTX jest skuteczniejsza i tańsza od ETA+MTX, ADA+MTX, IFX+MTX oraz TOC+MTX. W związku z powyższym terapia ABA+MTX jest terapią dominującą.
Pericleous 2011 (abstrakt) Uwzględniona w AE wnioskodawcy <u>Źródła finansowania:</u> bd	Wielka Brytania	ABA vs LMPCh	Populacja: pacjenci z RZS po niepowodzeniu leczenia inhibitorem TNF Typ analizy: CUA Perspektywa: płatn k publiczny Dyskontowanie: bd Horyzont czasowy: dożywotni Źródła danych: badanie ATTAIN oraz BSRBR (efekty zdrowotne); dane z publikacji (koszty)	Wyniki: ICER (ABA vs LMPCh): £27 936/QALY Wnioski: Terapia ABA jest kosztowo-efektywna u pacjentów z RZS po niepowodzeniu leczenia inh bitorem TNF.
Zou 2010 (abstrakt) Uwzględniona w AE wnioskodawcy <u>Źródła finansowania:</u> bd	Kanada	MTX vs ABA ETA IFX	Populacja: pacjenci z umiarkowaną lub ostrą postacią RZS i nieprawidłową odpowiedzią na leczenie LMPCh Typ analizy: CUA Perspektywa: ministerstwo zdrowia Dyskontowanie: 5% dla efektów i kosztów Horyzont czasowy: 1/5/10-letni oraz dożywotni Źródła danych: bd	Wyniki: •ICER (ABA vs MTX): \$93 000/QALY; •ICER (ETA vs MTX): \$96 000/QALY; •ICER (ADA vs MTX): \$112 000/QALY; •ICER (IFX vs MTX): \$171 000/QALY Wnioski: Przy WTP z przedziału \$80 000-97 000 ABA jest najbardziej kosztowo-efektywną opcją terapeutyczną.
Lebmeier 2010 (abstrakt) Uwzględniona w AE wnioskodawcy <u>Źródła finansowania:</u> bd	Wielka Brytania	ABA+MTX vs konwencjonalne LMPCh	Populacja: pacjenci z umiarkowaną lub ostrą postacią RZS i nieprawidłową odpowiedzią na leczenie co najmniej jednym LMPCh Typ analizy: CUA Perspektywa: płatn k publiczny (NHS)	Wyniki: ICER (ABA+MTX vs konwencjonalne LMPCh): £27 657/QALY Wnioski: Terapia ABA+MTX jest kosztowo-efektywną opcją leczenia w odniesieniu do konwencjonalnych LMPCh, u pacjentów z RZS i

			Dyskontowanie: 3,5% dla efektów i kosztów Horyzont czasowy: dożywotni Źródła danych: bd	nieprawidłową odpowiedzią na MTX.	
Yunger 2009 (abstrakt) Uwzględniona w AE wnioskodawcy <u>Źródła finansowania:</u> bd	Kanada	ABA (+/- MTX) RTX (+/- MTX)	I. standardowe: vs ADA+MTX IFX+MTX LEF; Au; CSA I. paliatywne	Populacja: pacjenci z RZS i nieadekwatną odpowiedzią na leczenie inhibitorami TNF Typ analizy: CUA Perspektywa: Ontario Ministry of Health Dyskontowanie: 5% dla efektów i kosztów; Horyzont czasowy: dożywotni Źródła danych: bd	Wyniki: •ICER (RTX vs leczenie standardowe): \$8 380/QALY; •ICER (ABA vs leczenie standardowe): \$48 000/QALY; Wnioski: W analizowanej populacji RTX okazał się bardziej kosztowo-efektywny od ABA.
Analiza minimalizacji kosztów					
Ariza-Ariza 2013 Nieuwzględniona w AE wnioskodawcy <u>Źródła finansowania:</u> bd	Hiszpania	ABA sc vs	ABA iv ADA CER ETA GOL IFX TOC	Populacja: pacjenci z RZS i nieadekwatną odpowiedzią na leczenie MTX Typ analizy: CMA Perspektywa: płatn k publiczny Dyskontowanie: 3% Horyzont czasowy: 3-letni Źródła danych: cena zbytu netto, dane lokalne	Wyniki: •Roczny koszt terapii ABA sc: €11 521,36/pacjent; •3-letni koszt terapii ABA sc: €32 138,43/ pacjent Wnioski: Terapia ABA sc jest tańsza od terapii ABA iv, ADA, CER, GOL i TOC.
Wskazanie: MIZS					
Ungar 2011 Uwzględniona w AE wnioskodawcy <u>Źródła finansowania:</u> bd	Kanada	ETA IFX ADA ABA	vs MTX	Populacja: pacjenci z wielostawową postacią MIZS i wcześniejszą nieprawidłową odpowiedzią bądź nietolerancją LMPCh Typ analizy: CEA, analiza probabilistyczna Perspektywa: społeczna Dyskontowanie: nd Horyzont czasowy: 1-roczy (2x 6 msc interwały) Źródła danych: przegląd systematyczny badań klinicznych (skuteczność kliniczna), dane kosztowe (bez pośrednie medyczne: koszty leków, koszty podania leków, koszty monitorowania, oraz koszty niemedyczne: utrata produktywności rodziny/ opiekunów)	Wyniki: Koszt za dodatkowego pacjenta z odpowiedzią mierzoną w skali ACR Pedi 30: •ICER (ETA): 26 061 (95%CI: 17 070 - 41 834) \$/ ACR Pedi 30; •ICER (ADA): 46 711 (95%CI: 30 042 – 75 787) \$/ ACR Pedi 30; •ICER (ABA): 16 204 (95%CI: 11 393 – 22 608) \$/ ACR Pedi 30; •ICER (IFX): 31 209 (95%CI: 16 659 – 66 220) \$/ ACR Pedi 30; Wnioski: leczenie biologiczne jest skuteczniejsze niż terapia MTX w uzyskiwaniu krótkoterminowej odpowiedzi u pacjentów z MIZS, u których nie wystąpiła prawidłowa odpowiedź na leczenie LMPCh. Brak jest wyników badań oceniających skuteczność terapii biologicznej w długim okresie obserwacji. Organicznie: brak badań bezpośrednio porównujących terapie biologiczne uniemożliwia przeprowadzenie porównania. Otrzymane wartości ICER dla porównania terapii biologicznych z MTX nie powinny być między sobą porównywane w celu wyciągnięcia wniosków odnośnie opłacalności terapii biologicznych względem siebie.
Yagudina 2011 (abstrakt)	Rosja	ABA vs ETA		Populacja: pacjenci z aktywną postacią MIZS (15-65 kg), po niepowodzeniu leczenia konwencjonalną terapią przez 3 msc	Wyniki: •Całkowite koszty bezpośrednie terapii ABA: 42 534 – 60 292€

Uwzględniona w AE wnioskodawcy <u>Źródła finansowania:</u> bd			Typ analizy: ocena kosztów bezpośrednich Perspektywa: wspólna płatnika i świadczeniobiorcy Dyskontowanie: nd Horyzont czasowy: 1-roczny Źródła danych: formularze zgłoszeniowe (dawkowanie)	•Całkowite koszty bezpośrednie terapii ETA: 45 380 – 57 132€
--	--	--	--	---

*zweryfikowano na podstawie abstraktu z uwagi na brak pełnego tekstu; **ABA** – abatacept; **ADA** – adalimumab; **Au** – złoto; **BSC** – (ang. *best supportive care*) leczenie objawowe; **BSRBR** – British Society for Rheumatology Biologics Register; **CSA** – cyklosporyna; **DRG** – (ang. Disease-Related Group), pl. jednorodne grupy pacjentów; **GOL** –golimumab; **ETA** – etanercept; **IFX** – infliksimab; **LDAS** – (ang. low disease activity state) niska aktywność choroby; **LEF** – leflunomid; **LMPCh** – leki modyfikujące przebieg choroby; **MHDAS** – (ang. moderate to high disease activity) umiarkowana lub wysoka aktywność choroby **MTX** – metotreksat; **PLC** - placebo; **RTX** – rytuksymab; **SUL** – sulfasalazyna; **WTP** – willingness-to-pay; **TEND** – (ang. *theoretical expected number of days*)

4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności stosowania abataceptu (Orencia) w ramach programu lekowego „Leczenie abataceptem reumatoidalnego zapalenie stawów (RZS) i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) o przebiegu agresywnym (ICD-10: M05, M06, M08)”.

Technika analityczna

Analiza ekonomiczna wnioskodawcy

Porównywane interwencje

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS)

•Interwencja: abatacept (iv, sc)

•Komparatory:

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS)

•Interwencja: abatacept (iv)

•Komparatory:

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), której wyniki, z uwagi na brak współpłacenia pacjentów, są tożsame z wynikami dla wspólnej perspektywy płatnika i pacjentów.

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w horyzoncie czasowym, który odpowiada stwierdzonej w analizie wnioskodawcy

Dyskontowanie

Koszty

W analizie uwzględniono wyłączenie bezpośrednie koszty medyczne związane z:

- zakupem leków,
- podaniem leków,
- kwalifikacją pacjentów do programu lekowego,
- monitorowaniem leczenia w programie lekowym

Tabela 33. Źródła danych kosztowych

Dane	Źródło
Leki	Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2013 roku ⁴

⁴ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 kwietnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2013 r.
http://www2.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/omz_leki_24042013.pdf

Dane	Źródło
Koszty podania leków	Zarządzenie Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) oraz zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne. ⁵
Koszty kwalifikacji pacjentów do programu lekowego	Zarządzenie Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) oraz zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne. ²
Koszty monitorowania leczenia w programie lekowym	Zarządzenie Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) oraz zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne. ²

Model

Analizę minimalizacji kosztów przeprowadzono w arkuszu Excel.

W poniższej tabeli 34 przedstawiono kluczowe parametry wykorzystane w modelu wnioskodawcy.

Tabela 34. Kluczowe parametry modelu wnioskodawcy

Parametr	Wartość	Źródło
Reumatoidalne Zapalenie Stawów		
Dawkowanie leków - RZS		
ABA	Dożylnie (i.v.): 10 mg/kg. m.c., w tygodniach 0, 2, 4 a następnie co 4 tygodnie Podskórnie (s.c.): dawka inicjująca (dożylnie 10 mg/kg m.c.) + 125 mg/ tyg.	ChPL
[redacted]	[redacted]	

⁵ Zarządzenie 3/2013/DGL Prezesa NFZ z dnia 19 lutego 2013 (Załącznik 1), <http://www.nfz.gov.pl/new/?katnr=3&dzialnr=12&artnr=5324>

[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	
Charakterystyka populacji - RZS		
Wiek pacjenta	[REDACTED]	[REDACTED]
Płeć	[REDACTED]	[REDACTED]
Masa ciała	[REDACTED]	[REDACTED]
Dane kliniczne		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Młodzieńcze Idiopatyczne Zapalenie Stawów		
Dawkowanie leków - MIZS		
ABA	Dożylnie (i.v.): 10 mg/kg. m.c., w tygodniach 0, 2, 4 a następnie co 4 tygodnie	ChPL
[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	
Charakterystyka populacji - MIZS		
Wiek pacjenta	[REDACTED]	[REDACTED]
Płeć	[REDACTED]	[REDACTED]
Masa ciała	[REDACTED]	[REDACTED]
Dane kliniczne		
Prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie dla pacjentów z MIZS, 52 tyg.	[REDACTED]	[REDACTED]
Użyteczność stanów zdrowia: pacjenci z MIZS i odpowiedzią na leczenie^^	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt leków (UCZ netto)		
[REDACTED]	[REDACTED]	Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2013 roku
[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	

[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	
ABA 250 mg iv	[redacted]	
ABA 125 mg sc	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	
[redacted]		
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt kwalifikacji do programu lekowego		
Kwalifikacja i weryfikacja leczenia biologicznego w chorobach reumatycznych (kod procedury: 5.08.07.0000006)	6,25*x 52 PLN**=325 PLN	Zarządzenie Prezesa NFZ 3/2013/DGL z dnia 19 lutego 2013 (Załącznik 1)
Koszt monitorowania leczenia		
Diagnostyka w programie leczenia łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (kod procedury: 05.08.08.0000042) Diagnostyka w programie leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (kod procedury: 05.08.08.0000052)	14,4*x 52 PLN**=748,80 PLN	Zarządzenie Prezesa NFZ 3/2013/DGL z dnia 19 lutego 2013 (Załącznik 1)

^po uwzględnieniu faktu, że ADA podawany jest pacjentom >13 r.ż.; ^^ wyjściowa wartość użyteczności dla pacjentów z MIZS przyjęto jednakową jak dla pacjentów z RZS *wartość punktowa; **cena punktu [PLN]

Analiza wrażliwości

W ramach AE wykonano jednoczynnikową i wieloczynnikową analizę wrażliwości w celu oceny wpływu wybranych parametrów na uzyskiwane wyniki.

W jednoczynnikowej analizie wrażliwości testowano wpływ [redacted] (scenariusz A1, A2), zmianę [redacted] (B1) oraz [redacted] (C1) (patrz: Tabela 5).

Tabela 35. Parametry jednoczynnikowej analizy wrażliwości

Scenariusz	Wartość testowana
A1	[redacted]

Scenariusz	Wartość testowana
A2	[redacted]
B1	[redacted]
C1	[redacted]

W wieloczynnikowej analizie wrażliwości uwzględniono wartości minimalne i maksymalne wartości testowanych w analizie jednoczynnikowej (patrz: tabela 36).

Tabela 36. Parametry wieloczynnikowej analizy wrażliwości

Wartość testowana	Scenariusz		
	najbardziej prawdopodobny	minimalny	maksymalny
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

*wartość punktowa; **cena punktu [PLN]

Walidacja modelu

Wnioskodawca nie przedstawił opisu walidacji modelu wykorzystanego w analizie ekonomicznej, jak również ogólnej informacji czy walidacja w ogóle została przeprowadzona.

Ograniczenia według wnioskodawcy

Wnioskodawca nie przedstawił ograniczeń dla wykonanej analizy ekonomicznej.

4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 37. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	
Czy określono perspektywę analizy?	TAK	Przyjętą w analizie perspektywą jest perspektywa płatnika publicznego, która w sytuacji braku udziału pacjentów w kosztach terapii, jest tożsama z

		perspektywą wspólną.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?	?	
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	NIE	Analizę przeprowadzono w [redacted] Biorąc pod uwagę założenia analizy a głównie fakt, że jest to [redacted], długość przyjętego horyzontu czasowego wydaje się być wystarczająca do wykazania różnic pomiędzy porównywanymi terapiami.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	nd	Ponieważ przyjętą techniką analityczną była [redacted]
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK	Nie uwzględniono [redacted] Podejście to uzasadniono [redacted]
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	TAK	
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	TAK	
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?*	TAK	

* - parametry jakości określono na podst. kontrolnej listy pytań stosowanej w raportach ERG dla NICE (modyfikacja własna Agencji)

** - nie dotyczy struktury i danych wejściowych do modelu (wyniki oceny modelu zostały przedstawione w kolejnym rozdziale AW)

4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

Przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu w Agencji polegającą na sprawdzeniu zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu; sprawdzeniu zgodności wartości wejściowych w kalkulatorze Excel z wartościami zawartymi w opisie analizy ekonomicznej wnioskodawcy; sprawdzeniu czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem finansowania; sprawdzenie czy wartości wejściowe są zgodne z deklarowanymi źródłami.

Nie stwierdzono błędów wskazujących na nielogiczną konstrukcję modelu, testowanie wartości zerowych dla CZN zwracało spójne wartości. Nie stwierdzono również błędów w założeniach dotyczących sposobu i poziomu finansowania świadczeń. Zidentyfikowane niezgodności wartości wejściowych z wartościami zawartymi w opisie analizy ekonomicznej przedstawiono poniżej w uwagach AOTM. Wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy, choć aktualne na dzień składania wniosku, nie uwzględniają zmiany marży hurtowej (5% od 2014 roku) oraz zmian na wykazie leków refundowanych, związanych z pojawieniem się generyków infliksimabu. W związku z powyższym wykonano obliczenia własne Agencji, uwzględniające w/w zmiany (patrz: 4.5.4).

Ponadto, w ramach walidacji konwergencji przeanalizowano wyniki odnalezionych badań ekonomicznych (patrz: 4.1). Odnaleziono 1 analizę minimalizacji kosztów przeprowadzoną z perspektywy płatnika publicznego w 3-letnim horyzoncie czasowym dla populacji pacjentów z RZS, której wyniki wskazują na oszczędności wynikające ze stosowania abataceptu podawanego podskórnie względem abataceptu podawanego dożylnie, certolizumabu, golimumabu oraz tocilizumabu. [redacted]. Pozostałe odnalezione analizy dla populacji pacjentów z RZS to analizy typu kosztów-efektywności (6), kosztów-użyteczności (12)

oraz kosztów konsekwencji (1). Wyniki analiz CUA wskazują na wyższą kosztową efektywność abataceptu, w I linii leczenia RZS, w porównaniu do LMPCh, infliksimabu oraz tocilizumabu. Przy czym, w dwóch analizach CUA dla populacji z RZS wykazano również przewagę abataceptu nad etanereceptem i adalimumabem. Ponadto, analizy CUA wskazują również na niższą kosztową efektywność abataceptu, w II linii leczenia RZS, w porównaniu do rytuksymabu. Natomiast, wyniki analiz CEA wskazują na wyższą kosztową efektywność abataceptu, stosowanego w I linii leczenia pacjentów z RZS, w porównaniu do inhibitorów TNF oraz wyższą efektywność kosztową schematów leczenia polegających na podawaniu abataceptu w II linii leczenia, po niepowodzeniu terapii inhibitorem TNF, nad schematami uwzględniającymi podanie rytuksymabu. Oprócz tego, w analizie kosztów-konsekwencji wykazano przewagę abataceptu nad infliksimabem. Wszystkie analizy były przeprowadzone z perspektywy płatnika publicznego, analizy były bardzo zróżnicowane pod względem przyjętego horyzontu czasowego (od 2-letniego do dożywotniego). Dodatkowo, opisano 2 analizy ekonomiczne dla populacji pacjentów z MIZS – analizę kosztów-efektywności oraz analizę kosztów bezpośrednich. W przypadku analizy CEA, przeprowadzonej w 1-rocznym horyzoncie czasowym i z perspektywy społecznej, terapia abataceptem osiągnęła najniższy koszt za uzyskanie u pacjentów odpowiedzi na leczenie (ACR Pedi 30).

Uwagi do modelu/analizy wnioskodawcy (AOTM):

1. Stwierdzono niezgodność opisu dawkowania w wersji papierowej analizy wnioskodawcy i w modelu dla [REDACTED] – opis w wersji papierowej jest zgodny z ChPL-ami i programem lekowym, ale jednocześnie nie jest zgodny z wartościami wprowadzonymi do modelu. Nieprawidłowe podanie infliksimabu (zgodnie z ChPL i programem lekowym B.33 [REDACTED] powinien być podawany w dawce [REDACTED] w tygodniach [REDACTED], a następnie co [REDACTED]; w modelu wnioskodawcy dawka [REDACTED] podawana jest w [REDACTED] a następnie co [REDACTED]) – skutkuje to podaniem [REDACTED], w przyjętym dla analizy [REDACTED] horyzoncie czasowym, co wpływa na zaniżenie kosztów terapii RZS [REDACTED]
2. Koszt podania dawki inicjującej dla abataceptu stosowanego podskórnie przyjęto [REDACTED]. Dawka inicjująca podawana jest dożylnie i zgodnie z założeniami analiz wnioskodawcy [REDACTED]. Założono również, że dawka inicjująca będzie podawana u [REDACTED] pacjentów leczonych abataceptem podawanym podskórnie, co powinno dawać koszt w przeliczeniu na pacjenta na poziomie [REDACTED]
3. W karcie wstępnej modelu horyzont czasowy został określony jako 10-letni, jednak obliczenia są prowadzone dla [REDACTED], zgodnie z założeniami opisanymi w wersji papierowej analizy.

Wszystkie w/w nieprawidłowości zostały skorygowane w obliczeniach własnych Agencji.

Ograniczenia modelu/analizy (wg. AOTM):

1. Przy interpretowaniu wyników analizy ekonomicznej należy mieć na uwadze, że rzeczywisty koszt dla płatnika, wynikający ze stosowania komparatorów dla abataceptu, może być niższy z uwagi na możliwą obecność umów podziału ryzyka. W niniejszej analizie [REDACTED]
2. Art. 13 Ustawy refundacyjnej ust. 3, mówi, że w sytuacji, gdy analiza „nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.” W związku z powyższym wskazane byłoby [REDACTED]

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
3. Przy interpretowaniu wyników analizy należy mieć na uwadze, że wyniki analizy [REDACTED] [REDACTED] mogą być obarczone większym błędem oraz niepewnością niż wyniki analizy [REDACTED] [REDACTED] bądź analizy [REDACTED].
 4. Przyjęte założenia dotyczące [REDACTED] [REDACTED] nie pozwalają na zróżnicowanie wyników dla I i II rzutu leczenia pacjentów z rozpoznaniem RZS.

4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

RZS

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki analizy ekonomicznej dla porównania abataceptu podawanego podskórnie (s.c.) oraz dożylnie (i.v.) z [REDACTED] w populacji pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów. [REDACTED].

Zestawienie poszczególnych kategorii kosztów bezpośrednich uwzględnionych w analizie ekonomicznej dla każdej z analizowanych terapii przedstawia tabela 38. Natomiast, różnice w kosztach pomiędzy abataceptem a jego komparatorami przedstawia tabela 39. Koszt całkowity terapii abataceptem podawanym dożylnie, w wariancie [REDACTED] wyniósł odpowiednio [REDACTED] zaś dla formy podskórnej odpowiednio [REDACTED]. Terapia podskórna i dożylna abataceptem okazała się być [REDACTED] od terapii [REDACTED]. Terapia abataceptem stosowanym podskórnym okazała się również [REDACTED] od terapii [REDACTED] w wariancie [REDACTED], oraz od [REDACTED] w wariancie [REDACTED].

Tabela 38. Zestawienie kosztów dla porównania ABA z [redacted] w [redacted] horyzoncie czasowym, u pacjentów z RZS

Kategoria kosztów	ABA iv	ABA sc	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych = Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy										
Lek [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Podanie [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Monitorowanie [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Kwalifikacja [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt całkowity [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Tabela 39. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy dla populacji pacjentów z RZS

Interwencja oceniana	Różnica kosztów [PLN]					
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych = Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy						
ABA iv	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ABA sc	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

MIZS II linia leczenia

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki analizy ekonomicznej dla porównania abataceptu podawanego dożylnie (i.v.) z [REDACTED], w populacji pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów, [REDACTED]

Zestawienie poszczególnych kategorii kosztów bezpośrednich uwzględnionych w analizie ekonomicznej dla każdej z analizowanych terapii przedstawia tabela 40. Natomiast, różnice w kosztach pomiędzy abataceptem a jego komparatorami przedstawia tabela 41. Terapia dożylna abataceptem okazała się być tańsza od terapii [REDACTED], zarówno [REDACTED]. Jednocześnie wyniki analizy wskazują, że terapia abataceptem jest kosztowniejsza od terapii [REDACTED], niezależnie od [REDACTED].

Koszt całkowity terapii abataceptem podawanym dożylnie u pacjentów w wieku od 4 do 18 r.ż., [REDACTED] wyniósł [REDACTED]. Natomiast, koszt całkowity terapii abataceptem podawanym dożylnie u pacjentów w wieku > 13 lat, [REDACTED], wyniósł [REDACTED].

Tabela 40. Zestawienie kosztów dla porównania ABA z [REDACTED] w [REDACTED] horyzoncie czasowym, u pacjentów z MIZS

Kategoria kosztów	ABA iv	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych = Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy				
Pacjenci 4-18 r.ż.				
Lek [PLN]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Podanie [PLN]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Monitorowanie [PLN]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Kwalifikacja [PLN]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt całkowity [PLN]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Pacjenci > 13 r.ż.				
Lek [PLN]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Podanie [PLN]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Monitorowanie [PLN]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Kwalifikacja [PLN]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt całkowity [PLN]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Terapia dożylna abataceptem okazała się być [REDACTED] od terapii [REDACTED], [REDACTED]. Jednocześnie wyniki analizy wskazują, że terapia abataceptem jest [REDACTED].

Tabela 41. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy dla populacji pacjentów z MIZS

Interwencja oceniana	Różnica kosztów [PLN]	
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych = Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy		
Pacjenci 4-18 r.ż.		
ABA iv		
Pacjenci > 13 r.ż.		
ABA iv		

4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Analiza podstawowa przedstawiona w modelu wnioskodawcy uwzględnia marżę hurtową w wysokości 6%, obowiązującą na dzień składania wniosku. Aktualnie, marża hurtowa wynosi 5%.

Ponieważ w ramach analizy klinicznej nie zidentyfikowano badań RCT dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi refundowanymi w ocenianym wskazaniu, dlatego też zachodzi art. 13 Ustawy o refundacji. W związku z powyższym progowe ceny zbytu netto zostały wyznaczone również względem współczynników CUR.

RZS

Cena progowa dla produktu leczniczego abatacept, podawanego dożylnie, jedynie w przypadku porównania z [redacted] była [redacted] od zaproponowanej przez wnioskodawcę ceny zbytu netto wynoszącej [redacted]. Cena progowa dla abataceptu podawanego podskórnie została podana w przeliczeniu na cenę 1 ampułki, podobnie jak w przypadku postaci dożylniej, jedynie w porównaniu z [redacted] zaproponowana przez wnioskodawcę cena zbytu netto była [redacted] od ceny progowej.

Tabela 42. Analiza progowa we wskazaniu: RZS

Interwencja oceniana	Cena progowa [PLN]					
ABA iv						
ABA sc						

Cena progowa produktu leczniczego abatacept podawanego dożylnie w I i II linii leczenia RZS, policzona na podstawie wartości CUR względem [redacted] była [redacted] od ceny zbytu netto zaproponowanej przez wnioskodawcę. Jedynie w przypadku [redacted], zarówno w I linii jak i w II linii leczenia, cena progowa była [redacted] od ceny zbytu netto zaproponowanej przez wnioskodawcę (patrz: Tabela 13).

Cena progowa (w przeliczeniu na 1 ampułko-strzykawkę) produktu leczniczego abatacept podawanego podskórnie w I i II linii leczenia RZS, policzona na podstawie wartości CUR względem [redacted] była [redacted] od ceny zbytu netto zaproponowanej przez wnioskodawcę. Natomiast, w przypadku porównania z [redacted] cena progowa abataceptu, w I i II linii leczenia, była [redacted] od ceny zbytu netto zaproponowanej przez wnioskodawcę (patrz: Tabela 13).

Tabela 43. Ceny progowe dla ABA we wskazaniu RZS dla I i II linii leczenia liczone na podstawie CUR

Interwencja oceniana	Cena progowa [PLN]							
	ABA iv	ABA sc						
I linia leczenia (horyzont czasowy: 52-tygodnie)								
Koszt całkowity [PLN]								
QALY								
CER (PLN/QALY)								
Cena netto ABA iv [PLN]								
Cena netto ABA sc [PLN]								
II linia leczenia (horyzont czasowy: 26-tygodni)								
Koszt całkowity [PLN]								
QALY								
CER (PLN/QALY)								
Cena netto ABA iv [PLN]								
Cena netto ABA sc [PLN]								

MIZS w II linii leczenia

Cena progowa produktu leczniczego abatacept stosowanego w II linii leczenia MIZS, wyznaczana względem [redacted], była [redacted] od zaproponowanej przez wnioskodawcę ceny zbytu, zarówno w populacji 4-18 lat jak i >13 r.ż. Natomiast cena progowa abataceptu wyznaczana względem [redacted] była [redacted] od ceny zbytu netto zaproponowanej przez wnioskodawcę (patrz: Tabela 14).

Tabela 44. Analiza progowa we wskazaniu: MIZS

Interwencja oceniana	Cena progowa [PLN]	
	[redacted]	[redacted]
ABA iv w populacji 4-18 lat	[redacted]	[redacted]
ABA iv w populacji >13 r.ż.	[redacted]	[redacted]

Cena progowa produktu leczniczego abatacept stosowanego w II linii leczenia MIZS, policzona względem wartości CUR, była [redacted] od ceny zbytu netto zaproponowanej przez wnioskodawcę w porównaniu względem [redacted]. Natomiast cena progowa abataceptu wyznaczana względem [redacted] była [redacted] od ceny zbytu netto zaproponowanej przez wnioskodawcę (patrz: Tabela 15).

Tabela 45. Ceny progowe dla ABA we wskazaniu MIZS dla II linii leczenia liczone na podstawie CUR

Interwencja oceniana	Cena progowa [PLN]		
	ABA iv		
Pacjenci 4-18 r.ż.			
Koszt całkowity [PLN]			
QALY			
CER (PLN/QALY)			
Cena netto ABA iv [PLN]			
Pacjenci > 13 r.ż.			
Koszt całkowity [PLN]			
QALY			
CER (PLN/QALY)			
Cena netto ABA iv [PLN]			

4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Jednoczynnikowa analiza wrażliwości

RZS

W jednokierunkowej analizie wrażliwości stwierdzono, iż na wnioskowanie odnośnie opłacalności stosowania abataceptu w populacji osób z RZS wpływ mają założenia dotyczące [redacted] (scenariusz A1). Również u pacjentów z rozpoznaniem MIZS stwierdzono, że założenia dotyczące [redacted] mają najistotniejszy wpływ na wynik analizy (scenariusz A1).

Tabela 46. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości we wskazaniu RZS

Scenariusz	ABA iv	ABA sc	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
A1	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
A2	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
B1	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
C1	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Tabela 47. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości we wskazaniu MIZS, populacja 4-18 lat

Scenariusz	ABA iv			
A1				
A2				
B1				
C1				

Tabela 48. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości we wskazaniu MIZS, populacja > 13 r.ż.

Scenariusz	ABA iv			
A1				
A2				
B1				
C1				

Wieloczynnikowa analiza wrażliwości

RZS

W scenariuszu minimalnym koszty całkowite związane z dożylnym podaniem abataceptu zostały oszacowane na [redacted], oraz na [redacted]. Natomiast, koszty całkowite podskórnego podania abataceptu odpowiednio [redacted]. W każdym z możliwych wariantów terapia abataceptem wiązała się z [redacted] kosztami niż terapia [redacted]. Dodatkowo, abatacept w postaci podskórnej okazał się być [redacted] od [redacted] oraz od [redacted]. Przy uwzględnieniu [redacted] abatacept podawany dożylnie okazał się być również [redacted] od terapii [redacted].

W scenariuszu maksymalnym koszty całkowite związane z dożylnym podaniem abataceptu oszacowano na [redacted]. Natomiast, koszty całkowite abataceptu podawanego podskórnie [redacted]. W każdym z możliwych wariantów terapia abataceptem wiązała się z [redacted] kosztami niż terapia [redacted]. Dodatkowo, abatacept w postaci podskórnej okazał się być [redacted] od [redacted] oraz od [redacted]).

Tabela 49. Wariant minimalny analizy ekonomicznej dla wskazania RZS

Kategoria kosztów	ABA iv	ABA sc								
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych = Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy										
Scenariusz minimalny										
Lek [PLN]										
Podanie [PLN]										
Monitorowanie [PLN]										
Kwalifikacja [PLN]										
Koszt całkowity [PLN]										
Scenariusz maksymalny										
Lek [PLN]										
Podanie [PLN]										
Monitorowanie [PLN]										
Kwalifikacja [PLN]										
Koszt całkowity [PLN]										

Tabela 50. Wariant maksymalny analizy ekonomicznej dla wskazania RZS

Interwencja oceniana	Różnica kosztów [PLN]						
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych = Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy							
Scenariusz minimalny							
ABA iv							
ABA sc							
Scenariusz maksymalny							
ABA iv							
ABA sc							

MIZS II linia leczenia

W wariancie minimalnym analizy ekonomicznej koszt całkowity terapii abataceptem podawanym dożylnie u pacjentów w wieku od 4 do 18 r.ż., [redacted] wyniósł [redacted]. Natomiast, koszt całkowity terapii abataceptem podawanym dożylnie u pacjentów w wieku > 13 lat, [redacted] wyniósł [redacted].

Tabela 51. Warianc minimalny analizy ekonomicznej dla wskazania MIZS, koszty całkowite

Kategoria kosztów	ABA iv	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Pacjenci 4-18 r.ż.				
Lek [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Podanie [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Monitorowanie [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Kwalifikacja [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt całkowity [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Pacjenci > 13 r.ż.				
Lek [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Podanie [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Monitorowanie [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Kwalifikacja [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt całkowity [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

W populacji pacjentów z MIZS, w wieku 4-18 lat oraz >13 r.ż., terapia abataceptem okazała się być [redacted] od terapii [redacted], [redacted].

Tabela 52. Warianc minimalny analizy ekonomicznej dla wskazania MIZS, różnica kosztów całkowitych

Interwencja oceniana	Różnica kosztów [PLN]	
	[redacted]	[redacted]
Pacjenci 4-18 r.ż.		
ABA iv	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
Pacjenci > 13 r.ż.		
ABA iv	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

W wariancie maksymalnym analizy ekonomicznej koszt całkowity terapii abataceptem podawanym dożylnie u pacjentów w wieku od 4 do 18 r.ż., [redacted], wyniósł [redacted].

..... Natomiast, koszt całkowity terapii abataceptem podawanym dożylnie u pacjentów w wieku > 13 lat,, wyniósł (patrz: Tabela 23).

Tabela 53. Wariant maksymalny analizy ekonomicznej dla wskazania MIZS, koszty całkowite

Kategoria kosztów	ABA iv
Pacjenci 4-18 r.ż.				
Lek [PLN]
Podanie [PLN]
Monitorowanie [PLN]
Kwalifikacja [PLN]
Koszt całkowity [PLN]
Pacjenci > 13 r.ż.				
Lek [PLN]
Podanie [PLN]
Monitorowanie [PLN]
Kwalifikacja [PLN]
Koszt całkowity [PLN]

Terapia dożylna abataceptem okazała się być od terapii, Jednocześnie wyniki analizy wskazują, że terapia abataceptem jest od terapii, (patrz: Tabela 24).

Tabela 54. Wariant minimalny analizy ekonomicznej dla wskazania MIZS, różnica kosztów całkowitych

Interwencja oceniana	Różnica kosztów [PLN]	

Pacjenci 4-18 r.ż.		
ABA iv
.....
Pacjenci > 13 r.ż.		
ABA iv
.....

4.5.4. Obliczenia własne Agencji

Z uwagi na drobne nieprawidłowości zidentyfikowane w obliczeniach wnioskodawcy oraz konieczność aktualizacji wysokości marży hurtowej i limitów refundacyjnych, podjęto decyzję o przeprowadzeniu obliczeń własnych.

Korekta wartości wprowadzonych przez wnioskodawcę do modelu obejmowała:

- Zmianę wysokości marży hurtowej w analizie podstawowej, na obowiązującą od stycznia 2014 roku marżę 5%;
- Zmianę limitu refundacyjnego dla produktu leczniczego infliksimab, związaną z pojawieniem się na wykazie leków refundowanych generyków infliksimabu – limit refundacji: 1508,22 PLN;
- Korektę nieprawidłowości omówionych w uwagach AOTM do analizy (patrz:4.4.): [REDACTED]

RZS w I i II linia leczenia

Koszty całkowite leczenia pacjentów z RZS produktem leczniczym abatacept [REDACTED] zostały przedstawione w tabeli poniżej. Całkowity koszt terapii pacjentów z RZS abataceptem jest [REDACTED] od kosztów terapii [REDACTED] w każdym z analizowanych wariantów. Ponadto, koszt całkowity terapii abataceptem podawanym podskórnie jest [REDACTED] od kosztów całkowitych terapii [REDACTED], oraz od kosztów terapii [REDACTED] (patrz: Tabela 25).

Tabela 55. Obliczenia własne Agencji: różnica kosztów poszczególnych terapii dla populacji pacjentów z RZS

Interwencja oceniana	Różnica kosztów [PLN]					
	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych = Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy					
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt całkowity [PLN]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
ABA iv [PLN]: [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
ABA sc [PLN]: [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Cena zbyt netto zaproponowana przez wnioskodawcę dla produktu leczniczego abatacept podawanego dożylnie jest [REDACTED] jedynie od ceny progowej wyznaczonej względem [REDACTED]. Natomiast cena zbytu netto zaproponowana przez wnioskodawcę dla abataceptu podawanego podskórnie jest [REDACTED] od ceny progowej w przypadku porównań z [REDACTED] (patrz: Tabela 26).

Tabela 56. Obliczenia własne Agencji: analiza progowa we wskazaniu RZS

Interwencja oceniana	Cena progowa [PLN]					
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
ABA iv	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
ABA sc	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Wyniki obliczeń własnych Agencji nie zmieniają wnioskowania z analizy przedstawionej przez wnioskodawcę dla populacji pacjentów z RZS, w dalszym ciągu terapia abataceptem w każdym z możliwych wariantów jest [REDACTED] od terapii [REDACTED], jak również [REDACTED] od terapii [REDACTED] dla abataceptu s.c. oraz [REDACTED] od terapii [REDACTED] dla abataceptu s.c. [REDACTED]. Różnice w oszacowaniach Agencji oraz wnioskodawcy są niewielkie, za wyjątkiem porównania z [REDACTED]

MIZS w II linii leczenia

Koszty całkowite II linii leczenia pacjentów z MIZS produktem leczniczym abatacept zostały przedstawione w tabeli poniżej. Całkowity koszt terapii pacjentów z RZS abataceptem jest od kosztów terapii, oraz niż koszt terapii w każdym z analizowanych wariantów (patrz: Tabela 27).

Tabela 57. Obliczenia własne Agencji: wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy dla populacji pacjentów z MIZS

Interwencja oceniana	Różnica kosztów [PLN]	
	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych = Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	
Pacjenci 4-18 r.ż.		
Koszty całkowite [PLN]		
ABA iv [PLN]:		
Pacjenci > 13 r.ż.		
Koszty całkowite [PLN]		
ABA iv [PLN]:		

Cena zbyt netto zaproponowana przez wnioskodawcę dla produktu leczniczego abatacept jest niż cena progowa liczona względem, oraz od ceny progowej liczonej względem (patrz: Tabela 28).

Tabela 58. Obliczenia własne Agencji: analiza progowa we wskazaniu MIZS

Interwencja oceniana	Cena progowa [PLN]	
ABA iv w populacji 4-18 lat		
ABA iv w populacji >13 r.ż.		

Wyniki obliczeń własnych Agencji nie zmieniają wnioskowania z analizy przedstawionej przez wnioskodawcę dla populacji pacjentów z MIZS, w dalszym ciągu terapia abataceptem w każdym z możliwych wariantów jest od terapii i od terapii. Oszacowane przez Agencję ceny progowe dla abataceptu są nieznacznie niższe niż w przypadku oszacowań wnioskodawcy.

4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności stosowania produktu leczniczego abatacept (Orencia) w ramach programu lekowego, w I i II linii leczenia RZS oraz w II linii leczenia MIZS. Wnioskodawca przeprowadził z właściwymi dla niej komparatorami –

w II linii leczenia MIZS, a także w I linii leczenia RZS oraz, dodatkowo, z w II linii leczenia RZS. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), której wyniki z uwagi na brak współpłacenia pacjentów są tożsame z wynikami dla perspektywy wspólnej, w horyzoncie czasowym oraz z

We wskazaniu RZS koszt całkowity terapii abataceptem podawanym dożylnie, [redacted] wyniósł odpowiednio [redacted] zaś dla formy podskórnej [redacted]. Terapia podskórna i dożylna abataceptem okazała się być [redacted] od terapii [redacted]. Terapia abataceptem stosowanym podskórnie okazała się również [redacted] od terapii [redacted], oraz od [redacted]. Żaden z wariantów analizy wrażliwości nie zmienia wnioskowania odnośnie opłacalności abataceptu dla populacji z RZS. Cena progowa z analizy podstawowej dla produktu leczniczego abatacept jedynie w przypadku porównania z [redacted] była [redacted] od zaproponowanej przez wnioskodawcę ceny zbytu netto. Cena progowa, wyznaczana względem wartości CUR była [redacted] od ceny zbytu netto zaproponowanej przez wnioskodawcę dla porównania z [redacted] oraz, jedynie w przypadku abataceptu podawanego podskórnie, dla porównania z [redacted].

We wskazaniu MIZS koszt całkowity terapii abataceptem podawanym dożylnie u pacjentów w wieku od 4 do 18 r.ż., [redacted], wyniósł [redacted]. Natomiast, koszt całkowity terapii abataceptem podawanym dożylnie u pacjentów w wieku > 13 lat, [redacted], wyniósł [redacted]. Terapia dożylna abataceptem okazała się być [redacted] od terapii [redacted]. Jednocześnie wyniki analizy wskazują, że terapia abataceptem jest [redacted] od terapii [redacted]. Wyniki wariantu jednokierunkowej analizy wrażliwości uwzględniającego [redacted] (A1) oraz wariantu minimalnego wielokierunkowej analizy wrażliwości zmieniają wnioskowanie odnośnie opłacalności abataceptu, w tych wariantach abatacept jest [redacted] zarówno od [redacted] jak i od [redacted]. Cena progowa, w analizie podstawowej oraz wyznaczana względem wartości CUR, była [redacted] od zaproponowanej przez wnioskodawcę ceny zbytu netto w przypadku dla porównania z [redacted], a [redacted] dla porównania z [redacted].

Z uwagi na drobne nieprawidłowości zidentyfikowane w obliczeniach wnioskodawcy oraz konieczność aktualizacji wysokości marży hurtowej i limitów refundacyjnych, podjęto decyzję o przeprowadzeniu obliczeń własnych. Wyniki obliczeń własnych Agencji nie zmieniają wnioskowania z analizy podstawowej przedstawionej przez wnioskodawcę dla populacji pacjentów z RZS, w dalszym ciągu terapia abataceptem w każdym z możliwych wariantów jest [redacted] od terapii [redacted], jak również [redacted] od terapii [redacted] dla abataceptu podawanego podskórnie oraz [redacted] od terapii [redacted] dla abataceptu podawanego podskórnie [redacted]. Wyniki obliczeń własnych Agencji nie zmieniają wnioskowania z analizy podstawowej przedstawionej przez wnioskodawcę dla populacji pacjentów z MIZS, w dalszym ciągu terapia abataceptem w każdym z możliwych wariantów jest [redacted] od terapii [redacted] i [redacted] od terapii [redacted].

W ramach przeglądu analiz ekonomicznych, odnaleziono 1 analizę minimalizacji kosztów przeprowadzoną z perspektywy płatnika publicznego w 3-letnim horyzoncie czasowym dla populacji z RZS, której wyniki wskazują na oszczędności wynikające ze stosowania abataceptu podawanego podskórnie względem abataceptu podawanego dożylnie, certolizumabu, golimumabu oraz tocilizumabu. [redacted]. Wyniki analiz CUA wskazują na wyższą kosztową efektywność abataceptu, w I linii leczenia RZS, w porównaniu do LMPCh, infliksimabu oraz tocilizumabu. Przy czym, w dwóch analizach CUA dla populacji z RZS wykazano również przewagę adalimumabu nad etanereceptem i adalimumabem. Ponadto, analizy CUA wskazują również na niższą kosztową efektywność abataceptu, w II linii leczenia RZS, w porównaniu do rytuksymabu. Natomiast, wyniki analiz CEA wskazują na wyższą kosztową efektywność abataceptu, stosowanego w I linii leczenia pacjentów z RZS, w porównaniu do inhibitorów TNF oraz wyższą efektywność kosztową schematów leczenia polegających na podawaniu abataceptu w II linii leczenia, po niepowodzeniu terapii inhibitorem TNF, nad schematami uwzględniającymi podanie rytuksymabu. Oprócz tego, w analizie kosztów-konsekwencji wykazano przewagę abataceptu nad infliksimabem. Wszystkie analizy były przeprowadzone z perspektywy płatnika publicznego, analizy były bardzo zróżnicowane pod względem przyjętego horyzontu czasowego (od 2-letniego do dożywotniego). Ponadto, zidentyfikowano 1 przegląd systematyczny analiz ekonomicznych dla abataceptu we wskazaniu RZS. Wyniki badań włączonych do przeglądu pokazują, że abatacept może być uznany za kosztowo-efektywny, zwłaszcza w populacji pacjentów z nieadekwatną odpowiedzią bądź nietolerancją inhibitorów TNF lub LMPCh. Dodatkowo, odnaleziono 2 analizy ekonomiczne dla populacji pacjentów z MIZS – analizę kosztów-efektywności oraz analizę kosztów bezpośrednich. W przypadku analizy CEA, przeprowadzonej w 1-rocznym horyzoncie czasowym i z perspektywy społecznej, terapia abataceptem osiągnęła najniższy koszt za uzyskanie u pacjentów odpowiedzi na leczenie (ACR Pedi 30).

5. Ocena analizy wpływu na budżet

5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy według wnioskodawcy była „ocena wpływu na budżet NFZ związanego z refundacją terapii produktem abatacept (Orencia) w populacji chorych z aktywną postacią reumatoidalnego zapalenia stawów lub z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów”.

Populacja i wielkość sprzedaży

Wielkość populacji docelowej oszacowano w oparciu o dane z

[Redacted]

Poza tym przyjęto następujące założenia

[Redacted]

- pacjenci zakwalifikowani do programu przed włączeniem abataceptu do refundacji, nie otrzymają go nawet w II linii leczenia, tj. abatacept będzie stosowany tylko u pacjentów włączonych do programu w horyzoncie analizy;

[Redacted]

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego za oceniane świadczenie, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia.

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont: lata 2014-2015.

Kluczowe założenia

[Redacted]

analizowane scenariusze

Aktualne roczne wydatki, czyli oszacowania aktualnych wydatków płatnika publicznego, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków z tytułu refundacji wnioskowanej technologii w momencie złożenia wniosku, zostały oparte o raportowane dane NFZ w zakresie wydatków na realizację grupy JGP H87 oraz programów lekowych dedykowanych RZS i MIZS.

Scenariusz istniejący został określony jako ilościowa prognoza rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją ABA. Występuje w 3 wariantach (najbardziej prawdopodobnym, minimalnym i maksymalnym), analogicznych do tych w scenariuszu nowym, ze względu na

Scenariusz nowy został określony jako ilościowa prognoza rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda pozytywną decyzję o objęciu refundacją ABA. Występuje w 3 wariantach (najbardziej prawdopodobnym, minimalnym i maksymalnym), zróżnicowanych pod kątem . Szczegółowe założenia scenariuszy przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 59. Założenia scenariusza istniejącego i nowego

scenariusz	minimalny	najbardziej prawdopodobny	maksymalny	komentarz/uzasadnienie
RZS				
istniejący	[redacted]			założenia wnioskodawcy są arbitralne ze względu na brak danych; z raportu PTR wynika, że udziały w rynku poszczególnych leków biologicznych nie można uznać za [redacted]
	[redacted] liczebność populacji kwalifikowanej do leczenia	[redacted] liczebność populacji kwalifikowanej do leczenia	[redacted] liczebność populacji kwalifikowanej do leczenia	
	koszty podania leczenia ustalone na podstawie założenia, że zarówno leczenie podawane dożylnie, jak i podskórnie wymaga [redacted]	koszty podania leczenia ustalone na podstawie założenia, że leczenie podawane dożylnie wymaga [redacted], podczas gdy podania podskórne [redacted]	koszty podania leczenia ustalone na podstawie założenia, że zarówno leczenie podawane dożylnie, jak i podskórnie wymaga [redacted]	
nowy	[redacted]	[redacted]	[redacted]	założenia arbitralne

				zgodnie z ChPL; w dodatkowym wariantcie testowano tylko iv
	liczebność populacji kwalifikowanej do leczenia	liczebność populacji kwalifikowanej do leczenia	liczebność populacji kwalifikowanej do leczenia	-
	koszty podania leczenia ustalone na podstawie założenia, że zarówno leczenie podawane dożylnie, jak i podskórnie wymaga	koszty podania leczenia ustalone na podstawie założenia, że leczenie podawane dożylnie wymaga, podczas gdy podania podskórne	koszty podania leczenia ustalone na podstawie założenia, że zarówno leczenie podawane dożylnie, jak i podskórnie wymaga	-
MIZS				
Scenariusz istniejący				założenia arbitralne ze względu na brak danych;
Scenariusz nowy				założenia arbitralne
	wszyscy pacjenci otrzymują ABA w postaci iniekcji dożylnych			zgodnie z ChPL

Koszty

W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne różniące:

- koszty leków,
- koszty podania leków.

W modelu wykorzystano przeciętny koszt 2-letniej terapii poszczególnymi lekami, który następnie przeliczono na przeciętny koszt miesięcznej terapii.

Nie uwzględniono:

- kosztów kwalifikacji do programu oraz monitorowania terapii (ponieważ: „identyczne dla wszystkich leków w PL”),

Koszty leków przyjęto na podstawie Obwieszczenia MZ, obowiązującego od 1 lipca 2013 r. Schematy dawkowania poszczególnych leków biologicznych przyjęto za funkcjonującymi programami lekowymi.

Tabela 60. Koszty leków przyjęte w analizie BIA

lek	CHB*/mg	schemat dawkowania	dawka na podanie (mg)	koszt/dawkę	uwagi/komentarz
-----	---------	--------------------	-----------------------	-------------	-----------------

RZS					
ABA iv		500 mg dla pacjentów o masie ciała <60 kg, 750 mg dla pacjentów o masie ciała od 60 do 100 kg i 1000 mg dla pacjentów o masie ciała >100 kg w 0, 2 i 4 tygodniu, a następnie co 4 tygodnie			
ABA sc		125 mg we wstrzyknięciu podskórnym raz na tydzień			
					Dawkowanie zgodne z CHPL i PL; Ceny zgodne z Obwieszczeniem MZ obowiązującym na dzień złożenia wniosku W Obwieszczeniu MZ obowiązującym od dnia 1 marca 2014 zmienił się limit dla infliksimabu (obniżył się)
MIZS					
ABA iv		10 mg/kg w przeliczeniu na masę ciała pacjenta we wlewie dożylnym; w 0, 2 i 4 tygodniu, a następnie co 4 tygodnie			

* - stan na 1 lipca 2013 (obwieszczenie MZ z dnia 24.06.2013 r.), z przeliczeniem marży hurtowej w wysokości 5%, obowiązującej od 2014 roku; # - w oparciu o rozkład masy ciała; ^ - w oparciu o średnią masę ciała [] kg; % - w oparciu o średnią masę ciała [] kg

Ponieważ w momencie weryfikacji analiz wnioskodawcy, zmienił się limit dla IFX (z uwagi na nowe Obwieszczenia MZ dotyczące wykazów leków refundowanych, w których znalazły się generyki dla IFX), zdecydowano się przeprowadzić obliczenia własne, uwzględniające koszty leków zgodne z Obwieszczeniem MZ obowiązującym od 1 marca 2014 roku.

Koszty podania

Koszty podania leków przyjęto na podstawie załącznika nr 1 do zarządzenia Nr 3/2013/DGL Prezesa NFZ z dnia 19 lutego 2013. W wariantcie podstawowym założono, że koszt podania leku i.v. jest równy [redacted], a w przypadku podania s.c. równy jest kosztowi [redacted]. W wariantcie minimalnym przyjęto, że koszty podania wszystkich substancji czynnych rozliczane są na podstawie [redacted], a w maksymalnym, że koszty podania wszystkich substancji czynnych rozliczane są na podstawie [redacted].

Tabela 61. Koszty podania leków przyjęte w analizie BIA

lek	sposób podania	świadczenie	wycena punktowa	koszt 1 podania
[redacted]	Iniekcja dożylna	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	Iniekcja podskórna lub doustnie	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Ograniczenia według wnioskodawcy

Wnioskodawca nie przedstawił ograniczeń analizy.

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 62. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	NIE	Autorzy analizy założyli, że pacjenci zakwalifikowani do programu przed włączeniem abataceptu do refundacji, nie będą mieli możliwości otrzymania go w II linii leczenia (RZS i MIZS), co jest nieuzasadnione i zaniża liczbę potencjalnych pacjentów, u których będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek.
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK	
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?	TAK	Założenia są zgodne ze stanem faktycznym na dzień złożenia wniosku, ale nie w momencie weryfikacji analiz.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	Założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków ustalono arbitralnie, z powodu braku danych. W świetle Raportu PTR z listopada 2013 (nieдоступnego w momencie składania wniosku) oraz danych NFZ poczynione założenia są nieuzasadnione.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Należy mieć na uwadze, iż aktualnie (od 1 marca 2014r.) na rynku leków refundowanych w PL dla RZS pojawił się dodatkowy lek: golimumab, który nie został uwzględniony w analizie.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Zgodnie z założeniami analizy, aktualnie ABA [redacted] stosowany w RZS i MIZS; dane NFZ o refundacji leków biologicznych w tych wskazaniach również nie obejmują ABA. Ocena prognozy sprzedaży ABA, na podstawie zachowań rynkowych innych leków biologicznych po objęciu

		refundacją, jest utrudniona ze względu na różne wskazania, w których te leki są finansowane ze środków publicznych. W opinii KK, ABA będzie rzadko stosowany w I linii leczenia, gdzie preferuje się antTNFalfa; w II i kolejnych liniach natomiast jego udział może sięgnąć 50%, zarówno w RZS, jak i MIZS.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Zgodnie z art. 14 ust. 1 leki stosowane w ramach programu lekowego kwalifikują się do odpłatności: „bezpłatne”
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	?	Aktualnie wszystkie leki biologiczne znajdują się w oddzielnych grupach limitowych. Zważywszy na porównywalną skuteczność leków biologicznych w ocenianych wskazaniach, celowe byłoby umieszczenie ich w jednej grupie limitowej. Niemniej jednak należy mieć na uwadze, że poszczególne leki są stosowane w kilku różnych wskazaniach i liniach leczenia, w których porównywalność skuteczności terapii może nie mieć miejsca.
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	TAK	Nie uwzględniono kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych, co uzasadniono [redacted].
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	NIE	Uwagi wylistowano pod tabelą.
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	NIE	Popelniono błędy ekstrakcji danych z [redacted], co skutkowało przyjmowaniem błędnych odsetków I i II linii MIZS ([redacted] zamiast 71% i 29%),

Pozostałe uwagi analityków:

- Raport PTR wskazuje na inną proporcję pacjentów leczonych w I i II linii MIZS oraz RZS niż to przyjęto w analizie wnioskodawcy. W przypadku RZS, można się domyślać, że autorzy analiz wnioskodawcy przyjęli [redacted] udział pacjentów w I i II lub kolejnej linii leczenia, gdyż szacując średni udział poszczególnych leków dla obu linii wyciągnęli średnią arytmetyczną z udziałów dla I i II linii (nie zastosowano ważenia). Z danych PTR wynika natomiast, że w I linii leczonych jest ok. 58% pacjentów obecnych w PL.

W przypadku MIZS, dla wydzielenia pacjentów w II linii leczenia, posłużono się odsetkiem [redacted] podczas gdy z danych PTR wynika, iż jest to ok. 19%.

Tabela 63. Liczba pacjentów z RZS i MIZS leczonych biologicznie, z podziałem na linie leczenia⁶

	RZS		MIZS	
	liczba	procent	liczba	procent
I linia	1487	57,88%	417	80,81%
II linia	732	28,49%	99	19,19%
III linia	350	13,62%	0	0,00%
razem	2569	100,00%	516	100,00%

- Założenia wnioskodawcy co do [redacted] podziału rynku leków biologicznych, zarówno w scenariuszu obecnym jaki nowym, są arbitralne ze względu na brak danych; z raportu PTR wynika, że udziały poszczególnych leków biologicznych nie można uznać za [redacted] (Tabela poniżej).

⁶ Leczenie biologiczne w chorobach reumatycznych w Polsce. Raport przygotowany i przedstawiony na konferencji PTR „Forum Terapii Biologicznej w Chorobach Reumatycznych 2013” Warszawa, dnia 30 listopada 2013; <http://www.reumatologia.ptr.net.pl/?raport-leczenie-biologiczne-w-chorobach-reumatycznych-2013,123> (dostęp w dniu 04.03.2014)

W przypadku MIZS – założenie [] częstszego stosowania [] w porównaniu z [] jest w świetle raportu PTR uzasadnione w przypadku stosowania tych leków ogółem, niezależnie od linii; w I linii zaś ETA jest stosowane ponad 5x częściej niż ADA, natomiast w II linii, która jest przedmiotem analizy wnioskodawcy – to ADA jest stosowane ponad 4x częściej niż ETA.

Tabela 64. Liczba pacjentów z RZS i MIZS leczonych biologicznie, z podziałem na linie leczenia i stosowane leki⁵

	RZS I linia		RZS II linia		RZS III linia		MIZS I linia		MIZS II linia	
ADA	305	20,51%	189	25,82%	0	0,00%	67	16,07%	81	81,82%
CER	159	10,69%	53	7,24%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
ETA	778	52,32%	77	10,52%	0	0,00%	350	83,93%	18	18,18%
IFX	117	7,87%	6	0,82%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
RTX	0	0,00%	296	40,44%	288	82,29%	0	0,00%	0	0,00%
TOC	128	8,61%	111	15,16%	62	17,71%	0	0,00%	0	0,00%
RAZEM	1487	100%	732	100%	350	100%	417	100%	99	100%

Tabela 65. Liczba pacjentów z RZS i MIZS leczonych biologicznie, ogółem⁵

	RZS ogółem		MIZS ogółem	
ADA	494	19,23%	148	28,68%
CER	212	8,25%	0	0,00%
ETA	855	33,28%	368	71,32%
IFX	123	4,79%	0	0,00%
RTX	584	22,73%	0	0,00%
TOC	301	11,72%	0	0,00%
RAZEM	2569	100%	516	100%

Dane NFZ, otrzymane tuż przed zamknięciem raportu, są zbliżone do tych przedstawionych w Raporcie PTR:

Tabela 66. Liczba pacjentów z RZS i MIZS leczonych biologicznie, dane NFZ za 2013 rok

	RZS ogółem		MIZS ogółem	
ADA	695	19,38%	156	20,74%
CER	261	7,28%	0	0,00%
ETA	1251	34,88%	596	79,26%
IFX	137	3,82%	0	0,00%
RTX	530	14,78%	0	0,00%
TOC	713	19,88%	0	0,00%
RAZEM	3587	100,00%	752	100%

- W modelu, niezgodnie z założeniami, 3 dawkę IFX zaplanowano po 6 tyg. zamiast po 4. Po poprzedniej dawce, natomiast w II roku analizy powtórzono błędnie schemat dawkowania z I roku; w horyzoncie analizy oznacza to dodatkową 1 dawkę i nieznaczne zawyżenie kosztu terapii tym lekiem.
- Do obliczenia średniej wagi pacjentów z MIZS posłużono się „wartością zbliżoną” do średniego wieku pacjentów z badania [] i siatkami centylowymi wagi dla wieku oraz odsetkami udziału płci [], co dało średnią wagę [] kg; z raportu PTR wynika jednak, iż średni wiek 296 pacjentów z MIZS leczonych biologicznie wyniósł 13 lat, a ich średnia masa ciała – 35 kg⁷.

⁷ www.reumatologia.ptr.net.pl/files/17-09-2010_piątek/8-9/3.pptx (dostęp w dniu 04.03.2014)

- Błędne i nielogiczne wyliczenia – odsetek przerywających leczenie zamierzano oszacować jako różnicę liczby włączanych pacjentów i przyrostu leczonych, posłużono się jednak liczbą włączanych i zmieniających terapię, od której odjęto przyrost leczonych. Próba poprawienia wyliczeń dała niepoprawne wyniki, świadczące o tym, że ten sposób oszacowania odsetka przerywających leczenie nie był właściwy.
- Nieścisłości w tekście, rozbieżności danych w tekście i tabelach, zagmatwanie opisu założeń poprzez np. przywoływanie danych niewykorzystanych w obliczeniach (np. str. 30 i Aneks 4)

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

Tabela 67. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej

Populacja	Roczna liczba pacjentów	
	RZS	MIZS
Pacjenci, u których może być stosowany wnioskowany lek	Rok 1: ████████*	Rok 1: ████████**
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	Rok 2: ████████*	Rok 2: ████████**
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	█	█
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku negatywnego rozpatrzenia wniosku (sc. istniejący)	█	█
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku (sc. nowy)	Rok 1: ████████* Rok 2: ████████*	Rok 1: ████████** Rok 2: ████████**

* - stan na koniec roku, z uwzględnieniem I linii (spośród nowo kwalifikowanych w horyzoncie analizy) i II+ linii (zmieniający terapię w danym roku spośród włączanych w horyzoncie analizy); ** - stan na koniec roku, obejmujący zmieniających terapię w danym roku (spośród włączanych w trakcie horyzontu analizy)

Aktualne roczne wydatki związane z leczeniem pacjentów z RZS oszacowano na prawie ████████ PLN z tytułu realizacji grupy JGP H87 i ████████ PLN z tytułu realizacji PL dedykowanych RZS. Aktualne roczne wydatki związane z leczeniem pacjentów z MIZS oszacowano na ponad ████████ PLN z tytułu realizacji grupy JGP H87 i ████████ PLN z tytułu realizacji PL dedykowanych MIZS.

Według danych przekazanych przez NFZ, roczne koszty funkcjonowania programów lekowych dedykowanych RZS i MIZS wyniosły łącznie prawie 90 mln PLN w 2011 roku, ponad 108 mln PLN w 2012 r. oraz ponad 125,5 mln PLN w 2013 r.

Tabela 68. Oszacowania aktualnych wydatków na leczenie populacji docelowej

	JGP H87 (2011)	PL RZS/MIZS (2012)
RZS	████████	████████
MIZS	████████	████████

* - w tym ████████% na II linię leczenia

Przedstawiane poniżej oszacowania kosztów w poszczególnych scenariuszach oparto na wynikach oszacowania liczebności pacjentów.

Tabela 69. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz istniejący

Kategoria kosztów	Wariant minimalny		Wariant najbardziej prawdopodobny		Wariant maksymalny	
	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2
RZS						
██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████

MIZS							
	ABA iv						
	ŁĄCZNIE						

Wyniki analizy wskazują, że objęcie refundacją leku abatacept, w ramach PL dedykowanego RZS, spowoduje [redacted] kosztów podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, w kwocie od ok. [redacted] w I roku do ok. [redacted] w II roku finansowania.

Wyniki analizy wskazują, że objęcie refundacją leku abatacept, w ramach PL dedykowanego MIZS, spowoduje [redacted] dla podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, w kwocie od ok. [redacted] w I roku do ok. [redacted] w II roku finansowania.

Autorzy analizy wnioskuje o [redacted] wpływie objęcia abataceptu refundacją na stan finansów płatnika publicznego. Wynika to zapewne z faktu wykazanego w analizie ekonomicznej, że koszty rocznej terapii abataceptem stanowią [redacted] kosztów terapii wszystkimi lekami biologicznymi, przewidzianymi w PL dla RZS i MIZS. W interpretacji wyników analizy wpływu na budżet płatnika publicznego należy jednak mieć na uwadze także fakt możliwości istnienia instrumentów podziału ryzyka dla refundowanych technologii alternatywnych.

Nie przeprowadzono formalnej analizy wrażliwości, przedstawiono jednak dodatkowy wariant analizy, zakładający stosowanie abataceptu w RZS tylko w formie iv. Upowszechnienie się tej formy podania abataceptu wiązałyby się z [redacted] wydatkami płatnika publicznego w kwocie od [redacted] w I roku do [redacted] w II roku.

Tabela 72. Wyniki dodatkowego wariantu analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne

Kategoria kosztów		Wariant minimalny		Wariant najbardziej prawdopodobny		Wariant maksymalny	
		Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2
	ABA iv						
	ŁĄCZNIE						

Wyniki przedstawione w analizie wnioskodawcy są nieaktualne ze względu na zmianę limitu finansowania IFX w najnowszym Obwieszczeniu MZ, obowiązującym na dzień 1 marca 2014 w stosunku do obwieszczenia obowiązującego w momencie składania wniosku refundacyjnego, tj. z dnia 26 czerwca 2013 r. W związku z powyższym przeprowadzono obliczenia własne Agencji, z uwzględnieniem aktualnych wartości, które przedstawiono w rozdziale 4.3.2.

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Ze względu na zmianę wysokości limitu finansowania IFX w najnowszym Obwieszczeniu MZ, obowiązującym na dzień 1 marca 2014 w stosunku do obwieszczenia obowiązującego w momencie

MIZS							
	ABA iv						
	ŁĄCZNIE						

5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet

Celem analizy wpływu na budżet wnioskodawcy było oszacowanie wydatków płatnika w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych abataceptu, w ramach programu lekowego, w I lub II linii leczenia biologicznego reumatoidalnego zapalenia stawów, u pacjentów dorosłych oraz w II linii leczenia biologicznego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, u dzieci w wieku 6-18 lat.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, w 2-letnim horyzoncie czasowym. Założono nową, oddzielną grupę limitową dla abataceptu, analogicznie do innych leków biologicznych finansowanych ze środków publicznych. Uwzględniono koszty bezpośrednie medyczne różniące, obejmujące koszty leków oraz ich podania. Wielkość populacji docelowej wyznaczono w oparciu o dane z [redacted]

W wyniku oceny wiarygodności analizy wnioskodawcy stwierdzono nie przystające do realiów założenia dotyczące aktualnego podziału rynku leków biologicznych oraz proporcji pacjentów w poszczególnych liniach leczenia, co było spowodowane brakiem dostępu do odpowiednich danych. Ponadto zaniżono liczbę potencjalnych pacjentów, u których będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek poprzez założenie, iż pacjenci zakwalifikowani do programu przed włączeniem abataceptu do refundacji, nie będą mieli możliwości otrzymania go w II linii leczenia (RZS i MIZS), co jest nieuzasadnione. Niezależnie, stwierdzono błędy w ekstrakcji danych, pomyłki w parametrach wprowadzanych do modelu oraz niepotrzebną zawilżość i komplikację oraz błędy w opisach założeń.

Wyniki analizy wnioskodawcy wskazują, że objęcie refundacją leku abatacept, w ramach PL dedykowanego RZS, spowoduje [redacted] podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, w kwocie od ok. [redacted] w I roku do ok. [redacted] w II roku finansowania.

Wyniki analizy wskazują, że objęcie refundacją leku abatacept, w ramach PL dedykowanego MIZS, spowoduje [redacted] dla podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, w kwocie od ok. [redacted] w I roku do ok. [redacted] w II roku finansowania.

Autorzy analizy wnioskują o [redacted] wpływie objęcia abataceptu refundacją na stan finansów płatnika publicznego. Wynika to zapewne z faktu wykazanego w analizie ekonomicznej, że koszty rocznej terapii abataceptem stanowią [redacted], przewidzianymi w PL dla RZS i MIZS. W interpretacji wyników analizy wpływu na budżet płatnika publicznego należy jednak mieć na uwadze także fakt możliwości istnienia instrumentów podziału ryzyka dla refundowanych technologii alternatywnych.

W dodatkowym wariantcie analizy, zbadano założenie stosowania abataceptu w RZS tylko w formie iv. Upowszechnienie się tej formy podania abataceptu wiązałoby się z [redacted] publicznego w kwocie od [redacted] w I roku do [redacted] w II roku.

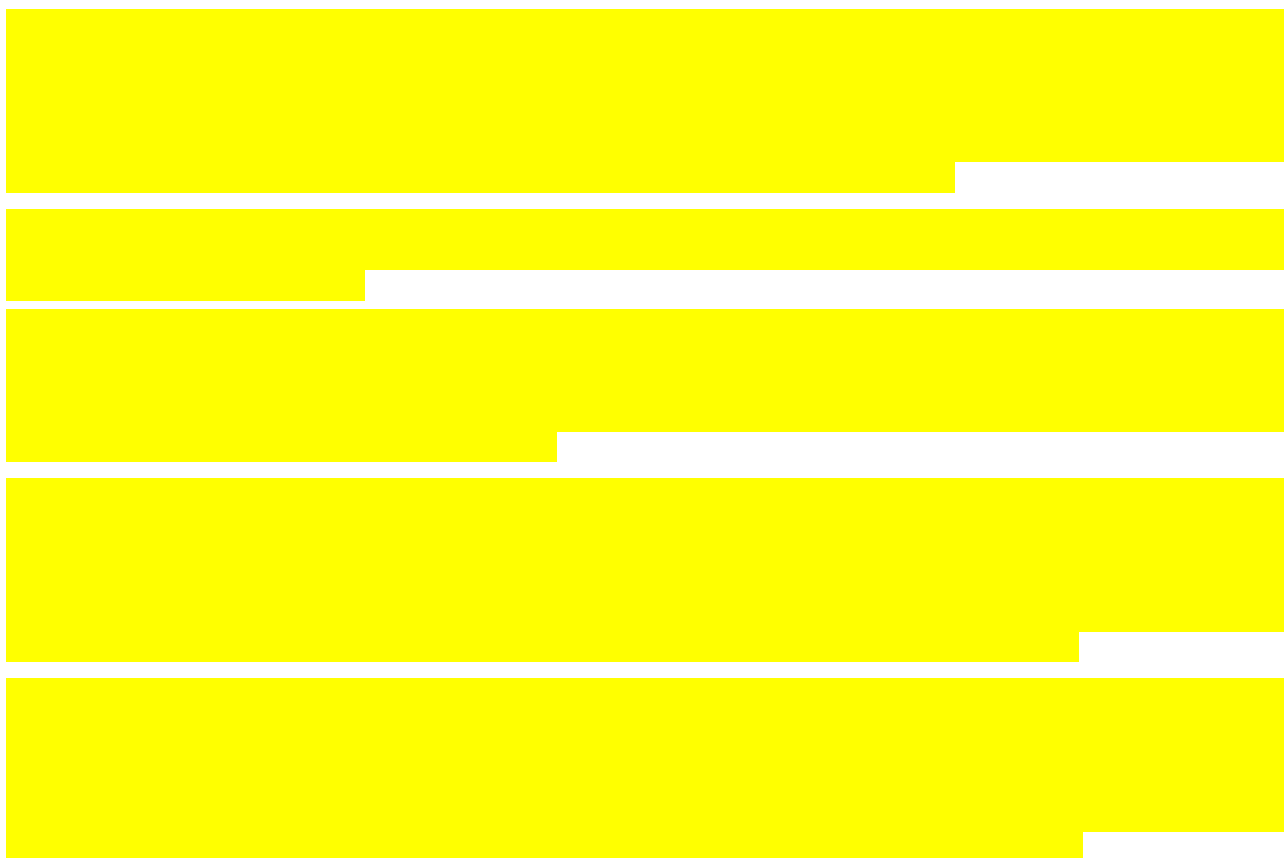
W związku ze zmianami w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia, przeprowadzono obliczenia własne Agencji z wykorzystaniem dostarczonego modelu. Obniżenie wysokości limitu finansowania dla IFX istotnie wpłynęło na wyniki analizy wpływu na budżet, powodując zwiększenie inkrementalnych wydatków związanych z objęciem refundacją abataceptu we wskazaniu RZS. Płatnik publiczny będzie musiał wydać dodatkowo na leczenie biologiczne pacjentów z RZS od ok. [redacted] w I roku do ok. [redacted] w II roku finansowania. [redacted]

W drugim wariantcie obliczeń własnych spróbowano skorygować w modelu wnioskodawcy stwierdzone w trakcie weryfikacji błędy – dotyczące schematu dawkowania IFX, wagi pacjentów z MIZS, udziału pacjentów w I i II linii, podziału rynku leków biologicznych w scenariuszu aktualnym i nowym. Wyniki obliczeń własnych wskazują, że objęcie refundacją leku abatacept, w ramach PL dedykowanego RZS, spowoduje [redacted] kosztów podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, w kwocie od ok. [redacted] w I roku do ok. [redacted] w II roku finansowania. [redacted]

[redacted]. W przypadku PL dedykowanego MIZS, objęcie refundacją leku abatacept, spowoduje, [redacted] dla podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, w kwocie od ok. [redacted] w I roku do ok. [redacted] w II roku finansowania. [redacted]

[redacted] Należy mieć na uwadze, że w obliczeniach własnych Agencji, nie udało się uwzględnić pacjentów włączonych przed horyzontem analizy, którzy mogliby być leczeni abataceptem w II linii RZS oraz MIZS, a także faktu włączenia do opcji terapeutycznych w PL dla RZS nowego leku biologicznego – golimumabu.



6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka



7. Uwagi do zapisów programu lekowego

W poniższej tabeli przedstawiono uwagi dotyczące zapisów wnioskowanego programu lekowego jakie zgłosili eksperci w przedłożonych Agencji opiniach.

Tabela 77. Uwagi ekspertów klinicznych do projektu programu lekowego

ekspert	uwaga
Prof. Witold Tlustochowicz , Konsultant Krajowy w dziedzinie reumatologii	Generalnie program lekowy odzwierciedla obecne standardy europejskie. Wniesiono zastrzeżenia dotyczące umiejscowienia TOC w leczeniu układowej postaci MIZS – wg zaleceń ACR. Zastrzeżenia będą aktualne tylko po umieszczeniu TOC w programie lekowym. W przypadku spełnienia tego warunku w A. kryteria kwalifikacji, pkt 3. 3.b) „układową postacią MIZS z dominującymi objawami układowymi” zamiast tego należy zamienić na: „ocenianej przez lekarza na 5 i więcej w dziesięciostopniowej skali, u których wystąpiło niepowodzenie leczenia tocilizumabem”.
	1) Powinna istnieć możliwość wcześniejszego włączenia biologicznego leku ABA niż po roku nieskutecznej terapii klasycznymi LMPCh w przypadku chorych ze złymi czynnikami rokowniczymi. Chociażby powinno istnieć wskazanie, że po 3 miesiącach nieskutecznej terapii MTX w maksymalnej dawce należy przez 3 kolejne miesiące stosować terapię skojarzoną 3 lekami z grupy klasycznych LMPCh. W przypadku ich nieskuteczności w sumie po 6 miesiącach terapii należy rozważyć leczenie biologiczne, co jest zgodne z najnowszymi zaleceniami EULAR z 2013 r. dotyczące leczenia RZS ⁸ . 2) Zalecenia EULAR z 2013 r. rekomendują stosowanie maksymalnej dawki MTX 25-30mg na tydzień a nie tak jak jest w programie sztywno 30mg, dla SSZ dawka powinna być 3-4g/dobę a nie jak jest sztywno 4g/dobę. 3) Cyklosporyna nie została uwzględniona w zaleceniach EULAR, nie jest wymieniana jako rekomendowany lek z grupy LMPCh w leczeniu RZS, z powodu słabo udokumentowanej skuteczności. Nie powinno się zatem uwzględniać cyklosporyny w programie lekowym.
Prof. dr hab. n. med. Stanisław Sierakowski , Konsultant Wojewódzki w dziedzinie reumatologii	Opinia dotyczy leczenia w czasie remisji, ekspert uważa, że leczenie powinno być kontynuowane w okresie remisji w minimalnych dawkach*.
Prof. dr hab. n. med. Maria Majdan , Konsultant Wojewódzki w dziedzinie reumatologii	W programie lekowym brakuje możliwości zastosowania chlorochiny jako drugiego niebiologicznego LMPCh, która jest jednak uwzględniona w rekomendacjach EULAR. Podana, wysoka wartość DAS28 (>5,1) wymagana do rozpoczęcia leczenia biologicznego w wielu przypadkach znacznie opóźnia skuteczne leczenie chorego na RZS.
	Proponowane zmiany w przypadku MIZS: 1) dodatkowo do badań diagnostycznych wykonywanych w ramach programu lekowego należy dodać obliczenie wskaźnika CHAQ (odnośnie do 1. badań przy kwalifikacji) 2) u dzieci do 16 r.ż. rekomendowana dawka MTX wynosi 20 mg/m ² na tydz. a powinno być 15 – 20 mg/m ² na tydz., natomiast CsA zamiast 5 mg/kg m.c./ dobę powinna wynosić 3-5 mg/kg m.c./ dobę (odnośnie do A.Kryteria kwalifikacji, pkt. 3.1.b.) 3) monitorowanie leczenia lub w przypadku kontynuowania terapii wykonuje się badania po 180 dniach (+/- 14 dni) od początku terapii a powinno po 90 (+/- 14 dni). Dodatkowo powinno się oznaczać aktywność ALAT i ASPAT oraz obliczać wskaźnik CHAQ (odnośnie do 2. Monitorowanie leczenia, pkt. 3.a. oraz 3.b.) 4) Zmiany odnośnie do A. Kryteria kwalifikacji do programu pkt. 3.b., zaleca się dodanie także postaci uogólnionej z dominującymi objawami stawowymi nie tylko z objawami uogólnionymi oraz w pkt. 3.c. zaznaczyć, że zapalenie błony naczyniowej oka powinno być w przebiegu MIZS 5) W programie lekowym (odnośnie do F. Kryteria zakończenia udziału w programie terapii biologicznej lub w danej linii terapii terapii biologicznej, 2.1.c) zamieszczone są kryteria definiujące niską aktywność choroby, dodatkowo powinny być zamieszczone dwa kryteria: jeżeli nie było trwałych zmian anatomicznych w stawach oraz czas trwania sztywności porannej wynosi < 15 min. 6) Należy zaznaczyć, że odpowiedzialność za włączenie leku poza wskazaniami rejestracyjnymi (lek zarejestrowany wyłącznie dla postaci wielostawowej od 6 r.ż.) spada wyłącznie na lekarza

* rekomendacje EULAR oraz NHS z 2013 r., zalecają zmniejszenie dawek leków biologicznych po otrzymaniu długotrwałej remisji, szczególnie przy stosowaniu terapii skojarzonej z LMPCh. Jednak w programie lekowym po 12 m-cach utrzymywania się remisji lub niskiej aktywności choroby osiągniętej po 6 m-cach leczenia zaprzestaje się podawania pacjentowi terapii biologicznej, lecz należy utrzymać terapię lekiem syntetycznym, preferowany jest MTX.

⁸ Smolen JS, Landewe R i wsp. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. Ann Rheum Dis. 2014; 73: 494-509.). Uwaga ta dotyczy wszystkich programów lekowych dotyczących leczenia RZS.

Uwagi Agencji:

W obecnym programie lekowym, w przypadku RZS, okres oczekiwania na odpowiedź na leczenie 2 syntetycznymi LMPCh wynosi 6 m-cy każdym. Jeżeli cel leczenia nie zostanie osiągnięty po zastosowaniu pierwszej strategii leczenia syntetycznymi LMPCh można rozważyć wprowadzenie terapii biologicznej dopiero po 12 m-cach. Wydłuża to czas wprowadzenia terapii potencjalnie bardziej skutecznej a także zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia powikłań poprzez wydłużenie nieskutecznej terapii. Zalecenia EULAR z 2013 r., ACR z 2012 r. a także CRA z 2011 r. rekomendują krótszy okres stosowania syntetycznych LMPCh, po którym można wprowadzić terapię biologiczną. Wg EULAR, jeżeli brak adekwatnej odpowiedzi po 3-6 m-cach terapii optymalnymi dawkami MTX oraz jeżeli występują niekorzystne czynniki prognostyczne, należy rozważyć włączenie leku biologicznego. Natomiast, gdy nie występują niekorzystne czynniki prognostyczne, należy rozważyć zmianę leczenia na strategię obejmującą inny syntetyczny LMPCh. Dodatkowo odpowiednie dawki MTX powinny być dobierane indywidualnie dla każdego pacjenta, a rekomendowane dawki wynoszą 20 – 30 mg raz w tyg (EULAR 2013), a nie sztywno 30 mg na tydz., jak jest w programie lekowym.

Na podstawie opinii wyżej wymienionych instytucji oraz uwag ekspertów zasadnym wydaje się wprowadzenie odpowiednich zmian polegających na skróceniu okresu leczenia klasycznymi LMPCh do 3 miesięcy lub wprowadzenie bardziej płynnego zakresu od 3 do 6 m-cy, a także indywidualizacja leczenia MTX.

8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Wnioskodawca nie przedłożył analizy racjonalizacyjnej.

9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

9.1. Rekomendacje kliniczne

Odnaleziono 5 aktualnych rekomendacji klinicznych dotyczących stosowania ABA w RZS oraz MIZS. Według NICE oraz EULAR z 2013 r. ABA (w kombinacji z MTX) w leczeniu RZS jest zalecany w I linii leczenia biologicznego obok innych leków biologicznych, po nieskutecznej terapii syntetycznymi LMPCh. W przypadku leczenia MIZS, rekomendacje AHRQ z 2012 r. dotyczą stosowania ABA po niepowodzeniu terapią syntetycznymi LMPCh (MTX, SSZ), bez rozróżniania na poszczególne postaci choroby. W stanowiskach ACR oraz Zespołu Polskich Ekspertów z 2013 r. ABA jest zalecany jedynie w wybranych postaciach MIZS (postać wielostawowa oraz postać uogólniona z dominującymi objawami stawowymi).

Tabela 78. Rekomendacje kliniczne dotyczące wnioskowanej technologii

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
NICE, 2013 ⁷	abatacept w leczeniu RZS po nieadekwatnej odpowiedzi na 2 LMPCh	Szybki przegląd NICE wytycznych 234 dotyczący abataceptu	Abatacept w kombinacji z MTX jest rekomendowany jako opcja w leczeniu RZS u dorosłych, po nieodpowiedniej odpowiedzi na 2 konwencjonalne LMPCh, włączając MTX, jeśli: - abatacept jest stosowany zgodnie z zaleceniami dla innych biologicznych LMPCh (adalimumab, etanercept, infliximab w terapii RZS) - producent udostępni preparat zgodnie z ustaleniami dot. ceny - chorzy leczeni obecnie abataceptem, którzy jednocześnie nie spełniają powyższych kryteriów, powinni mieć możliwość kontynuacji leczenia do czasu gdy lekarz prowadzący uzna, że należy przerwać podawanie abataceptu.
EULAR, 2013	leczenie RZS syntetycznymi oraz biologicznymi LMPCh	Uaktualnione rekomendacje EULAR z 2010 r.	Abatacept w skojarzeniu z MTX jako I linia leczenia biologicznego , obok innych leków biologicznych: inhibitory TNF- α , TOC oraz RTX (jedynie pod szczególnymi okolicznościami jak historia chłoniaka lub choroby demielinizacyjne), jest zalecany u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie na MTX lub inne syntetyczne LMPCh po 3-6 m-cach lub w przypadku gdy pierwszy inhibitor TNF- α jest nieskuteczny (II linia leczenia biologicznego).
ACR, 2013 <u>Finansowanie:</u> AHRQ grant oraz NIH grant	Leczenie MIZS abataceptem w wybranych grupach terapeutycznych pacjentów	Uaktualnione rekomendacje ACR z 2011 r.	Abatacept zalecany jest w terapii MIZS: 1) wielostawowej po terapii jednym z inh. TNF-α stosowanym przez 4 m-ce u pacjentów o wysokiej aktywności choroby / umiarkowanej o złej prognozie lub po leczeniu więcej niż jednym inhibitorem TNF-α sekwencyjnie u pacjentów z wysoką aktywnością choroby/niską aktywnością o złej prognozie 1) układowej, jako kontynuacja leczenia: - (tylko dla pacjentów z MD ≥ 5 oraz AJC >4) po sekwencyjnej próbie leczenia inh. IL-1 oraz tocilizumabem (lub LMPCh + inh. IL-1/ tocilizumab) w postaci układowej, z aktywnymi cechami choroby układowej oraz różnym stopniem zapalenia błony maziowej - u pacjentów z ACJ >0 po leczeniu MTX lub LEF, anakinra lub tocilizumabem w postaci układowej, bez aktywnych cech choroby układowej oraz różnym stopniem zapalenia błony maziowej.
Stanowisko Zespołu Ekspertów przy Konsultancie Krajowej w Dziedzinie Reumatologii (Żuber 2013)	Wytyczne dotyczące uogólnionej postaci MIZS	Uaktualnione rekomendacje Zespołu Ekspertów z 2013 r.	Abatacept – u chorych po nieskutecznym leczeniu inhibitorami TNF- α , u których podanie inh. kalcyneuryny nie jest rekomendowane. Dotyczy tylko postaci uogólnionej MIZS z dominującymi objawami stawowymi .
AHRQ, 2012	Porównawczy przegląd efektywności konwencjonalnej terapii oraz LMPCh w leczeniu MIZS	Przegląd systematyczny AHRQ	Abatacept (zatwierdzony przez FDA w MIZS) jest stosowany u pacjentów z MIZS po niepowodzeniu terapią syntetycznymi LMPCh (MTX, SSZ).
CRA, 2011	Farmakologiczne	Przegląd	Abatacept jest zalecany u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na

	leczenie RZS syntetycznymi LMPCh oraz lekami biologicznymi	systematyczny	LMPCh (co najmniej 2 stosowanych przez 3 m-ce) lub na terapię inhibitorem TNF- α .
--	--	---------------	---

9.2. Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono 16 rekomendacji refundacyjnych 6 instytucji dotyczących finansowania abataceptu w leczeniu RZS lub MIZS.

W przypadku RZS odnaleziono 12 rekomendacji, większość z nich jest pozytywnych, w kilku przypadkach z ograniczeniami dotyczącymi ceny lub koniecznych warunków szpitalnych (np. z powodu dużej toksyczności, PTAC 2009). Orencia posiada 5 pozytywnych rekomendacji dotyczących finansowania postaci dożylniej oraz 3 dotyczące postaci podskórnej. Są 3 aktualne zalecenia dotyczące stosowania ABA *i.v.* w podobny sposób jak innych inh. TNF- α , czyli w I linii leczenia biologicznego (HAS 2012, CADTH 2010, PBAC 2007). SMC w 2013 r. zaleca ograniczone stosowanie ABA *i.v.* oraz *s.c.* w leczeniu aktywnego RZS, które powinno zostać potwierdzone 2 badaniami, czyli DAS28 >5,1. Dodatkowo wydano 2 warunkowe rekomendacje dotyczące postaci podskórnej; ich koszt nie powinien przekraczać ceny postaci dożylniej *i.v.* Warto wspomnieć, że CED (Committee to Evaluate Drugs) nie rekomenduje finansowania ABA (*i.v.* oraz *s.c.*) z powodu dostępności wielu alternatywnych leków oraz braku dowodów o dodatkowych korzyściach terapeutycznych lub ekonomicznych w porównaniu do istniejących komparatorów. Jednakże po ustaleniach z producentem nt. porozumień kosztowych Ministerstwo Zdrowia i Opieki Długoterminowej zdecydowało się finansować ABA w ramach Programu Wyjątkowego Dostępu.

Odnaleziono 4 rekomendacje refundacyjne dotyczące ABA *i.v.* w leczeniu aktywnego MIZS. CADTH 2009 r. rekomenduje ABA po nieadekwatnej odpowiedzi na ETA, leczenie inicjacyjne do 16 tyg. maksymalnie. Natomiast pozytywna rekomendacja SMC z 2011 r. odnosi się do postaci wielostawowej MIZS, choć zawiera ograniczenia odnoszące się do stosowania ABA w specjalistycznych ośrodkach reumatologicznych. PBAC w 2011 r. wydał negatywną rekomendację z powodu nie wykazania wystarczającej skuteczności klinicznej względem ETA i ADA w I linii leczenia oraz niedoszacowanych kosztów administracyjnych wlewów ABA.

Tabela 79. Rekomendacje refundacyjne dot. abataceptu w leczeniu RZS oraz MIZS.

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
HAS, 2012	Abatacept 250 mg <i>i.v.</i> - w I linii leczenia biologicznego (rozszerzone wskazanie)	Zalecenia: Rada przejrzystości rekomenduje włączenie ABA w I linii leczenia biologicznego, po niepowodzeniu przynajmniej 1 syntetycznego LMPCh (w tym MTX w dawce zarejestrowanej). Dodatkowo komitet zaleca zmiany do warunków włączenia (na receptę i warunki dostawy oraz włączenie nowego kodu CIP).
CADTH, 2007	Abatacept 250mg <i>i.v.</i> II linia leczenia biologicznego w ciężkiej postaci aktywnego RZS	Zalecenia: CEDAC (The Canadian Drug Expert Committee) rekomenduje ABA (w skojarzeniu z LMPCh przy braku przeciwwskazań) u pacjentów z postacią aktywnego RZS, którzy przestali odpowiadać na leczenie inh. TNF- α . ABA nie powinien być stosowany w skojarzeniu z inh. TNF- α . Uzasadnienie: Wykazano, że ABA łącznie z MTX jest bardziej skuteczny niż placebo u pacjentów z RZS, którzy przestali odpowiadać na leczenie syntetycznych LMPCh oraz inh. TNF- α . Jednak brak jest wystarczających dowodów świadczących o wyższości ABA nad innymi lekami biologicznymi (np. inh. TNF- α , RTX) w leczeniu RZS a także większe doświadczenie kliniczne dot. stosowania inh. TNF- α w porównaniu do ABA.
CADTH, 2009	Abatacept (250 mg <i>i.v.</i>) w nowym wskazaniu: MIZS u dzieci 6-17 r.ż.	Zalecenia: Komitet CEDAC zaleca wprowadzenie na listę ABA u pacjentów z MIZS z nietolerancją oraz po nieadekwatnej odpowiedzi na ETA. Leczenie inicjacyjne powinno być ograniczone maksymalnie do 16 tyg. Ponowne włączenie ABA tylko u dzieci, które miały adekwatną odpowiedź na leczenie początkowe a następnie nasilenie choroby. Uzasadnienie: dzienny koszt leczenia ABA mieści się w zakresie od 15,67 – 47,01 \$ i jest on zbliżony do leczenia ETA, czyli 18,88 - 54,93 \$. W załączonym do PS 1 RCT, w którym dzieci przyjmujące ABA miały prawdopodobnie dłuższy okres czasu bez nasilenia choroby w porównaniu do grupy przyjmującej placebo. Wiele dzieci wykluczonych w trakcie badania także nie miało objawów nasilenia choroby przez znaczący okres czasu. Ryzyko szkód związanych z długoterminowym użyciem ABA jest w znacznym stopniu nieznane.

CADTH, 2010	Abatacept 250 mg i.v. w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej postaci aktywnego RZS	<u>Zalecenia:</u> Komitet CEDAC zaleca finansowanie ABA w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej postaci aktywnego RZS, ABA powinien być stosowany w podobny sposób jak inne inh. TNF- α . <u>Uzasadnienie:</u> W 7 badaniach RCT wykazano, że ABA w skojarzeniu z MTX jest statystycznie lepszy niż placebo z LMPCh, względem odsetka pacjentów osiągających odpowiedź (wg ACR) jak również inne wyniki mierzące poprawę symptomów choroby, u pacjentów z nieadekwatną odpowiedzią na terapię LMPCh lub inh. TNF- α .
CADTH, 2013	Abatacept s.c. 125 mg/ml	<u>Zalecenia:</u> Komitet CEDAC rekomenduje leczenie ABA s.c. u pacjentów w umiarkowanej do ciężkiej postaci RZS , pod warunkiem spełnienia następujących warunków: 1) Warunki refundacji podobne do sposobu ABA w postaci <i>i.v.</i> 2) Całkowity koszt leczenia ABA s.c. nie powinien przekraczać całkowitego kosztu leczenia postaci dożylną ABA. <u>Uzasadnienie:</u> 1 badanie RCT podwójnie zaślepienie trwające 6 miesięcy pokazuje, że ABA s.c. nie był mniej skuteczny (non-inferior) w stosunku do ABA <i>i.v.</i> (w stosunku do ilości pacjentów osiągających odpowiedź ACR 20). Wyniki tego badania wskazują na podobną odpowiedź ACR 50 oraz ACR 70 między grupami przyjmującymi ABA w postaci <i>i.v.</i> oraz s.c. W założonej cenie preparatu ABA s.c. wykazano wzrost kosztów w stosunku do ABA <i>i.v.</i> dla pacjentów < 60 kg.
SMC, 2007	Abatacept (Orencia®) 250mg, <i>i.v.</i> II linia biologicznego leczenia umiarkowanej do ciężkiej postaci RZS	<u>Zalecenia:</u> SMC nie rekomenduje stosowania ABA (w skojarzeniu z MTX) w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej postaci aktywnego RZS u pacjentów, którzy odpowiedzieli niewystarczająco lub nie tolerowali wcześniejszej terapii innymi LMPCh, w tym na przynajmniej 1 inh. TNF- α . <u>Uzasadnienie:</u> ABA (w skojarzeniu z LMPCh) jest znacząco bardziej skuteczny w porównaniu do placebo (plus LMPCh) u pacjentów z RZS, po niepowodzeniu inh. TNF- α z powodu braku skuteczności. Brak danych bezpośrednio porównujących ABA z jego komparatorami używanymi w praktyce klinicznej. Producent nie przedstawił wystarczająco solidnej analizy ekonomicznej w celu uzyskania akceptacji SMC.
SMC, 2010	Abatacept w leczeniu MIZS	<u>Zalecenia:</u> nie jest rekomendowany z powodu braku dossier, podmiot odpowiedzialny nie przedłożył odpowiedniej dokumentacji
SMC, 2011a	Abatacept (Orencia®) 250mg, <i>i.v.</i> w umiarkowanej do ciężkiej postaci RZS	<u>Zalecenia:</u> nie jest rekomendowany <u>Uzasadnienie:</u> ABA w skojarzeniu z MTX w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej postaci RZS u pacjentów, którzy odpowiednio nie zareagowali na wcześniejszą terapię przynajmniej jednym LMPCh, w tym MTX lub na terapię inh. TNF-α . Brak badań head-to-head dla ABA z innym lekiem biologicznym lub konwencjonalnym LMPCh. Są jedynie badania przedstawiające skuteczność ABA względem placebo. Ponadto wnioskodawca niewystarczająco uzasadnił wysokość kosztów leczenia w odniesieniu do korzyści zdrowotnych, a także nie przedstawił wystarczająco solidnej analizy ekonomicznej w celu uzyskania akceptacji SMC.
SMC, 2011b	Abatacept (Orencia®) 250 mg <i>i.v.</i> w umiarkowanej do ciężkiej postaci wielostawowego MIZS	<u>Zalecenia:</u> SMC rekomenduje ograniczone stosowanie <u>Uzasadnienie:</u> Wskazanie do stosowania ABA odnosi się do pacjentów powyżej 6 r.ż., którzy charakteryzowali się niewystarczającą odpowiedzią na inne LMPCh w tym przynajmniej na jeden inh. TNF- α . Brak badań dla dzieci poniżej 6 r.ż. Ograniczone stosowanie w ramach specjalistycznych usług reumatologicznych (w tym reumatologii dziecięcej). ABA w skojarzeniu z MTX został zaakceptowany przez SMC do ograniczonego stosowania u pacjentów z ciężkim aktywnym RZS zgodnie z zaleceniami NICE No 195. Zalecenia te są zasadne oraz ważne również dla NHS Scotland.
SMC, 2013a	Abatacept (Orencia®) 250mg, <i>i.v.</i> w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego stopnia aktywnego RZS	<u>Zalecenia:</u> SMC rekomenduje ograniczone stosowanie ABA w skojarzeniu z MTX w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej postaci aktywnego RZS u pacjentów, którzy nieodpowiednio zareagowali na wcześniejszą terapię przynajmniej jednym LMPCh, w tym MTX lub terapię inh. TNF- α . <u>Uzasadnienie:</u> ABA jest ograniczony u pacjentów z aktywnym RZS, potwierdzone przez pomiar wskaźnika DAS28 >5,1, przynajmniej 2 badania (z miesięczną przerwą).
SMC, 2013b	Abatacept (Orencia®) 125 mg/ml s.c w leczeniu aktywnego RZS	<u>Zalecenia:</u> SMC rekomenduje ograniczone stosowanie ABA w skojarzeniu z MTX w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej postaci aktywnego RZS po nieadekwatnej odpowiedzi na wcześniejszą terapię przynajmniej jednym LMPCh, w tym MTX lub terapię inh. TNF- α . <u>Uzasadnienie:</u> ABA jest ograniczony u pacjentów z aktywnym RZS, potwierdzone przez pomiar wskaźnika DAS28 >5,1, przynajmniej 2 badania (z miesięczną przerwą).
PBAC, 2007	Abatacept (Orencia®) 250 mg <i>i.v.</i> I linia biologicznego leczenia RZS	<u>Zalecenia:</u> pozytywna rekomendacja dot. ABA w skojarzeniu z MTX u pacjentów w ciężkiej aktywnej postaci RZS po niepowodzeniu leczenia syntetycznymi LMPCh z powodu braku skuteczności – I linia leczenia biologicznego
PBAC, 2011a	Abatacept (Orencia®) 125 mg/ml s.c w leczeniu ciężkiej aktywnej postaci RZS	<u>Zalecenia:</u> Rekomendację wydano na podstawie analizy minimalizacji kosztów względem ETA. Pozytywna rekomendacja dot. ABA s.c. w cenie postaci dożylną <i>i.v.</i> (250 mg). raz w tygodniu, a u osób wcześniej nie leczonych leczenie należy zacząć od pierwszej dawki <i>i.v.</i> (250 mg).
PBAC, 2011b	Abatacept (Orencia®) 250 mg <i>i.v.</i> w leczeniu	<u>Zalecenia:</u> nie jest rekomendowany, decyzję wstrzymano

	ciężkiej aktywnej postaci MIZS u pacjentów z nieadekwatną odpowiedzią/nietolerancją lub dużą toksycznością na MTX	Uzasadnienie: PBAC uznał, że przedstawione dane wskazują, że ABA może nie być tak skuteczny klinicznie jak ETA i ADA w pierwszej linii leczenia i jest gorszy u pacjentów, którzy przyjmowali wcześniej biologiczne LMPCh w porównaniu do pacjentów wcześniej nieleczonych tą terapią. PBAC uznał, że koszty administracji wlewów ABA zostały niedoszacowane.
PTAC, 2009	Abatacept (Orencia®) w kombinacji z MTX w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej postaci RZS.	Zalecenia: Komitet rekomenduje stosowanie ABA w warunkach szpitalnych w kombinacji z MTX w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej aktywnej postaci RZS, po niewystarczającej odpowiedzi lub nietolerancji na inne LMPCh. Komitet rozważa stosowanie ABA w II linii leczenia biologicznego po ADA, przynajmniej początkowo do czasu zdobycia doświadczenia przez klinicystów w tym polu. Uzasadnienie: Z powodu poważnej toksyczności ABA nie powinien być stosowany przez lekarzy, którzy nie leczą w warunkach szpitalnych.
CED, Kanada, Ontario, 2011	Abatacept (Orencia®) 250 mg i.v. oraz 125 mg s.c. w leczeniu RZS	Zalecenia: CED (Committee to Evaluate Drugs) nie rekomenduje finansowania ABA. Podstawą decyzji jest dostępność wielu alternatywnych leków, które są już refundowane w RZS. Ponadto brak jest wystarczających dowodów o dodatkowych korzyściach terapeutycznych lub ekonomicznych w porównaniu do dostępnych komparatorów. Jednakże w drodze dalszych ustaleń z producentem nt. porozumień kosztowych zdecydowano finansować ABA w ramach Programu Wyjątkowego Dostępu zgodnie ze specyficznymi kryteriami. Uzasadnienie: Specyficzne kryteria: u pacjentów po niepowodzeniu inh. TNF-α z powodu braku skuteczności lub silnej toksyczności klinicysta powinien rozważyć zmianę na lek o innym mechanizmem działania (np. abatacept). Po pierwszym roku przyjmowania ABA przedłużenie leczenia rozważane jest u pacjentów z obiektywnymi dowodami tj. przynajmniej 20% redukcja w liczbie spuchniętych stawów oraz poprawa min. dwóch spuchniętych stawów w stosunku do poprzedniego roku. Po drugim roku można przedłużyć leczenie gdy lekarz wnioskujący potwierdzi zachowanie efektu leczenia.

9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Tabela 80. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące abataceptu w RZS oraz MIZS – podsumowanie.


	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			Uwagi
			Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	
Rekomendacje kliniczne	Europa 2013	EULAR	+			RZS, I oraz II linia leczenia biologicznego
	UK, 2013	NICE	+			Abatacept w kombinacji z MTX jest rekomendowany jako opcja w leczeniu RZS, po nieodpowiedniej odpowiedzi na 2 konwencjonalne LMPCh (I linia leczenia biologicznego)
	2012	AHRQ	+			jest stosowany u pacjentów z MIZS po niepowodzeniu terapią syntetycznymi LMPCh (MTX, SSZ)
	2013	ACR	+			Zalecany jako kontynuacja leczenia w 2 postaciach MIZS: - postaci wielostawowej po terapii jednym z inh. TNF-α stosowanym przez 4m-ce lub więcej niż jednym inhibitorem TNF-α sekwencyjnie u pacjentów z wysoką aktywnością choroby/niską aktywnością ale o złej prognozie - postaci układowej, z aktywnymi cechami choroby układowej oraz różnym stopniem zapalenia błony maziowej lub w postaci układowej, <u>bez aktywnych cech choroby układowej</u> oraz z różnym stopniem zapalenia błony maziowej, po leczeniu MTX lub LEF, anakinra lub tocilizumabem
	Polska 2013	Zespół Ekspertów przy Konsultancie Krajowej w Dziedzinie Reumatologii	+			- po nieskutecznym leczeniu inhibitorami TNF-α, gdy podanie inh. kalcyneuryny nie jest rekomendowane - postać uogólnioną MIZS z dominującymi objawami stawowymi
	Kanada, 2011		+			Abatacept jest zalecany u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na LMPCh (co najmniej 2) lub na terapię inhibitorem TNF-α .
acje refund	Francja	HAS, 2012	+			ABA i.v. w I linii leczenia biologicznego, po niepowodzeniu przynajmniej jednym syntetycznym LMPCh (w tym MTX)


Kanada	CADTH, 2007	+			ABA 250 mg <i>i.v.</i> u pacjentów z ciężką postacią aktywnego RZS, którzy przestali odpowiadać na leczenie inh. TNF- α – II linia leczenia biologicznego. ABA nie powinien być stosowany w skojarzeniu z inh. TNF.
	CADTH, 2009	+			ABA (250 mg <i>i.v.</i>) w MIZS , z nietolerancją/nieadekwatną odpowiedzią na ETA .
	CADTH, 2010	+			ABA (250 mg <i>i.v.</i>) w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej postaci aktywnego RZS , stosowany obok innych inh. TNF- α I linia leczenia biologicznego
	CADTH, 2013	+			ABA (125 mg/ml s.c.) w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej postaci aktywnego RZS, pod warunkiem spełnienia 2 warunków: - Warunki refundacji podobne do sposobu ABA w postaci <i>i.v.</i> - Całkowity koszt leczenia ABA s.c. nie powinien przekraczać całkowitego kosztu leczenia ABA <i>i.v.</i>
UK	SMC, 2007			+	ABA 250 mg, <i>i.v.</i> w leczeniu od umiarkowanego do ciężkiego stopnia aktywnego RZS, II linia leczenia biologicznego . Producent nie przedstawił wystarczająco solidnej analizy ekonomicznej.
	SMC, 2010			+	ABA we wskazaniu MIZS nie jest rekomendowany, producent nie dostarczył odpowiedniej dokumentacji
	SMC, 2011a			+	ABA (250mg <i>i.v.</i>) w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej postaci aktywnego RZS, brak reakcji na wcześniejszą terapię przynajmniej jednym LMPCh, w tym MTX lub na terapię inh. TNF-α . Wnioskodawca nie przedstawił wystarczająco solidnej analizy ekonomicznej.
	SMC, 2011b		+		ABA (250 mg <i>i.v.</i>) w leczeniu wielostawowego MIZS . Ograniczone stosowanie w ramach specjalistycznych usług reumatologicznych. ABA zaakceptowany do ograniczonego stosowania u pacjentów z ciężkim aktywnym RZS zgodnie z zaleceniami NICE No 195, które są zasadne oraz ważne również dla NHS Scotland.
	SMC, 2013a		+		ABA (250mg <i>i.v.</i>) ograniczone stosowanie dot. leczenia aktywnego RZS (DAS28 >5,1), po nieadekwatnej odpowiedzi na terapię przynajmniej jednym LMPCh, w tym MTX lub terapię inh. TNF- α
	SMC, 2013b		+		ABA1 (25 mg/ml <i>s.c.</i>) w ograniczonym stosowaniu w leczeniu aktywnego RZS (DAS28 >5,1) po nieadekwatnej odpowiedzi na terapię przynajmniej jednym LMPCh, w tym MTX lub terapię inh. TNF- α
Australia	PBAC, 2007	+			ABA (250 mg <i>i.v.</i>) w leczeniu ciężkiej postaci aktywnego RZS po nieskutecznym leczeniu syntetycznymi LMPCh – I linia leczenia biologicznego
	PBAC, 2011a		+		Pozytywna rekomendacja dot. ABA s.c. (w cenie postaci dożyłnej <i>i.v.</i>) raz w tygodniu w leczeniu ciężkiej postaci aktywnego RZS. U osób wcześniej nie leczonych leczenie należy zacząć od pierwszej dawki <i>i.v.</i>
	PBAC, 2011b			+	ABA (250 mg <i>i.v.</i>) nie jest rekomendowany w leczeniu ciężkiej postaci aktywnego MIZS u pacjentów z nieadekwatną odpowiedzią/nietolerancją lub charakteryzujących się dużą toksycznością na MTX . Decyzję wstrzymano.
Nowa Zelandia	PTAC, 2009		+		ABA w warunkach szpitalnych (z powodu ciężkiej toksyczności) w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej postaci aktywnego RZS, po niewystarczającej odpowiedzi /nietolerancji na inne LMPCh. II linia leczenia biologicznego po ADA, przynajmniej początkowo do czasu zdobycia doświadczenia przez klinicystów na tym polu.
Kanada, Ontario	CED, 2011	+			ABA (250 mg <i>i.v.</i> oraz 125 mg <i>s.c.</i>) w leczeniu RZS jest refundowany w ramach Programu Wyjątkowego Dostępu zgodnie ze specyficznymi kryteriami : u pacjentów po niepowodzeniu inh. TNF- α – II linia leczenia biologicznego

11. Opinie ekspertów

Opinie ekspertów klinicznych

Tabela 83. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania Orencia w RZS oraz MIZS o przebiegu agresywnym.

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
Prof. Witold Tlustochowicz , Konsultant Krajowy w dziedzinie reumatologii	Może wyprzeć droższy RTX	Wysoki koszt	„Lek powinien być refundowany pod warunkiem że jego cena nie będzie wyższa od innych leków biologicznych, równoważnych pod względem skuteczności”.
	Umieszczenie w programie lekowym nowego leku o innym mechanizmie działania daje większe możliwości lepszego doboru leku i optymalizacji leczenia w celu osiągnięcia nadrzędnego celu terapii jakim jest remisja choroby. Nowa opcja terapeutyczna ważna jest w stosunku do wprowadzanej tzw. personalizacji leczenia opartej na indywidualnym doborze metody terapeutycznej dla każdego chorego w zależności od przebiegu choroby, chorób współistniejących i oczekiwanych korzyści z danej metody leczenia.	Brak	Stanowisko eksperta jest pozytywne, uważa on, że „powinna istnieć możliwość wcześniejszego włączenia biologicznego leku ABA niż po 1 roku nieskutecznej terapii klasycznymi LMPCh w przypadku chorych ze złymi czynnikami rokowniczymi. Skutkiem utrzymywania nieskutecznego leczenia są nieodwracalne zmiany strukturalne w kościach oraz mniejsza szansa na uzyskanie remisji mimo włączonego leczenia lekami biologicznymi”.
Prof. dr hab. n. med. Stanisław Sierakowski , Konsultant Wojewódzki w dziedzinie reumatologii	ABA ma unikalny mechanizm działania, wysoki profil bezpieczeństwa przez co jest alternatywną metodą leczenia gdy inhibitory TNF- α są nieskuteczne. Ponadto pacjenci dobrze tolerują ten lek.	Wysoki koszt	Stanowisko pozytywne jedynym argumentem przeciw objęcia refundacją ABA jest wysoki koszt stosowania.
Dr hab. n. med. Sawomir Jeka , Konsultant Wojewódzki w dziedzinie reumatologii	- ABA o innym mechanizmie działania moduluje odpowiedź immunologiczną na jej wczesnym etapie, co powoduje, że może być alternatywą dla obecnie stosowanych leków biologicznych - zalecenia EULAR 2013 uwzględniają stosowanie ABA w przypadku braku odpowiedzi na MTX i/lub na inny LMPCh - w momencie objęcia ABA finansowaniem ze środków publicznych byłby stosowany w I i kolejnych liniach leczenia	Brak	Stanowisko pozytywne
Prof. dr hab. n. med. Maria Majdan , Konsultant Wojewódzki w dziedzinie reumatologii	- ABA posiada inny mechanizm działania (modulator kostymulacji) w porównaniu do dotychczas stosowanych LMPCh w RZS - wzrasta możliwość opanowania aktywności choroby u chorych, u których z różnych medycznych powodów nie można zastosować innych leków biologicznych - rekomendowany przez EULAR 2013 r. - ponadto stosowany jest jako lek kolejnej linii leczenia biologicznego u chorych u których nie osiągnięto remisji, dotychczas stosowanym lekami biologicznymi; bądź u tych którzy utracili odpowiedź na stosowane leczenie - w leczeniu MIZS zarejestrowane są 2 leki biologiczne. Po utracie odpowiedzi na lek pierwszoliniowy jest bardzo mało	Brak	ABA powinien być finansowany ze środków publicznych dając możliwość osiągnięcia opanowania aktywności choroby u chorych, u których z różnych medycznych powodów nie można zastosować innych leków biologicznych. Powinien być stosowany zgodnie z zasadami wyznaczonymi w rekomendacjach EULAR z 2013 r.

	opcji terapeutycznych, dlatego może stanowić uzupełnienie możliwości terapeutycznych dzieci - ABA w postaci układowej MIZS jest lekiem skutecznym		
	- stosowanie ABA w leczeniu MIZS powoduje korzyści kliniczne - ABA powinien być refundowany dla pacjentów zgodnie z obowiązującym standardem leczenia dzieci chorych na MIZS, ponieważ istotnie hamuje postęp uszkodzenia stawów - bardzo dobry profil bezpieczeństwa, zmniejsza ryzyko wystąpienia poważnych działań niepożądanych (w tym poważnych infekcji)	Brak	Stanowisko pozytywne w sprawie finansowania ABA w MIZS.

Opinie organizacji reprezentujących pacjentów

Nie zwracano się z prośbą o opinie do organizacji pacjenckich.

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 7 stycznia 2014 r. znak: MZ-PLA-460-15149-275/BRB/14 (data wpływu do AOTM 7 stycznia 2014 r.) dotyczy przygotowania na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji, analizy weryfikacyjnej, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych dla produktu leczniczego: Orencia (abatacept) 125 mg, roztwór do wstrzykiwań, 4 ampułkostrzykawkę, EAN: 5909991004637; Orencia (abatacept) 250 mg, roztwór do wstrzykiwań, 1 fiolka+strzykawka, EAN: 5909990042296; w ramach programu lekowego: leczenie abataceptem reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym.

Wnioskowana technologia była już dwukrotnie oceniana przez Agencję Oceny Technologii Medycznych; w 2008 i 2010 roku uzyskała negatywne stanowisko Rady Konsultacyjnej i negatywną rekomendację Prezesa AOTM z uwagi na brak przekonujących danych klinicznych oraz wysoki koszt stosowania.

Problem zdrowotny

RZS jest przewlekłą, układową chorobą tkanki łącznej o podłożu immunologicznym, która może prowadzić do niepełnosprawności, inwalidztwa i przedwczesnej śmierci. Do głównych objawów klinicznych należy ból, obrzęk a także ograniczenie ruchomości. Z kolei MIZS to heterogenna grupa zapaleń stawów trwających ponad 6 tygodni, które pojawiają się przed 16 r.ż. MIZS ma różnorodny obraz kliniczny, przebieg oraz istotne odrębności w porównaniu z RZS.

Częstość występowania RZS w populacji ogólnej wynosi 0,3-1,5%, jednak bardzo często przyjmuje się chorobowość na poziomie 1,0%. Obserwuje się większą zachorowalność kobiet w stosunku do mężczyzn (3:1). Najwięcej osób choruje w wieku 40-50 lat, choć częstość występowania choroby zwiększa się z wiekiem (do około 80 r.ż.). Natomiast MIZS jest chorobą rzadką, może rozpocząć się u dzieci w każdym wieku i dotyczy 80–100 zachorowań/100000 dzieci. Wg danych NFZ rozpoznaje się rocznie 5–6 nowych zachorowań/100 000 dzieci. Inne źródła podają, że w Polsce roczna zachorowalność jest na poziomie 2,6-20 zachorowań /100 000 całej populacji, natomiast chorobowość na 65-400/100 000 populacji.

Etiologia choroby nie jest poznana. W rozwoju choroby odgrywają rolę czynniki środowiskowe (np. zakażenia bakteryjne, wirusowe i mykoplazmatyczne), genetyczne oraz zaburzenia immunologiczne. Zmiany zapalne w przebiegu RZS mają zwykle charakter symetryczny i dotyczą przede wszystkim małych, dystalnych stawów dłoni. Zmiany w stawach powstałe na skutek zapalenia prowadzą do niszczenia nasad kostnych oraz chrząstki stawowej (zmiany erozyjne), a w konsekwencji powodują postępujące upośledzenie funkcjonowania stawów.

Przebieg ma charakter przewlekły i postępujący, z okresami remisji i zaostrzeń. Można wyróżnić RZS o charakterze łagodnym, samo ograniczającym się. U pacjentów, u których RZS ma agresywny przebieg, zmiany zapalne mogą obejmować także inne stawy (w tym również duże, jak np. staw kolanowy, biodrowy, barkowy, czy stawy kręgosłupa) lub też inne narządy i układy. Obraz MIZS także jest niejednorodny (różnorodny przebieg i obraz), przebiega z okresami zaostrzeń i remisji, które są znamienne dla danej postaci klinicznej (m.in. postać układowa, skąpostawowa lub wielostawowa). Bardzo istotna jest wczesna diagnoza oraz natychmiastowe rozpoczęcie terapii, ponieważ zwiększają one prawdopodobieństwo zachowania sprawności narządu ruchu a także zmniejszają ryzyko zaawansowanych zmian prowadzących do inwalidztwa. W pierwszej kolejności uwzględnia się rozpoznanie różnicowe. Podstawą rozpoznania jest potwierdzenie zapalenia stawów w obrazie klinicznym i badaniach laboratoryjnych. Anty-CCP charakteryzują się wysoką specyficznością, która dla RZS sięga 97%, co powoduje, że mają dużą wartość prognostyczną. Jednak dla MIZS brak jest swoistego markera, a anty-CCP mają małą wartość diagnostyczną. Jednak ocena stężenia TNF- α , IL-1 β i IL-6 w surowicy i w płynie stawowym może pozwolić na wcześniejsze wykrycie aktywnego procesu zapalnego.

Celem leczenia jest minimalizacja lub eliminacja klinicznych objawów choroby, zatrzymanie lub spowolnienie postępu zmian radiologicznych w stawach, zapobieganie niepełnosprawności oraz przywrócenie prawidłowej aktywności życiowej i zdolności do pracy. Cel terapeutyczny powinien być osiągnięty w ciągu 3, a najpóźniej 6 miesięcy. Leczenie pacjentów jest kompleksowe, składa się na nie m.in. farmakoterapia oraz rehabilitacja. W praktyce klinicznej stosowane są syntetyczne LMPCh (m.in. MTX, LEF, SSZ) oraz biologiczne m.in. z grupy inhibitorów TNF- α (certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab, adalimumab) lub abatacept czy tocolizumab o innych mechanizmach działania. Leki biologiczne zalecane są w dużej aktywności choroby po

nieuzyskaniu poprawy po leczeniu syntetycznymi LMPCh lub również wtedy, gdy występuje nawrót choroby trudny do opanowania. Biologiczne LMPCh stosowane są w monoterapii, a także dołączane do dotychczas podawanych LMPCh, zwłaszcza MTX. NLPZ podawane są w leczeniu objawowym, redukując ból i zapalenie. Duże zastosowanie mają GKS, od wlewnych dożylnych w postaci uogólnionej choroby, poprzez leczenie doustne do leczenia dostawowego i okołostawowego. Przebieg choroby jest zmienny i różni się dla indywidualnego pacjenta, z nawracającymi okresami zaostrzeń i poprawy.

Alternatywne technologie medyczne

Wytyczne praktyki klinicznej oraz opinie ekspertów wskazują, że odpowiednimi komparatorami dla technologii wnioskowanej we wskazaniu RZS są LMPCh, inhibitory TNF (infliksimab, etanercept, adalimumab, golimumab, certolizumab oraz golimumab), jak również tocilizumab oraz rytuksymab. Przy czym, LMPCh stosowane są w I linii leczenia (lub jako terapia skojarzona MTX z lekami biologicznymi), stosowanie rytuksymabu powinno być ograniczone do II i kolejnych linii leczenia, a pozostałe leki mogą być stosowane zarówno w I jak i w II linii leczenia RZS. Zgodnie z aktualnym obwieszczeniem Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych, wszystkie wymienione leki są finansowane w ramach obecnie funkcjonujących programów lekowych dla RZS.

Odnosnie wskazania MIZS, rekomendowanymi przez wytyczne praktyki klinicznej i ekspertów technologiami dostępnymi w Polsce są LMPCh, adalimumab i etanercept. Przy czym, stosowanie LMPCh jest ograniczone do I linii leczenia oraz terapii skojarzonej. Zgodnie z aktualnym obwieszczeniem Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, leki te są finansowane w ramach obecnie funkcjonującego programu lekowego dla MIZS.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ABA względem innych technologii opcjonalnych w terapii RZS oraz MIZS o przebiegu agresywnym. Wnioskodawca przeprowadził poprawnie zaprojektowany przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych. Do analizy włączono łącznie 7 badań pierwotnych porównujących ABA względem PLC (ATTAIN; ATTEST; ALLOW; AIM; ASSET; ASSURE; Takeuchi 2012),

Odnosnie wybranych punktów końcowych

We wszystkich RCT włączonych do przeglądu, dotyczących zarówno ABA,

Ryzyko wystąpienia dobrej odpowiedzi wg EULAR w badaniu ATTEST oraz badaniu Takeuchi 2012 było porównywalne pomiędzy grupą przyjmujących ABA vs grupa PLC. Punkt końcowy: uzyskanie wartości DAS28 odpowiadającej remisji ($DAS28 < 2,6$ pkt) oceniano w dwóch badaniach (ATTEST, Takeuchi 2012) porównujących ABA względem PLC odsetki pacjentów z remisją choroby był istotnie wyższy wśród pacjentów przyjmujących ABA. Analiza ilościowa wyników wykazała, że terapia ABA/MTX zwiększała ok 6,8 krotnie możliwość wystąpienia remisji w porównaniu do grupy PLC/MTX.

Porównanie

Wyniki badania ATTEIN przeprowadzonego w populacji pacjentów po wcześniejszym niepowodzeniu leczenia biologicznego wskazują, iż terapia ABA łącznie z MTX w porównaniu do PLC z MTX wiązała się i.s. wyższym ryzykiem uzyskania 20, 50 oraz 70% odpowiedzi na leczenie mierzonej wg kryteriów ACR w 12 oraz 24 tygodniu. U pacjentów stosujących ABA ok. 2,5-krotnie częściej dochodziło do osiągnięcia ACR20 w porównaniu do grupy przyjmującej PLC. Natomiast w przypadku ACR50 oraz ACR70 częstość osiągnięcia odpowiedzi wzrastała odpowiednio: ACR50 około 3-5 krotnie, ACR70 7-8 krotnie. W przypadku ABA w 24 tygodniu odsetek pacjentów z remisją choroby był istotnie wyższy wśród pacjentów przyjmujących ABA z MTX w porównaniu do grupy PLC/MTX. Niską aktywność choroby raportowano u 17% pacjentów (3,1% w grupie PLC). Terapia ABA/MTX zwiększała ok 6-krotnie możliwość uzyskania DAS28 <3,2 w porównaniu do grupy PLC/MTX. Podobnie dla technologii opcjonalnych obserwowano wyższy odsetek pacjentów osiągających remisję oraz niską aktywność choroby.

Wnioskowanie na temat skuteczności ABA w populacji pacjentów chorych na MIZS przeprowadzona na podstawie 1 badania Ruperto 2008/2010. We wstępnej, niekontrolowanej fazie badania w populacji ogólnej odpowiedź ACR Pedi 30, ACR Pedi 50, ACR Pedi 70 i ACR Pedi 90 uzyskało odpowiednio: 65%, 50%, 28% i 13% pacjentów. Nieaktywną chorobę raportowano u 24 pacjentów (13%). W populacji pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa odpowiedź ACR Pedi 30, ACR Pedi 50, ACR Pedi 70 i ACR Pedi 90 uzyskało odpowiednio 39%, 25%, 11%, 2% pacjentów.

Po 6 miesiącach randomizowanej, zaślepionej fazy leczenia lub do czasu zaostrzenia choroby w przypadku pacjentów, którzy nie ukończyli tego etapu badania, odsetek pacjentów, którzy osiągnęli co najmniej 30% poprawę w grupie leczonych abataceptem oraz w grupie przyjmującej placebo był porównywalny. W populacji ogólnej, w 6 miesięcznej obserwacji zaobserwowano istotnie większą skuteczność ABA w porównaniu z PLC w zakresie takich punktów końcowych, jak: ACR Pedi 50, ACR Pedi 70, ACR Pedi 90, odsetek pacjentów z chorobą nieaktywną, odsetek pacjentów z zaostrzeniem choroby.

Dodatkowe informacje odnośnie efektywności klinicznej

Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa ABA włączono III fazowe badanie ALLOW. Podczas fazy pierwszej - inicjacji, *open-label* trwającej 12 tygodni wszyscy pacjenci otrzymali: jednorazowo dożylną dawkę nasycającą ABA, a następnie dawkę podskórną 125 mg tygodniowo. Do drugiej fazy podwójnie zaślepionej trwającej następnie 12 tygodni włączono pacjentów z fazy pierwszej, którzy odpowiedzieli na leczenie. Pacjentów randomizowano do grupy ABA (sc 125 mg raz na tydzień) oraz do grupy PLC. Trzecia faza, 12-tygodniowa miała charakter otwarty. Pacjenci otrzymujący uprzednio ABA kontynuowali leczenie, natomiast pacjenci przyjmujący uprzednio PLC zaczęli terapię ABA.

Odnosnie odpowiedzi DAS28 wyrażonej średnią zmianą tego wskaźnika względem wartości wyjściowej wykazano, iż u pacjentów otrzymujących aktywne leczenie w fazie I oraz w trakcie fazy II i.s. wyższą redukcję wartości DAS28 w porównaniu do wartości wyjściowej z dnia 0 badania. Podobnie różnice wystąpiły u pacjentów przyjmujących ABA przez kolejne III fazy badania względem pacjentów z fazy III (grupa PLC otrzymała aktywne leczenie).

Odnosnie oceny funkcjonowania pacjentów z RZS nie wykazano różnicy wartości HAQ – DI między fazami badania, jak też między grupą pacjentów aktywnie leczonych lub stosujących PLC w fazie randomizowanej.

Bezpieczeństwo stosowania

Na podstawie wyników oceny bezpieczeństwa pochodzących z włączonych badań dla ABA można stwierdzić, iż oceniana technologia jest względnie bezpieczną terapią. Odnosnie populacji pacjentów po

wcześniejszym niepowodzeniu terapii LMPCh, nie wykazano różnic między ABA a PLC w częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem, zgonów, zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (16-18 tydzień); w tym poważnych zdarzeń związanych z leczeniem; zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia; poważnych zdarzeń niepożądanych, w tym prowadzących do przerwania leczenia (okres obserwacji 16-24 tygodnie). Natomiast u pacjentów przyjmujących ABA is. wrażliwość ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem w okresie 52 tygodni, zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem. Podobnie ryzyko wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych (okres obserwacji 52 tygodnie) było 0,5 krotnie wyższe u pacjentów przyjmujących ABA/MTX.

Terapia ABA vs PLC, po wcześniejszym niepowodzeniu terapii biologicznej (badanie ATTEIN) nie wiązała się z istotnie statystycznie częstszym występowaniem zdarzeń niepożądanych ogółem oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia, poważnych zdarzeń niepożądanych, w tym prowadzących do przerwania leczenia, infekcji i poważnych infekcji, zgonów

Zgodnie z ChPL, najczęściej raportowanym działaniem niepożądanym w kontrolowanych badaniach były zakażenia górnych dróg oddechowych (w tym zapalenie tchawicy, zapalenie błony śluzowej nosa i gardła), zakażenia dróg moczowych, zakażenia wirusem opryszczki (w tym opryszczka, opryszczka wargowa oraz półpasiec), katar, zapalenie płuc, grypa, leukopenia, - ból głowy, zawroty głowy, parestezje, zapalenie spojówek, nadciśnienie tętnicze, zaczerwienienie skóry twarzy, podwyższenie ciśnienia tętniczego – kaszel, ból brzucha, biegunka, nudności, dyspepsja, owrzodzenia jamy ustnej, aftowe zapalenie jamy ustnej, wymioty, - nieprawidłowy wynik badań czynności wątroby (w tym zwiększenie aktywności aminotransferaz), wysypka (w tym zapalenie skóry), łysienie, świąd, - bóle kończyn, zmęczenie, osłabienie.

W wyniku wyszukiwania na stronach FDA, EMA i URPL dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Orencia (abatacept) odnaleziono informacje o powiązanych ze stosowaniem leku możliwym występowaniem poważnych infekcji spowodowanych stosowaniem preparatu. W lutym 2014 r. EMA z powodu wystąpienia 8 spontanicznych przypadków obrzęku naczyń naczynioruchowego zaleciła podmiotowi odpowiedzialnemu umieszczenie w następnym dokumencie PSUR informacji na temat związku przyczynowo-skutkowego oraz częstości występowania obrzęku naczyń naczynioruchowego u pacjentów stosujących ABA.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności stosowania produktu leczniczego abatacept (Orencia) w ramach programu lekowego, w I i II linii leczenia RZS oraz w II linii leczenia MIZS. Wnioskodawca przeprowadził

z właściwymi dla niej komparatorami –

w II linii leczenia MIZS, a także

w I linii leczenia RZS oraz, dodatkowo, z

w II linii leczenia RZS. Analizę

przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), której wyniki z uwagi na brak współpłacenia pacjentów są tożsame z wynikami dla perspektywy wspólnej, w [redacted] horyzoncie czasowym oraz z [redacted].

We wskazaniu RZS koszt całkowity terapii abataceptem podawanym dożylnie, [redacted] wyniósł odpowiednio [redacted] zaś dla formy podskórnej [redacted]. Terapia podskórna i dożylna abataceptem okazała się być [redacted] od terapii [redacted]. Terapia abataceptem stosowanym podskórnie okazała się również [redacted] od terapii [redacted], oraz od [redacted].

Żaden z wariantów analizy wrażliwości nie zmienia wnioskowania odnośnie opłacalności abataceptu dla populacji z RZS. Cena progowa z analizy podstawowej dla produktu leczniczego abatacept jedynie w przypadku porównania z [redacted] była [redacted] od zaproponowanej przez wnioskodawcę ceny zbytu netto. Cena progowa, wyznaczana względem wartości CUR była [redacted] od ceny zbytu netto zaproponowanej przez wnioskodawcę dla porównania z [redacted] oraz, jedynie w przypadku abataceptu podawanego podskórnie, dla porównania z [redacted].

We wskazaniu MIZS koszt całkowity terapii abataceptem podawanym dożylnie u pacjentów w wieku od 4 do 18 r.ż., [redacted], wyniósł [redacted]. Natomiast, koszt całkowity terapii abataceptem podawanym dożylnie u pacjentów w wieku > 13 lat, [redacted], wyniósł [redacted].

Terapia dożylna abataceptem okazała się być [redacted] od terapii [redacted]. Jednocześnie wyniki analizy wskazują, że terapia abataceptem jest [redacted] od terapii [redacted]. Wyniki wariantu jednokierunkowej analizy wrażliwości uwzględniającego [redacted] (A1) oraz wariantu minimalnego wielokierunkowej analizy wrażliwości zmieniają wnioskowanie odnośnie opłacalności abataceptu, w tych wariantach abatacept jest [redacted] zarówno od [redacted] jak i od [redacted]. Cena progowa, w analizie podstawowej oraz wyznaczana względem wartości CUR, była [redacted] od zaproponowanej przez wnioskodawcę ceny zbytu netto w przypadku dla porównania z [redacted], a [redacted] dla porównania z [redacted].

Z uwagi na drobne nieprawidłowości zidentyfikowane w obliczeniach wnioskodawcy oraz konieczność aktualizacji wysokości marży hurtowej i limitów refundacyjnych, podjęto decyzję o przeprowadzeniu obliczeń własnych. Wyniki obliczeń własnych Agencji nie zmieniają wnioskowania z analizy podstawowej przedstawionej przez wnioskodawcę dla populacji pacjentów z RZS, w dalszym ciągu terapia abataceptem w każdym z możliwych wariantów jest [redacted] od terapii [redacted], jak również [redacted] od terapii [redacted] dla abataceptu podawanego podskórnie oraz [redacted] od terapii [redacted] dla abataceptu podawanego podskórnie [redacted]. Wyniki obliczeń własnych Agencji nie zmieniają wnioskowania z analizy podstawowej przedstawionej przez wnioskodawcę dla populacji pacjentów z MIZS, w dalszym ciągu terapia abataceptem w każdym z możliwych wariantów jest [redacted] od terapii [redacted] i [redacted] od terapii [redacted].

W ramach przeglądu analiz ekonomicznych, odnaleziono 1 analizę minimalizacji kosztów przeprowadzoną z perspektywy płatnika publicznego w 3-letnim horyzoncie czasowym dla populacji z RZS, której wyniki wskazują na oszczędności wynikające ze stosowania abataceptu podawanego podskórnie względem abataceptu podawanego dożylnie, certolizumabu, golimumabu oraz tocilizumabu. [redacted]. Wyniki analiz CUA wskazują na wyższą kosztową efektywność abataceptu, w I linii leczenia RZS, w porównaniu do LMPCh, infliksimabu oraz tocilizumabu. Przy czym, w dwóch analizach CUA dla populacji z RZS wykazano również przewagę adalimumabu nad etanereceptem i adalimumabem. Ponadto, analizy CUA wskazują również na niższą kosztową efektywność abataceptu, w II linii leczenia RZS, w porównaniu do rytuksymabu. Natomiast, wyniki analiz CEA wskazują na wyższą kosztową efektywność abataceptu, stosowanego w I linii leczenia pacjentów z RZS, w porównaniu do inhibitorów TNF oraz wyższą efektywność kosztową schematów leczenia polegających na podawaniu abataceptu w II linii leczenia, po niepowodzeniu terapii inhibitorem TNF, nad schematami uwzględniającymi podanie rytuksymabu. Oprócz tego, w analizie kosztów-konsekwencji wykazano przewagę abataceptu nad infliksimabem. Wszystkie analizy były przeprowadzone z perspektywy płatnika publicznego, analizy były bardzo zróżnicowane pod względem przyjętego horyzontu czasowego (od 2-letniego do dożywotniego). Ponadto, zidentyfikowano 1 przegląd systematyczny analiz ekonomicznych dla abataceptu we wskazaniu RZS. Wyniki badań włączonych do przeglądu pokazują, że abatacept może być uznany za kosztowo-efektywny, zwłaszcza w populacji pacjentów z nieadekwatną odpowiedzią bądź nietolerancją inhibitorów TNF lub LMPCh. Dodatkowo, odnaleziono 2 analizy ekonomiczne dla populacji pacjentów z MIZS – analizę kosztów-efektywności oraz analizę kosztów bezpośrednich. W przypadku analizy CEA, przeprowadzonej w

1-letnim horyzoncie czasowym i z perspektywy społecznej, terapia abataceptem osiągnęła najniższy koszt za uzyskanie u pacjentów odpowiedzi na leczenie (ACR Pedi 30).

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wpływu na budżet wnioskodawcy było oszacowanie wydatków płatnika w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych abataceptu, w ramach programu lekowego, w I lub II linii leczenia biologicznego reumatoidalnego zapalenia stawów, u pacjentów dorosłych oraz w II linii leczenia biologicznego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, u dzieci w wieku 6-18 lat.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, w 2-letnim horyzoncie czasowym. Założono nową, oddzielną grupę limitową dla abataceptu, analogicznie do innych leków biologicznych finansowanych ze środków publicznych. Uwzględniono koszty bezpośrednie medyczne różniące, obejmujące koszty leków oraz ich podania. Wielkość populacji docelowej wyznaczono w oparciu o dane z [redacted]

W wyniku oceny wiarygodności analizy wnioskodawcy stwierdzono nie przystające do realiów założenia dotyczące aktualnego podziału rynku leków biologicznych oraz proporcji pacjentów w poszczególnych liniach leczenia, co było spowodowane brakiem dostępu do odpowiednich danych. Ponadto zaniżono liczbę potencjalnych pacjentów, u których będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek poprzez założenie, iż pacjenci zakwalifikowani do programu przed włączeniem abataceptu do refundacji, nie będą mieli możliwości otrzymania go w II linii leczenia (RZS i MIZS), co jest nieuzasadnione. Niezależnie, stwierdzono błędy w ekstrakcji danych, pomyłki w parametrach wprowadzanych do modelu oraz niepotrzebną zawilgość i komplikację oraz błędy w opisach założeń.

Wyniki analizy wnioskodawcy wskazują, że objęcie refundacją leku abatacept, w ramach PL dedykowanego RZS, spowoduje [redacted] podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, w kwocie od ok. [redacted] w I roku do ok. [redacted] w II roku finansowania.

Wyniki analizy wskazują, że objęcie refundacją leku abatacept, w ramach PL dedykowanego MIZS, spowoduje [redacted] dla podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, w kwocie od ok. [redacted] w I roku do ok. [redacted] w II roku finansowania.

Autorzy analizy wnioskują o [redacted] wpływie objęcia abataceptu refundacją na stan finansów płatnika publicznego. Wynika to zapewne z faktu wykazanego w analizie ekonomicznej, że koszty rocznej terapii abataceptem stanowią [redacted] kosztów terapii wszystkimi lekami biologicznymi, przewidzianymi w PL dla RZS i MIZS. W interpretacji wyników analizy wpływu na budżet płatnika publicznego należy jednak mieć na uwadze także fakt możliwości istnienia instrumentów podziału ryzyka dla refundowanych technologii alternatywnych.

W dodatkowym wariantcie analizy, zbadano założenie stosowania abataceptu w RZS tylko w formie iv. Upowszechnienie się tej formy podania abataceptu wiązałoby się z [redacted] publicznego w kwocie od [redacted] w I roku do [redacted] w II roku.

W związku ze zmianami w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia, przeprowadzono obliczenia własne Agencji z wykorzystaniem dostarczonego modelu. Obniżenie wysokości limitu finansowania dla IFX istotnie wpłynęło na wyniki analizy wpływu na budżet, powodując zwiększenie inkrementalnych wydatków związanych z objęciem refundacją abataceptu we wskazaniu RZS. Płatnik publiczny będzie musiał wydać dodatkowo na leczenie biologiczne pacjentów z RZS od ok. [redacted] w I roku do ok. [redacted] w II roku finansowania.

W drugim wariantcie obliczeń własnych spróbowano skorygować w modelu wnioskodawcy stwierdzone w trakcie weryfikacji błędy – dotyczące schematu dawkowania IFX, wagi pacjentów z MIZS, udziału pacjentów w I i II linii, podziału rynku leków biologicznych w scenariuszu aktualnym i nowym. Wyniki obliczeń własnych wskazują, że objęcie refundacją leku abatacept, w ramach PL dedykowanego RZS, spowoduje [redacted] kosztów podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, w kwocie od ok. [redacted] w I roku do ok. [redacted] w II roku finansowania. [redacted]

[redacted]. W przypadku PL dedykowanego MIZS, objęcie refundacją leku abatacept, spowoduje, [redacted] dla podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, w kwocie od ok. [redacted] w I roku do ok. [redacted] w II roku finansowania. [redacted]

[redacted] Należy mieć na uwadze, że w obliczeniach własnych Agencji, nie udało się uwzględnić pacjentów włączonych przed horyzontem analizy, którzy mogliby być leczeni abataceptem w II linii RZS oraz MIZS, a także faktu włączenia do opcji terapeutycznych w PL dla RZS nowego leku biologicznego – golimumabu.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Uwagi do zapisów programu lekowego

Eksperti kliniczni wnieśli szereg uwag do projektu programu lekowego w zakresie kryteriów kwalifikacji (długości trwania terapii LMPCh, wymagana wartość DAS28), zasad monitorowania pacjentów z MIZS (oceniane wskaźniki, częstość monitorowania), przerywania terapii (kontynuowania terapii w okresie remisji), dawkowania leków LMPCh (bardziej elastyczne dawkowanie MTX i SSZ) i in. Jeden z ekspertów zauważył także, że w przypadku MIZS w postaci innej niż wielostawowa od 6 r.ż., abatacept będzie stosowany poza rejestracją.

W opinii Agencji, warta rozważenia jest kwestia określenia momentu włączenia terapii biologicznej u chorych z RZS. W obecnym programie lekowym, w przypadku RZS, okres oczekiwania na odpowiedź na leczenie 2 syntetycznymi LMPCh wynosi 6 m-cy każdym. Jeżeli cel leczenia nie zostanie osiągnięty po zastosowaniu pierwszej strategii leczenia syntetycznymi LMPCh, można rozważyć wprowadzenie terapii biologicznej dopiero po 12 m-cach. Zalecenia EULAR z 2013 r., ACR z 2012 r. a także CRA z 2011 r. rekomendują krótszy okres stosowania syntetycznych LMPCh, po którym można wprowadzić terapię biologiczną. Wg EULAR, jeżeli brak adekwatnej odpowiedzi po 3-6 m-cach terapii optymalnymi dawkami MTX oraz jeżeli występują niekorzystne czynniki prognostyczne, należy rozważyć włączenie leku biologicznego. Natomiast, gdy nie występują niekorzystne czynniki prognostyczne, należy rozważyć zmianę leczenia na strategię obejmującą inny syntetyczny LMPCh. Dodatkowo odpowiednie dawki MTX powinny być dobierane indywidualnie dla każdego pacjenta, a rekomendowane dawki wynoszą 20 – 30 mg raz w tyg. (EULAR 2013), a nie sztywno 30 mg na tydz., jak jest w programie lekowym.

Na podstawie opinii wyżej wymienionych instytucji oraz uwag ekspertów zasadnym wydaje się wprowadzenie odpowiednich zmian polegających na skróceniu okresu leczenia klasycznymi LMPCh do 3 miesięcy lub wprowadzenie bardziej płynnego zakresu od 3 do 6 m-cy, a także indywidualizacja leczenia MTX.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 5 aktualnych rekomendacji klinicznych dotyczących stosowania ABA w RZS oraz MIZS. Według NICE oraz EULAR z 2013 r. ABA (w kombinacji z MTX) w leczeniu RZS jest zalecany w I linii leczenia biologicznego obok innych leków biologicznych, po nieskutecznej terapii syntetycznymi LMPCh. W przypadku leczenia MIZS, rekomendacje AHRQ z 2012 r. dotyczą stosowania ABA po niepowodzeniu terapią syntetycznymi LMPCh (MTX, SSZ), bez rozróżniania na poszczególne postaci choroby. W stanowiskach ACR oraz Zespołu Polskich Ekspertów z 2013 r. ABA jest zalecany jedynie w wybranych postaciach MIZS (postać wielostawowa oraz postać uogólniona z dominującymi objawami stawowymi).

Odnaleziono 16 rekomendacji refundacyjnych 6 instytucji dotyczących finansowania abataceptu w leczeniu RZS lub MIZS.

W przypadku RZS, odnaleziono 12 rekomendacji, większość z nich jest pozytywnych, w kilku przypadkach z ograniczeniami dotyczącymi ceny lub koniecznych warunków szpitalnych (np. z powodu dużej toksyczności, PTAC 2009). Orencia posiada 5 pozytywnych rekomendacji dotyczących finansowania postaci dożylniej oraz 3 dotyczące postaci podskórnej. Są 3 aktualne zalecenia dotyczące stosowania ABA *i.v.* w podobny sposób jak innych inh. TNF- α , czyli w I linii leczenia biologicznego (HAS 2012, CADTH 2010, PBAC 2007). SMC w 2013 r. zaleca ograniczone stosowanie ABA *i.v.* oraz *s.c.* w leczeniu aktywnego RZS, które powinno zostać potwierdzone 2 badaniami, czyli DAS28 >5,1. Dodatkowo wydano 2 warunkowe rekomendacje dotyczące postaci podskórnej; ich koszt nie powinien przekraczać ceny postaci dożylniej *i.v.* Warto wspomnieć, że CED (Committee to Evaluate Drugs) nie rekomenduje finansowania ABA (*i.v.* oraz *s.c.*) z powodu dostępności wielu alternatywnych leków oraz braku dowodów o dodatkowych korzyściach terapeutycznych lub ekonomicznych w porównaniu do istniejących komparatorów. Jednakże po ustaleniu z producentem nt. porozumień kosztowych Ministerstwo Zdrowia i Opieki Długoterminowej zdecydowało się finansować ABA w ramach Programu Wyjątkowego Dostępu.

Odnaleziono 4 rekomendacje refundacyjne dotyczące ABA *i.v.* w leczeniu aktywnego MIZS. CADTH 2009 r. rekomenduje ABA po nieadekwatnej odpowiedzi na ETA, leczenie inicjacyjne do 16 tyg. maksymalnie. Natomiast pozytywna rekomendacja SMC z 2011 r. (po negatywnej w 2010 r.) odnosi się do postaci wielostawowej MIZS, choć zawiera ograniczenia odnoszące się do stosowania ABA w specjalistycznych ośrodkach reumatologicznych. PBAC w 2011 r. wydał negatywną rekomendację z powodu nie wykazania wystarczającej skuteczności klinicznej względem ETA i ADA w I linii leczenia oraz niedoszacowanych kosztów administracyjnych wlewno ABA.

Uwagi dodatkowe

Wszyscy eksperci, którzy przedstawili swoją opinię (6/9 zapytanych), wypowiedziało się pozytywnie na temat zasadności finansowania abataceptu w ramach zaproponowanego programu lekowego, w tym konsultant krajowy w dz. reumatologii. Podkreśla się odmienny mechanizm działania abataceptu, pozwalający rozszerzyć możliwości terapeutyczne i zwiększyć indywidualizację leczenia. Dwóch ekspertów zwraca uwagę na wysokie koszty terapii abataceptem.

13. Źródła

Piśmiennictwo

AAOS 2004	American Academy of Orthopaedic Surgeons. Osteoarthritis of the knee: State of the condition. AAOS, 2004.
ACR 2012	Singh J.A. et al. 2012 Update of the 2008 American College of Rheumatology Recommendations for the Use of Disease-Modifying Antirheumatic Drugs and Biologic Agents in the Treatment of Rheumatoid Arthritis. <i>Arthritis Care & Research</i> 2012 Vol. 64, No. 5, 625–639, DOI 10.1002/acr.21641.
ACR 2013	Ringold S., Weiss P.F., Beukelman T. et al. 2013 Update of the 2011 American College of Rheumatology Recommendations for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis Recommendations for the Medical Therapy of Children With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis and Tuberculosis Screening Among Children Receiving Biologic Medications. <i>Arthritis & Rheumatism</i> 2013; Vol. 65, No. 10, 2499-2512 DOI 10.1002/art.38092.
AHRQ 2012	McMahan R. Balfe L.M. Greene L. Summary of AHRQ's Comparative Effectiveness Review of Disease-Modifying Antirheumatic Drugs for Children with Juvenile Idiopathic Arthritis. <i>JMCP Supp.</i> 2012 Vol. 18, No. 1-b.
AIM	Kremer JM, Genant HK, Moreland LW, Russell AS, Emery P, Abud-Mendoza C, Szechinski J, Li T, Ge Z, Becker JC, Westhovens R. Effects of abatacept in patients with methotrexate-resistant active rheumatoid arthritis: a randomized trial. <i>Ann Intern Med.</i> 2006 Jun 20; 144(12):865-76.
Alfonso-Cristancho 2011a	Alfonso-Cristancho R. Serra N. Aiello E.C. Roa C.N. Abatacept or infliximab for rheumatoid arthritis in Venezuela? Acost-effectiveness analysis. <i>Value in Health</i> (2011) 14:3 (A126-A127).
Alfonso-Cristancho 2011b	Alfonso-Cristancho R. Aiello E.C. Roa C.N. Cost-effectiveness of abatacept or infliximab in rheumatoid arthritis in Colombia. <i>Value in Health</i> (2011) 14:3 (A127).
Alfonso-Cristancho 2011c	Alfonso-Cristancho R. Aiello E.C. Roa C.N. Valencia J.E. What is the value of the new kid on the block?: Tocilizumab versus abatacept for rheumatoid arthritis in Colombia. <i>Value in Health</i> (2011) 14:7 (A563).
ALLOW	Kaine J, Gladstein G, Strusberg I, Robles M, Louw I, Gujrathi S, Pappu R, Delaet I, Pans M, Ludivico C. Evaluation of abatacept administered subcutaneously in adults with active rheumatoid arthritis: impact of withdrawal and reintroduction on immunogenicity, efficacy and safety (phase IIb ALLOW study). <i>Ann Rheum Dis.</i> 2012 Jan;71(1):38-44. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200344.
AMPLE	Weinblatt ME, Schiff M, Valente R, van der Heijde D, Citera G, Zhao C, Maldonado M, Fleischmann R. Head-to-Head Comparison of Subcutaneous Abatacept Versus Adalimumab for Rheumatoid Arthritis. Findings of a Phase IIIb, Multinational, Prospective, Randomized Study. <i>Arthritis Rheum.</i> 2013 Jan;65(1):28-38.
Ariza-Ariza 2013	Ariza-Ariza R, van Walsem A, Canal Fontcuberta C, Roldán Acevedo C. Betegón Nicolás L., Oyagüez Martín I., Janssen K., Cost-Minimization Analysis of Subcutaneous Abatacept in the Treatment of Rheumatoid Arthritis in Spain, <i>Value in Health</i> 2013, 16 (A564)
ASSET	Conaghan PG, Durez P, Alten RE, Burmester GR, Tak PP, Klareskog L, Catrina AI, Dicarlo J, Gaillez C, Le Bars M, Zhou X, Peterfy C. Impact of intravenous abatacept on synovitis, osteitis and structural damage in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: the ASSET randomised controlled trial. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2012 Aug 21.
ASSURE	Weinblatt M, Combe B, Covucci A, Aranda R, Becker JC, Keystone E. Safety of the selective costimulation modulator abatacept in rheumatoid arthritis patients receiving background biologic and nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs: A one-year randomized, placebo-controlled study. <i>Arthritis Rheum.</i> 2006 Sep;54(9):2807-16.
Athanasakis 2013	Athanasakis K, Petrakis I, Kyriopoulos J. Investigating the value of abatacept in the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review of cost-effectiveness studies. <i>ISRN Rheumatol.</i> 2013 May 30; 2013:256871.
ATTAIN	Genovese MC, Becker JC, Schiff M, Luggen M, Sherrer Y, Kremer J, Birbara C, Box J, Natarajan K, Nuamah I, Li T, Aranda R, Hagerty DT, Dougados M. Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition. <i>N Engl J Med.</i> 2005 Sep 15;353(11):1114-23. Erratum in: <i>N Engl J Med.</i> 2005 Nov 24;353(21):2311. Genovese MC, Schiff M, Luggen M, Le Bars M, Aranda R, Elegbe A, Dougados M. Longterm safety and efficacy of abatacept through 5 years of treatment in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to tumor necrosis factor inhibitor therapy. <i>J Rheumatol.</i> 2012 Aug;39(8):1546-54. doi: 10.3899/jrheum.111531.
ATTEST	Schiff M, Keiserman M, Codding C, Songcharoen S, Berman A, Nayiager S, Saldate C, Li T, Aranda R, Becker JC, Lin C, Cornet PL, Dougados M. Efficacy and safety of abatacept or infliximab vs placebo in ATTEST: a phase III, multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled study in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2008 Aug;67(8):1096-103.
Bansback 2005	Bansback NJ, Brennan A, Ghatnekar O. Cost effectiveness of adalimumab in the treatment of patients with moderate to severe rheumatoid arthritis in Sweden. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2005 Jul;64(7):995-1002.
Bansback 2005b	Bansback NJ, Regier DA, Ara R, Brennan A, Shojania K, Esdaile JM, Anis MH, Marra CA. An Overview of Economic Evaluations for Drugs Used in Rheumatoid Arthritis Focus on Tumour Necrosis Factor- α Antagonists, <i>Drugs</i> 2005; 65 (4): 473-496
Bansback 2005b	Bansback NJ, Regier DA, Ara R, Brennan A, Shojania K, Esdaile JM, Anis MH, Marra CA. An Overview of Economic Evaluations for Drugs Used in Rheumatoid Arthritis Focus on Tumour Necrosis Factor- α Antagonists, <i>Drugs</i> 2005; 65 (4): 473-496
Bansback 2008	Bansback N, Ara R, Karnon J, Anis A. Economic evaluations in rheumatoid arthritis: a critical review of measures used to define health States. <i>Pharmacoeconomics.</i> 2008;26(5):395-408.
Becerra 2011	Becerra Rojas F. Benites Chacaltana C. Aiello E.C. Zingo-ni C. Bergman G. Drost P. Valencia J.E. Sanabria Monta-nez C. Cost effectiveness of abatacept in comparison with other biologictherapies for the treatment of mod-

	erate to severe activerheumatoid arthritis patients who have failed to methotrexatebased treatment at essalud in 2010. <i>Value in Health</i> (2011) 14:3 (A129).
Bednarek 2009	Bednarek A, Balcer N, Samborski W. Leki biologiczne stosowane w reumatologii – część 1. <i>Farmacja Współczesna</i> 2009; 2:156-164.
Benucci 2013	Benucci M, Stam WB, Gilloteau I, Sennfält K, Leclerc A, Maetzel A, Lucioni C. Abatacept or infliximab for patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to metho-trexate: an Italian trial-based and real-life cost-consequence analysis. <i>Clin Exp Rheuma-tol.</i> 2013 Jul-Aug; 31(4):575-83.
Beresniak 2011	Beresniak A, Ariza-Ariza R, Garcia-Llorente JF, Ramirez-Arellano A, Dupont D. Modelling cost-effectiveness of biologic treatments based on disease activity scores for the management of rheumatoid arthritis in Spain. <i>Int J Inflam.</i> 2011; 2011:727634. Epub 2011 Jun 28.
Beresniak 2013	Beresniak A, Baerwald C, Zeidler H, Krüger K, Neubauer AS, Dupont D, Merkesdal S. Cost-effectiveness simulation model of biologic strategies for treating to target rheuma-toid arthritis in Germany. <i>Clin Exp Rheumatol.</i> 2013 May-Jun; 31(3):400-8.
Brunner 2004	Brunner HI, Klein-Gitelman MS, Miller MJ, Trombley M, Baldwin N, Kress A, Johnson AL, Barron AC, Griffin TA, Passo MH, Lovell DJ. Health of children with chronic arthritis: relationship of different measures and the quality of parent proxy reporting. <i>Arthritis Rheum.</i> 2004 Oct 15;51(5):763-73.
CADTH 2007	Common Drug Review CEDAC final recommendation on reconsideration and reasons for recommendation; Abatacept, CEDAC meeting 2007, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.
CADTH 2009	Common Drug Review CEDAC final recommendation on reconsideration and reasons for recommendation: Abatacept, new indication: Juvenile Idiopathic Arthritis; CEDAC meeting 2009, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.
CADTH 2010	Common Drug Review CEDAC final recommendation: Abatacept resubmission, indication: Rheumatoid Arthritis; CEDAC meeting 2010, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.
CADTH 2013	Common Drug Review CEDAC final recommendation: Abatacept s.c., indication: Rheumatoid Arthritis; CEDAC meeting 2013, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.
CED 2011	CED recommendation (Committee to Evaluate Drugs) May 2011; Ministry of Health and Long-Term Care
Cimmino 2011	Cimmino MA, Leardini G, Salaffi F, Intorcchia M, Bellatreccia A, Dupont D, Beresniak A. Assessing the cost-effectiveness of biologic agents for the management of moderate-to-severe rheumatoid arthritis in anti-TNF inadequate responders in Italy: a modelling approach. <i>Clin Exp Rheumatol.</i> 2011 Jul- Aug;29(4):633-41.
CRA 2011	Bykerk et al. Canadian Rheumatology Association Recommendations for Pharmacological Management of Rheumatoid Arthritis with Traditional and Biologic Disease-modifying Antirheumatic Drugs, CRA RA practice recommendations 2011.
Danner 2006	Danner S, Sordet C, Terzic J. et al. Epidemiology of juvenile idiopathic arthritis in Alsace, France. <i>J Rheumatol</i> 2006; 33:1377-1381.
EULAR 2013	Smolen S. J, Landewé R, Breedveld F.C. et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. <i>Ann Rheum Dis</i> 2013; Published Online First: doi:10.1136/ annrheumdis-2013-204573.
Filipowicz-Sosnowska 2002	Filipowicz-Sosnowska A, Stanisławska-Biernat E, Zubrzycka-Sienkiewicz A. Reumatoidalne zapalenie stawów. <i>Medycyna po Dyplomie</i> 2002;11:63-76.
Filipowicz-Sosnowska W: Reumatologia kliniczna 2	Filipowicz-Sosnowska A. Reumatoidalne zapalenie stawów W: <i>Reumatologia kliniczna 2</i> , red. Prof. dr hab. med. Zimmermann-Górska I. Warszawa: PZWL; 2008: 495-518.
Gabriel 2003	Gabriel SE, Crowson CS, Kremers HM, Doran MF, Turesson C, O'Fallon WM, Matteson EL. Survival in rheumatoid arthritis: a population-based analysis of trends over 40 years. <i>Arthritis Rheum.</i> 2003 Jan;48(1):54-8.
Giannini 1997	Giannini E.H, Ruperto N, Ravelli A. et al. Preliminary definition of improvement in juvenile arthritis. <i>Arthritis Rheum</i> 1997; 40: 1202-1209.
Głuszko 2012	Głuszko P. i in. Reumatoidalne zapalenie stawów. <i>Reumatologia</i> 2012; 50; 2: 83–90.
Hallinen 2010	Hallinen TA, Soini EJ, Eklund K, Puolakka K. Cost-utility of different treatment strategies after the failure of tumour necrosis factor inhibitor in rheumatoid arthritis in the Finnish setting. <i>Rheumatology (Oxford).</i> 2010 Apr; 49(4):767-77.
HAS 2012	Transparency committee opinion, 14 March 2012; Orencia 250 mg, powder for concentrate for solution for infusion
Kaminiarczyk 2010	Kaminiarczyk D, Adamczak K, Niedziela M. Czynniki prozapalne u dzieci z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów <i>Reumatologia</i> 2010; 48(1): 62–65.
Kucharz W: Reumatologia	Kucharz E.J. Reumatoidalne zapalenie stawów W: <i>Reumatologia, Wielka Interna</i> , red. Puszczewicz M. Medical Tribune Polska; 75-88.
Lebmeier 2010	Lebmeier M, Pericleous L, Drost P, Dequen P, Ouwens M, Bergman G, Baig H. The cost-effectiveness of abatacept in combination with methotrexate for the treatment of patient with active rheumatoid arthritis after an inadequate response to methotrexate in The United Kingdom. <i>Value in Health</i> (2010) 13:7 (A309).
Leszczyński 2007	Leszczyński P, Hrycaj P, Mackiewicz S. Osteoporoza u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów – realny problem czy fikcja? Ocena występowania złamań trzonów kręgowych u kobiet z reumatoidalnym zapaleniem stawów w wieku do 50 lat. <i>Reumatologia</i> 2007; 45(6): 362–368.
Machdo 2001	Machado CS, Ruperto N, Silva CH, Ferriani VP, Roscoe I, Campos LM, Oliveira SK, Kiss MH, Bica BE, Sztajnbok F, Len CA, Melo-Gomes JA; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation. The Brazilian version of

	<i>the Childhood Health 680/680 Assessment Questionnaire (CHAQ) and the Child Health Questionnaire (CHQ). Clin Exp Rheumatol. 2001 Jul-Aug;19(4 Suppl 23):S25-9. PubMed PMID: 11510326.</i>
Malottki 2011	<i>Malottki K, Barton P, Tsourapas A, Uthman AO, Liu Z, Routh K, Connock M, Jobanputra P, Moore D, Fry-Smith A, Chen YF. Adalimumab, etanercept, infliximab, rituximab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis after the failure of a tumour necrosis factor inhibitor: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess. 2011 Mar; 15(14):1-278.</i>
NHMRC 2009	<i>NHMRC 2009 Clinical guideline for the diagnosis and management of juvenile idiopathic arthritis.</i>
NHS 2013	<i>NHS Wirral Clinical Guideline 2013 Biological Agents – treatments of Rheumatoid Arthritis.</i>
NICE 2010	<i>Adalimumab, etanercept, infliximab, rituximab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis after the failure of a TNF inhibitor, NICE technology appraisal guidance 195, sierpień 2010.</i>
NICE 2013	<i>NICE clinical guideline, Rheumatoid arthritis: The management of rheumatoid arthritis in adults. 2009, NICE clinical guideline 79, ostatnia modyfikacja: sierpień 2013.</i>
NICE 2013'	<i>Abatacept for treating rheumatoid arthritis after the failure of conventional disease-modifying anti-rheumatic drugs (rapid review of technology appraisal guidance 234), NICE technology appraisal guidance 280, kwiecień 2013.</i>
Nowak 2005	<i>Nowak M, Marek B, Głogowska-Szeląg J. i in. Powikłania oczne w reumatoidalnym zapaleniu stawów. Ru 2005; 43(4): 216–221.</i>
ODR 2014	<i>Orphan Drug Report, 2014: 31 http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/list_of_orphan_drugs_in_europe.pdf [13.02.2014]</i>
Olas 2006	<i>Olas J, Gajos G, Bucka J i in. Przyczyny śmiertelności sercowo-naczyniowej w grupie pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów. Post Dermatol Alergol 2006; XXIII, 1: 26–30.</i>
PBAC 2007	<i>Public Summary Document November 2007 PBAC Meeting, Abatacept, powder for i.v., infusion, 250 mg, Orencia.</i>
PBAC 2011a	<i>July 2011 PBAC Meeting Outcomes – Positive Recommendations, Abatacept, injections s.c., 125 mg, Orencia.</i>
PBAC 2011b	<i>Public Summary Document November 2011 PBAC Meeting, Abatacept, powder for i.v., infusion, 250 mg, Orencia.</i>
Pericleous 2011	<i>Pericleous L, Lebmeier M. Cost-effectiveness of abata-cept for the treatment of rheumatoid arthritis (RA) after the failure of a first tnf inhibitor in the United Kingdom. Value in Health (2011) 14:7 (A307-A308).</i>
Prince 2010	<i>Prince FH, Geerdink LM, Borsboom GJ, Twilt M, van Rossum MA, Hoppenreijns EP, Cate RT, Koopman-Keemink Y, van Santen-Hoeufft M, Raat H, van Suijlekom-Smit LW. Major improvements in health-related quality of life during the use of etanercept in patients with previously refractory juvenile idiopathic arthritis. Ann Rheum Dis. 2010 Jan;69(1):138-42.</i>
Prince 2011	<i>Prince FH, de Bekker-Grob EW, Twilt M, van Rossum MA, Hoppenreijns EP, ten Cate R, Koopman-Keemink Y, Gorter SL, Raat H, van Suijlekom-Smit LW. An analysis of the costs and treatment success of etanercept in juvenile idiopathic arthritis: results from the Dutch Arthritis and Biologicals in Children register. Rheumatology (Oxford). 2011 Jun;50(6):1131-6.</i>
PTAC 2009	<i>PTAC Meeting 19 & 20 February 2009, Abatacept (Orencia) for Rheumatoid Arthritis, str. 3</i>
Puolakka 2012	<i>Puolakka K, Blåfield H, Kauppi M, Luosujärvi R, Peltomaa R, Leikola-Pelho T, Sennfalt K and Beresniak A, Cost-Effectiveness Modelling of Sequential Biologic Strategies for the Treatment of Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis in Finland, The Open Rheumatology Journal, 2012, 6, 38-43</i>
Raczkiewicz-Papierska 2005	<i>Raczkiewicz-Papierska A, Bacht A, Zagrodzka M. Patologia kręgosłupa szyjnego w reumatoidalnym zapaleniu stawów. Ru 2005; 43(5): 286-292.</i>
Romicka 2010	<i>Romicka A.M. Rostropowicz-Denisiewicz K. Zarys Reumatologii wieku dziecięcego 2010; str. 11.</i>
Romicka W: Reumatologia kliniczna 2	<i>Romicka A.M. Rostropowicz-Denisiewicz K. Choroby reumatyczne w wieku rozwojowym. W: Reumatologia kliniczna 2, red. Prof. dr hab. med. Zimmermann-Górska I. Warszawa: PZWL; 2008: 519-528.</i>
Ruberto 2010	<i>Ruberto N, Lovell DJ, Li T, Sztajn bok F, Goldenstein-Schainberg C, Scheinberg M, Penades IC, Fischbach M, Alcalá JO, Hashkes PJ, Hom C, Jung L, Lepore L, Oliveira S, Wallace C, Alessio M, Quartier P, Cortis E, Eberhard A, Simonini G, Lemelle I, Chalom EC, Sigal LH, Block A, Covucci A, Nys M, Martini A, Giannini EH; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO); Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group (PRCSG). Abatacept improves health-related quality of life, pain, sleep quality, and daily participation in subjects with juvenile idiopathic arthritis. Arthritis Care Res (Hoboken). 2010 Nov;62(11):1542-51. doi: 10.1002/acr.20283.</i>
Ruperto 2008	<i>Ruberto N, Lovell DJ, Quartier P, Paz E, Rubio-Pérez N, Silva CA, Abud-Mendoza C, Burgos-Vargas R, Gerloni V, Melo-Gomes JA, Saad-Magalhães C, Sztajn bok F, Goldenstein-Schainberg C, Scheinberg M, Penades IC, Fischbach M, Orozco J, Hashkes PJ, Hom C, Jung L, Lepore L, Oliveira S, Wallace CA, Sigal LH, Block AJ, Covucci A, Martini A, Giannini EH; Paediatric Rheumatology International Trials Organization; Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. Abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled withdrawal trial. Lancet. 2008 Aug 2;372(9636):383-91. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60998-8. Epub 2008 Jul 14. PubMed PMID: 18632147.</i>
Ruberto 2008	<i>Ruberto N, Lovell DJ, Quartier P, Paz E, Rubio-Pérez N, Silva CA, Abud-Mendoza C, Burgos-Vargas R, Gerloni V, Melo-Gomes JA, Saad-Magalhães C, Sztajn bok F, Goldenstein-Schainberg C, Scheinberg M, Penades IC, Fischbach M, Orozco J, Hashkes PJ, Hom C, Jung L, Lepore L, Oliveira S, Wallace CA, Sigal LH, Block AJ, Covucci A, Martini A, Giannini EH; Paediatric Rheumatology International Trials Organization; Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. Abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled withdrawal trial. Lancet. 2008 Aug 2; 372(9636):383-91.</i>
Russell 2009	<i>Russell A, Beresniak A, Bessette L, Haraoui B, Rahman P, Thorne C, Maclean R, Dupont D. Cost-effectiveness modeling of abatacept versus other biologic agents in DMARDs and anti-TNF inadequate responders for the management of moderate to severe rheumatoid arthritis. Clin Rheumatol. 2009 Apr; 28(4):403-12.</i>
Rutkowska-	<i>Rutkowska-Sak L. i in. Stanowisko Zespołu Ekspertów ds. Reumatologii Dziecięcej przy Konsultancie Krajowym w</i>

Sak 2009	Dziedzina Reumatologii dotyczące terapii biologicznej w leczeniu młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów. <i>Reumatologia</i> 2009; 47(3):111–115.
Rutkowska-Sak 2012	Rutkowska-Sak L, Gietka P, Wierzbowska M, Gazda A, Kołodziejczyk B, Kwiatkowska M, Szczypińska I, Hernik E. Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów W: <i>Reumatologia wieku rozwojowego</i> . <i>Reumatologia</i> 2012; 50(2): 142-161.
Saurax 2010	Saurax A, Gossec L, Goupille P, Bregman B, Boccard E, Dupont D and Beresniak A, Cost-effectiveness modelling of biological treatment sequences in moderate to severe rheumatoid arthritis in France, <i>Rheumatology</i> 2010;49:733–740
SIGN 2011	SIGN, Quality Improvement Scotland, 2011, Management of early rheumatoid arthritis. A national clinical guideline.
SMC 2007	Scottish Medicines Consortium, abatacept, 250 mg powder for concentrate for solution (Orencia), August 2007, No. 400/07
SMC 2010	Scottish Medicines Consortium, abatacept, 250 mg powder for concentrate for solution (Orencia), April 2007, No. 618/10
SMC 2011a	Scottish Medicines Consortium, abatacept, 250 mg powder for concentrate for solution (Orencia), August 2011, No. 719/11
SMC 2011b	Scottish Medicines Consortium, abatacept, 250 mg powder for concentrate for solution (Orencia), October 2011, No. 618/10
SMC 2013a	Scottish Medicines Consortium, resubmission abatacept, 250 mg powder for concentrate for solution (Orencia), March 2013, No. 719/11
SMC 2013b	Scottish Medicines Consortium, resubmission abatacept, 125 mg injection in a pre-filled syringe (Orencia), July 2013, No. 888/13
Smolewska W: Reumatologia	Smolewska E. Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów. W: <i>Reumatologia, Wielka Interna</i> , red. Puszczewicz M. Medical Tribune Polska; 89-96.
Symmons 1996	Symmons D.P, Jones M, Osborne J, et al. Pediatric rheumatology in the United Kingdom: data from the British Pediatric Rheumatology Group National Diagnostic Register. <i>J Rheumatol</i> 1996; 23: 1975-1980.
Szczeklik 2011	Szczeklik A., Gajewski P. Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2011.
Takeuchi 2012	Takeuchi T, Matsubara T, Nitobe T, Suematsu E, Ohta S, Honjo S, Abe T, Yamamoto A, Miyasaka N; The Japan Abatacept Study Group. Phase II dose-response study of abatacept in Japanese patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to methotrexate. <i>Mod Rheumatol</i> . 2012 Jun 9.
Ungar 2011	Ungar WJ, Costa V, Hancock-Howard R, Feldman BM, Laxer RM. Cost-effectiveness of biologics in polyarticularcourse juvenile idiopathic arthritis patients unresponsive to diseasemodifying antirheumatic drugs. <i>Arthritis Care Res (Hoboken)</i> . 2011 Jan;63(1):111-9.
Vera-Llonch 2008	Vera-Llonch M, Massarotti E, Wolfe F, Shadick N, Westhovens R, Sofrygin O, Maclean R, Li T, Oster G. Cost-effectiveness of abatacept in patients with moderately to severely active rheumatoid arthritis and inadequate response to tumor necrosis factor-alpha antagonists. <i>J Rheumatol</i> . 2008 Sep;35(9):1745-53. Epub 2008 Jul 15.
Vera-Llonch 2008b	Vera-Llonch M, Massarotti E, Wolfe F, Shadick N, Westhovens R, Sofrygin O, Maclean R, Li T, Oster G, Cost-Effectiveness of Abatacept in Patients with Moderately to Severely Active Rheumatoid Arthritis and Inadequate Response to Tumor Necrosis Factor-α Antagonists, <i>The Journal of Rheumatology</i> 2008;35:1745-1753
von Koskull 2001	von Koskull S, Truckenbrodt H, Holle R, Hörmann A. Incidence and prevalence of juvenile arthritis in an urban population of southern Germany: a prospective study. <i>Ann Rheum Dis</i> 2001; 60: 940-945.
Wolny-Niedzielska 2005	Wolny-Niedzielska A. Choroby układu ruchu u dzieci kierowanych do Poradni Reumatologicznej w Kielcach w latach 1999–2003. <i>Reumatologia</i> 2005; 43: 265-273.
Yagudina 2011	Yagudina R, Kulikov A, Zinchuk I. Evaluation of direct costs for the treatment of active juvenile rheumatoid arthritis using biologics. <i>Value in Health</i> (2011) 14:7 (A306).
Yuan 2010	Yuan Y, Trivedi D, Maclean R, Rosenblatt L. Indirect cost-effectiveness analyses of abatacept and rituximab in patients with moderate-to-severe rheumatoid arthritis in the United States. <i>J Med Econ</i> . 2010 Mar;13(1):33-41.
Yunger 2009	Yunger S, Mistry B. An exploratory evaluation of the cost-effectiveness of rituximab and abatacept in the treatment of moderate to severe rheumatoid arthritis after an inadequate response to a tumour necrosis factor inhibitor in Canada. <i>Value in Health</i> (2009) 12:3 (A70).
Zou 2010	Zou D, Desjardins O, Tsao N, Goeree R. Canadian costeffectiveness analysis of abatacept (orenciatm) for the management of moderately to severely active rheumatoid arthritis in patients with inadequate response to methotrexate. <i>Value in Health</i> (2010) 13:3 (A128).
Zygmunt 2005	Zygmunt A, Biernacka-Zielińska M, Brózik H, i in. Choroby reumatyczne w populacji dzieci i młodzieży z regionu łódzkiego. <i>Ped Pol</i> 2005; 80: 995-1001.
Żuber 2006	Żuber Z, i in. Wartość oznaczenia przeciwciał przeciwko cyklicznemu cytrulinowanemu peptydowi w diagnostyce młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów. <i>Reumatologia</i> 2006; 44(5): 255–259.
Żuber 2011	Żuber Z, i in. Długoterminowa ocena bezpieczeństwa i skuteczności leczenia biologicznego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów – prezentacja polskiego rejestru elektronicznego. <i>Reumatologia</i> 2011; 49(1): 10–15.
Żuber 2013	Żuber Z, Rutkowska-Sak L, Smolewska E, Korobowicz-Markiewicz A, Kobusińska K, Dobrzyńska B, Klimecka I, Tlustochowicz W. Zalecenia postępowania diagnostycznego i terapeutycznego w młodzieńczym idiopatycznym zapaleniu stawów o początku uogólnionym. Stanowisko Zespołu Ekspertów przy Konsultancie Krajowym w dziedzinie reumatologii. <i>Reumatologia</i> 2013; 51(5): 328-331.

Korespondencja

Lp.	Temat	Nr rejestru	Data
1	Zlecenie MZ	MZ-PLA-460-15149-275/BRB/14	2014-01-07
2	BMS – prośba o spotkanie	2974	2014-01-17
3	Przekazanie min. do MZ	AOTM-DS-4351-01(5)/MS/2014	2014-01-23
4	Prośba o opinię Prof. Tłustochowicz	AOTM-DS-4351-01(7)/MS/2014	2014-01-24
5	Prośba o opinię Prof. Majdan	AOTM-DS-4351-01(8)/MS/2014	2014-01-24
6	Prośba o opinię Prof. Jeka	AOTM-DS-4351-01(9)/MS/2014	2014-01-24
7	Prośba o opinię ██████████	AOTM-DS-4351-01(10)/MS/2014	2014-01-24
8	Prośba o opinię ██████████	AOTM-DS-4351-01 (11)/MS/2014	2014-01-24
9	Prośba o opinię ██████████	AOTM-DS-4351-01(12)/MS/2014	2014-01-24
10	Prośba o opinię ██████████	AOTM-DS-4351-01(13)/MS/2014	2014-01-24
11	Prośba o opinię - Prof. Sierakowski	AOTM-DS-4351-01(14)/MS/2014	2014-01-24
12	NFZ prośba o dane	AOTM-DS-4351-01(15)/MS/2014	2014-01-29
13	MZ- przekazanie minimalnych wymagań do wnioskodawcy	471	2014-01-28
14	BMS prośba o zaczernienia i teksty prac	AOTM-DS-4351-01(17)/MS/2014	2014-02-06
15	BMS- przekazanie uzupełnień analiz	753	2014-02-10
16	BMS-przekazanie bibliografii	752	2014-02-10
17	MZ- uzupełnienia analiz BMS	871	2014-02-14
18	MZ- uzupełnienia analiz- bibliografia BMS	870	2014-02-14
19	BMS-zaczernienia	965	2014-02-21
20	Odpowiedź- ██████████	984	2014-02-24
21	Odpowiedź - ██████████	1007	2014-02-25
22	Odpowiedź – prof. Jeka	1038	2014-02-26
23	Odpowiedź- prof. Sierakowski	1051	2014-02-27
24	Odpowiedź -prof. Majdan	1083	2014-02-28
25	Odpowiedź - ██████████	1118	2014-02-28
26	Odpowiedź - Prof. Tłustochowicz	1265	2014-03-05
27	NFZ - dane	1286	2014-03-11

14. Załączniki

- Zal. 1. AKL Orencia
- Zal. 2. AE Orencia
- Zal. 3. BIA Orencia
- Zal. 4. Zestawienie spełnienia minimalnych wymagań przez analizy
- Zal. 5. ChPL Orencia
- Zal. 6. Projekt PL
- Zal. 7. Aktualnie funkcjonujące PL dedykowane RZS i MIZS