



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

**Wniosek o objęcie refundacją  
produktu leczniczego Humira (adalimumab)  
w ramach programu lekowego  
„Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy  
plackowatej (ICD-10 L40.0)” u dzieci**  
Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4351.5.2016

Data ukończenia: 15.04.2016

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (AbbVie).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem AbbVie o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz.782 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.)

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** AbbVie

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz.782 z późn. zm. w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2014. poz. 1182 z późn. zm.).

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

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

## Wykaz wybranych skrótów

<b>AAD</b>	American Academy of Dermatology
<b>ADA</b>	adalimumab
<b>AE</b>	analiza ekonomiczna
<b>AEs</b>	zdarzenia niepożądane (adverse events)
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AK</b>	analiza kliniczna
<b>AR</b>	analiza racjonalizacyjna
<b>AWA</b>	analiza weryfikacyjna Agencji
<b>AWB</b>	analiza wpływu na budżet
<b>AWMG</b>	All Wales Medicines Strategy Group
<b>BSA</b>	wskaźnik procentowej powierzchni ciała zajętej przez chorobę (Body Surface Area)
<b>CD</b>	cena detaliczna
<b>CDLQI</b>	kwestionariusz oceny jakości życia u dzieci specyficzny dla chorób dermatologicznych (Children's Dermatology Life Quality Index)
<b>CEA</b>	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
<b>CER</b>	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
<b>CHB</b>	cena hurtowa brutto
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (confidence interval)
<b>CMA</b>	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
<b>CUA</b>	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
<b>CUR</b>	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
<b>CZN</b>	cena zbytu netto
<b>DDD</b>	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose)
<b>DLQI</b>	kwestionariusz oceny jakości życia specyficzny dla chorób dermatologicznych (Dermatology Life Quality Index)
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
<b>EOW</b>	co dwa tygodnie (every other week)
<b>ETA</b>	etanercept
<b>GL</b>	Grupa Limitowa
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HR</b>	iloraz hazardów (hazard ratio)
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2008 r., Nr 45, poz. 271, z późn. zm.)
<b>MD</b>	różnica średnich (mean difference)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>nd</b>	nie dotyczy
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia

<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>NNT</b>	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
<b>OW</b>	co tydzień (once a week)
<b>PASI</b>	wskaźnik rozległości i nasilenia zmian skórnych w łuszczycy (Psoriasis Area and Severity Index)
<b>PGA</b>	ocena ogólnego stanu zdrowia pacjenta z łuszczycą dokonywana przez lekarza (Physician's Global Assessment of Psoriasis)
<b>PedsQL</b>	kwestionariusz oceny jakości życia u dzieci (Pediatric Quality of Life Inventory)
<b>PKB</b>	produkt krajowy brutto
<b>PL</b>	program lekowy
<b>PLC</b>	placebo
<b>PO</b>	poziom odpłatności
<b>PTD</b>	Polskie Towarzystwo Dermatologiczne
<b>RD</b>	różnica ryzyk (risk difference)
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
<b>RR</b>	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
<b>RSS</b>	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
<b>SD</b>	odchylenie standardowe (standard deviation)
<b>SE</b>	błąd standardowy (standard error)
<b>SMC</b>	Scottish Medicines Consortium
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>UCZ</b>	urzędowa cena zbytu
<b>UE</b>	Unia Europejska
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 581, z późn. zm.)
<b>WDŚ</b>	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>WLF</b>	wysokość limitu finansowania
<b>Wnioskodawca</b>	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 10/2015 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 2 stycznia 2015 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>5</b>
<b>1. Informacje o wniosku .....</b>	<b>7</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>8</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	8
2.2. Kompletność dokumentacji .....	8
<b>3. Problem decyzyjny .....</b>	<b>10</b>
3.1. Technologia wnioskowana .....	10
3.1.1. Informacje podstawowe .....	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii .....	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii .....	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii .....	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	11
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania .....	11
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie .....	11
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji .....	13
3.2. Problem zdrowotny .....	13
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....	14
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne .....	15
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	15
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych .....	16
3.5. Refundowane technologie medyczne .....	16
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę .....	20
<b>4. Ocena analizy klinicznej .....</b>	<b>22</b>
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	22
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia .....	22
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania .....	23
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	23
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	24
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	27
4.1.3.3. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy .....	29
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	30
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	30
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności i jakości życia .....	30
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	33
4.2.1.3. Zestawienie wyników ADA vs ETA .....	36
4.3. Informacje na podstawie innych źródeł .....	37
4.3.1.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....	37

4.3.1.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....	38
4.4.	Komentarz Agencji .....	38
<b>5.</b>	<b>Ocena analizy ekonomicznej.....</b>	<b>39</b>
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	39
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	39
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	40
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	42
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej .....	43
5.2.2.	Wyniki analizy progowej .....	43
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	43
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	44
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy .....	45
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu.....	46
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	47
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji .....	47
5.4.	Komentarz Agencji .....	48
<b>6.</b>	<b>Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>49</b>
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	49
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy .....	49
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	49
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	50
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	51
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy .....	53
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	54
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji .....	55
6.4.	Komentarz Agencji .....	55
<b>7.</b>	<b>Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>56</b>
<b>8.</b>	<b>Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>57</b>
<b>9.</b>	<b>Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....</b>	<b>58</b>
<b>10.</b>	<b>Warunki objęcia refundacją w innych państwach .....</b>	<b>59</b>
<b>11.</b>	<b>Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów .....</b>	<b>60</b>
11.1.	Opinie ekspertów klinicznych .....	60
11.2.	Opinie organizacji reprezentujących pacjentów.....	60
<b>12.</b>	<b>Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>61</b>
<b>13.</b>	<b>Źródła.....</b>	<b>66</b>
<b>14.</b>	<b>Załączniki.....</b>	<b>69</b>

# 1. Informacje o wniosku

---

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 08.02.2016  
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4600.2593(2).2015.MR

---

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
- 

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
    1. Humira (adalimumab), roztwór do wstrzykiwań, 40mg, 2 ampułkostrzykawki + 2 gaziki nasączone alkoholem, kod EAN: 5909990005055 oraz
    2. Humira (adalimumab), roztwór do wstrzykiwań, 40mg, 2 pudełka kartonowe, każde pudełko zawiera: 1 fiolka + 1 strzykawka + 1 igła + 1 jałowa nasadka + 2 gaziki nasączone alkoholem, kod EAN: 5909990005031
  - Wnioskowane wskazanie: w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)” u dzieci w wieku 4 – 17 lat i PASI>10, BSA>10, CDLQI>10
- 

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

- lek stosowany w ramach programu lekowego
- 

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie
- 

Proponowana cena zbytu netto:

- PLN (za każde opakowanie)
- 

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK                     NIE

---

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna z elementami analizy problemu decyzyjnego
  - analiza ekonomiczna
  - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
  - analiza racjonalizacyjna
- 

Podmiot odpowiedzialny

AbbVie Ltd

M Maidenhead

SL6 4UB

Wielka Brytania

---

Wnioskodawca

j.w. reprezentowany przez osobę upoważnioną

---

## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 08.02.2016, znak PLR.4600.2593(2).2015.MR (data wpływu do AOTMiT: 09.02.2016), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego Humira (adalimumab), roztwór do wstrzykiwań:

- 40mg, 2 ampułkostrzykawki + 2 gaziki nasączone alkoholem, kod EAN: 5909990005055 oraz
- 40mg, 2 pudełka kartonowe, każde pudełko zawiera: 1 fiolka + 1 strzykawka + 1 igła + 1 jałowa nasadka + 2 gaziki nasączone alkoholem, kod EAN: 5909990005031

w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)” do stosowania u dzieci w wieku 4 – 17 lat i PASI>10, BSA>10, CDLQI>10.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym Minister Zdrowia został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 29.02.2016, znak OT.4351.5.2016.JM.PKa.AgB.2. Minister Zdrowia wezwał wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 16.03.2016 pismem Ministerstwa Zdrowia znak PLR.4600.2593(4).2015.MR z dnia 16.03.2016.

### 2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza kliniczna z elementami analizy problemu decyzyjnego, adalimumab w leczeniu dzieci z umiarkowaną lub ciężką postacią łuszczycy plackowatej, ██████████ ██████████ Kraków, lipiec 2015
- Analiza ekonomiczna adalimumab w leczeniu dzieci z ciężką postacią łuszczycy plackowatej, ██████████ ██████████ Kraków, marzec 2016
- Analiza wpływu na budżet, adalimumab w leczeniu dzieci z ciężką postacią łuszczycy plackowatej, ██████████ ██████████, Kraków, sierpień 2015
- Analiza racjonalizacyjna, adalimumab w leczeniu dzieci z ciężką postacią łuszczycy plackowatej, ██████████ ██████████, Kraków, sierpień 2015

Ostatecznie, zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały części wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych:



- analiza kliniczna nie zawiera opisu technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania dla subpopulacji z ocenianą jednostką chorobową u dzieci w wieku 4-6 lat z PASI > 10 oraz 6-17 lat z PASI w zakresie >10-18 (§ 4. ust. 1 pkt. 2 Rozporządzenia). Szczegóły – patrz rozdział 3.6. i 4.1.1.
- przegląd systematyczny badań pierwotnych analizy klinicznej nie spełnia kryteriów zgodności kryterium charakterystyki technologii zastosowanej w badaniach z charakterystyką technologii wnioskowanej – zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego, adalimumab ma być stosowany do 96 tygodni począwszy od pierwszego podania tego leku, w analizie klinicznej brak natomiast w ogóle odniesienia do takiego czasu ciągłego stosowania tej technologii, w tym brak badań pierwotnych wskazujących na możliwość takiego jej stosowania (§ 4. ust. 2 pkt. 2 Rozporządzenia). Szczegóły – patrz rozdział 4.1.3.2.
- Analiza kliniczna nie zawiera źródeł następujących informacji w niej zawartych (§ 8. ust. 2 Rozporządzenia): na str. 15, w ostatnim zdaniu ostatniego akapitu: „(...) obecnie w ramach programu lekowego w Polsce terapia etanerceptem prowadzona jest wyłącznie u 1 pacjenta pediatrycznego”, oraz na str. 33, w przedostatnim akapicie: „Analiza aktualnej praktyki klinicznej wskazuje, iż liczba pacjentów pediatrycznych otrzymujących terapię biologiczną w ramach PL jest znikoma i wielokrotnie niższa w porównaniu z estymowaną liczbą chorych spełniających kryteria włączenia do programu lekowego. Tym samym, nie ma podstaw by twierdzić, iż objęcie refundacją adalimumabu w populacji pediatrycznej, nawet pomimo rozszerzenia kryteriów włączenia o chorych ze wskaźnikiem PASI >10, może w znaczący sposób wpłynąć na zwiększenie liczby dzieci i młodzieży poddawanych leczeniu biologicznemu. Dlatego też, adalimumab stosowany w populacji pediatrycznej będzie stanowił opcję konkurencyjną dla etanerceptu, natomiast najpewniej nie będzie zastępował standardowych terapii ogólnych.”

Przegląd systematyczny wnioskodawcy zawiera porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, czyli etanerceptem dla populacji w wieku 6-17 lat z łuszczycą z PASI >18, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną, czyli etanerceptem dla populacji w wieku 6-17 lat z łuszczycą z PASI 10-18 (zgodnie z § 4. ust. 3. pkt. 1 Rozporządzenia). Wnioskodawca uznał także, że nie istnieje żadna technologia opcjonalna dla populacji w wieku 4-5 lat i w analizie klinicznej zawarł porównanie z naturalnym przebiegiem choroby (zgodnie z § 4. ust. 4 Rozporządzenia). Warto zwrócić uwagę, że zgodnie z wnioskowanym wskazaniem w rozpatrywanej populacji, obok refundowanego etanerceptu, mogą być stosowane także metody terapii klasycznej, wymienione w proponowanym programie lekowym (metotreksat, cyklosporyna, fototerapia u dzieci do 14 roku życia oraz PUVA u dzieci po 14 roku życia), które są także refundowane we wskazaniach zawierających się we wnioskowanym. Wynika to z zapisów przedmiotowego programu (do leczenia ADA mogą być włączeni pacjenci z niepowodzeniem/przeciwwskazaniami/działaniami niepożądanymi na co najmniej jedną klasyczną terapię ogólną). W związku z czym wnioskodawca powinien przedstawić analizy HTA, które zawierają porównanie wnioskowanej technologii z komparatorami wybranymi dla całej wnioskowanej populacji, które w pierwszej kolejności są refundowane we wnioskowanym wskazaniu.

### 3. Problem decyzyjny

#### 3.1. Technologia wnioskowana

##### 3.1.1. Informacje podstawowe

##### 3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego (ChPL Humira)

<b>Nazwa handlowa (substancja czynna), postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	Humira (adalimumab), roztwór do wstrzykiwań: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 40mg, 2 ampułkostrzykawki + 2 gaziki nasączone alkoholem, kod EAN: 5909990005055</li> <li>▪ 40mg, 2 pudełka kartonowe, każde pudełko zawiera: 1 fiolka + 1 strzykawka + 1 igła + 1 jałowa nasadka + 2 gaziki nasączone alkoholem, kod EAN: 5909990005031</li> </ul>
<b>Kod ATC</b>	L04AB04, grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, inhibitory czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF- $\alpha$ )
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	W ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)”
<b>Dawkowanie</b>	Leczenie produktem Humira powinni rozpoczynać i nadzorować lekarze specjaliści posiadający doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu łuszczycy plackowatej. Pacjenci powinni otrzymać specjalną kartę ostrzeżeń informującą o możliwych zagrożeniach. Po odpowiednim przeszkoleniu, pacjenci mogą sami wstrzykiwać sobie produkt Humira, jeśli lekarz uzna to za wskazane i w razie potrzeby zleci wizytę kontrolną. Zalecana dawka produktu Humira wynosi 0,8 mg/kg mc. (do maksymalnej pojedynczej dawki 40 mg) podawana we wstrzyknięciu podskórnym co tydzień (pierwsze dwie dawki), a następnie co drugi tydzień. <b>Należy dokładnie rozważyć, czy jest wskazana kontynuacja leczenia dłużej niż 16 tygodni u pacjenta, który nie zareagował na leczenie w tym okresie.</b> Jeśli wskazane jest powtórne leczenie produktem Humira, należy postępować zgodnie z powyższymi zaleceniami dotyczącymi dawkowania i czasu trwania leczenia. <b>Bezpieczeństwo stosowania produktu Humira u dzieci i młodzieży z łuszczycą plackowatą oceniano przez średnio 13 miesięcy.</b> Stosowanie produktu Humira u pacjentów w wieku poniżej 4 lat nie jest właściwe w tym wskazaniu. Objętość wstrzykiwanej dawki ustala się w zależności od masy ciała pacjenta (wg tabeli przedstawionej w ChPL)
<b>Droga podania</b>	Wstrzyknięcie podskórne
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Adalimumab wiąże się swoiście z TNF- $\alpha$ i neutralizuje jego biologiczną aktywność. Moduluje również odpowiedzi biologiczne indukowane lub regulowane przez TNF- $\alpha$ , w tym zmiany w poziomach cząsteczek adhezji międzykomórkowej odpowiadających za migrację leukocytów. U pacjentów leczonych adalimumabem zwykle obserwowano poprawę hematologicznych wskaźników przewlekłego zapalenia.

Oprócz wnioskowanych opakowań produktu leczniczego Humira dopuszczonych do obrotu jest również 16 innych.

##### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego (ChPL Humira, Humira EC)

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	Centralna procedura rejestracyjna – data pierwszego dopuszczenia do obrotu: 10.09.2003 r., <b>data dopuszczenia do obrotu we wnioskowanym wskazaniu: 30.03.2015 r.</b>
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	W leczeniu ciężkiej przewlekłej postaci łuszczycy plackowatej u dzieci i młodzieży w wieku od 4 lat, które wykazały niewystarczającą odpowiedź na leczenie miejscowe i fototerapie lub nie kwalifikują się do takiego leczenia.
<b>Status leku sierocego</b>	NIE

<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Zgodnie z decyzją Komisji Europejskiej, oprócz warunków mówiących o wydawaniu produktu leczniczego na receptę do zastrzeżonego stosowania, konieczności przedkładania odnośnym władzom okresowych aktualizujących raportów o bezpieczeństwie (ang. PSUR) oraz realizowaniu planu minimalizacji ryzyka (ang. RMP), podmiot odpowiedzialny został zobowiązany do prowadzenia programu edukacyjnego dla lekarzy mających zamiar przepisać produkt Humira tak, aby zostali poinformowani o ryzyku: - ciężkich zakażeń, posocznicy, gruźlicy i innych zakażeń oportunistycznych, - niewydolności serca, - demielinizacji ośrodkowego układu nerwowego, - nowotworów złośliwych, - oraz o konieczności przekazania pacjentom stosującym produkt Humira „Karty ostrzeżeń dla pacjenta”
---------------------------------------	--

### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Wnioskowana technologia nie była dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT.

### 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

#### 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania zgodnie z wnioskiem refundacyjnym

<b>Proponowana cena zbytu netto</b>	[redacted] PLN (za każde opakowanie)
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej</b>	program lekowy
<b>Poziom odpłatności</b>	bezpłatny
<b>Grupa limitowa</b>	istniejąca - 1050.1 (blokery TNF – adalimumab)
<b>Proponowany instrument dzielenia ryzyka</b>	[redacted]

#### 3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie – najistotniejsze informacje zgodnie z proponowanym programem lekowym

<b>Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym</b>	W ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)”
---	--

<b>Kryteria kwalifikacji</b>	<p>2. Do programu kwalifikowani są pacjenci spełniający łącznie następujące kryteria:</p> <p>1) pacjenci z umiarkowaną lub ciężką postacią łuszczycy, którzy przestali reagować na leczenie lub mają przeciwwskazania, lub nie tolerują innych metod leczenia ogólnego</p> <p>2) Pacjenci, u których uzyskano następującą ocenę nasilenia procesu łuszczycowego ze wskaźnikami:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- PASI większym niż 10 albo 18, zgodnie z punktem „Szczegółowe kryteria kwalifikacji” oraz</li> <li>- CDLQI większym niż 10, oraz</li> <li>- BSA większym niż 10;</li> </ul> <p>3) Pacjenci, którzy nie ukończyli 18 roku życia, u których w okresie poprzedzającym kwalifikację do programu nie uzyskano poprawy po leczeniu z zastosowaniem co najmniej jednej metody klasycznej terapii ogólnej spośród niżej wymienionych lub u których występują przeciwwskazania do stosowania niżej wymienionych metod terapii ogólnej, lub u których wystąpiły działania niepożądane po stosowaniu niżej wymienionych metod terapii ogólnej, uniemożliwiające kontynuowanie terapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- leczenie metotreksatem w dawce co najmniej 15 mg/m<sup>2</sup> p.c./tydzień albo co najmniej 15 mg/tydzień, oceniane po trzech miesiącach,</li> <li>- leczenie cyklosporyną w dawce od 3 do 5 mg/kg m.c./dobę, oceniane po trzech miesiącach,</li> <li>- fototerapia (dotyczy dzieci do ukończenia 14 roku życia), oceniana po trzech miesiącach lub leczenie metodą PUVA (psoralen+UVA) – w przypadku dzieci, które ukończyły 14 rok życia, oceniane po trzech miesiącach.</li> </ul>
<b>Szczegółowe kryteria kwalifikacji</b>	<p>Do terapii adalimumabem kwalifikują się pacjenci w wieku od 4 do ukończenia 18 roku życia, u których nasilenie procesu łuszczycowego mierzonego wskaźnikiem PASI przyjmuje wartość większą niż 10.</p> <p>Do terapii etanerceptem kwalifikują się pacjenci w wieku powyżej 6 roku życia, u których nasilenie procesu łuszczycowego mierzonego wskaźnikiem PASI przyjmuje wartość większą niż 18.</p> <p>Do programu kwalifikowani są również pacjenci, uprzednio leczeni etanerceptem albo infliksymabem, albo adalimumabem w ramach hospitalizacji według jednorodnych grup pacjentów (JGP) pod warunkiem, że przed rozpoczęciem terapii spełniali kryteria włączenia do programu oraz nie spełnili kryteriów zakończenia udziału w programie.</p>
<b>Kryteria zakończenia udziału w programie</b>	<p>1. Brak adekwatnej odpowiedzi na leczenie, stwierdzony w przypadku nieuzyskania poprawy klinicznej to znaczy: zmniejszenia wartości PASI o 75% albo nieuzyskania poprawy wskaźnika PASI w przedziale 50-75% wraz z jednoczesnym nieuzyskaniem poprawy jakości życia ocenionej za pomocą skali CDLQI o minimum 5 punktów lub</p> <p>2. Utrata odpowiedzi na leczenie po uzyskaniu adekwatnej odpowiedzi na leczenie to znaczy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- PASI większy niż 10 – jeżeli w czasie kwalifikacji wskaźnik PASI był mniejszy niż 18 albo PASI większy niż 18 – jeżeli w czasie kwalifikacji wskaźnik PASI był większy niż 18 oraz</li> <li>- BSA większy niż 10, oraz</li> <li>- CDLQI większy niż 10</li> </ul>
<b>Określenie czasu leczenia w programie</b>	<p>1. Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu pacjenta z programu, zgodnie z kryteriami przedstawionymi w opisie przedmiotowego programu, jednak nie dłużej niż:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- do 96 tygodni – w przypadku terapii dzieci do 18 roku życia adalimumabem;</li> <li>- do 24 tygodni – w przypadku terapii etanerceptem.</li> </ul> <p>2. Terapię i udział pacjenta w programie należy przerwać w przypadku nieuzyskania adekwatnej odpowiedzi na leczenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- po 16 i 28 tygodniach od podania pierwszej dawki adalimumabu, albo</li> <li>- po 12 tygodniach od podania pierwszej dawki etanerceptu.</li> </ul>
<b>Kryteria ponownego włączenia do programu</b>	<p>1. Pacjent, u którego zaprzestano podawania substancji czynnej wymienionej w programie i zastosowanej zgodnie z jego treścią, u którego stwierdzono adekwatną odpowiedź na leczenie, może być ponownie włączony do programu po zakwalifikowaniu przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej, jeżeli podczas badania kontrolnego stwierdzono nawrót choroby definiowany jako wzrost wartości wskaźników PASI, CDLQI oraz BSA o co najmniej 50% w stosunku do wartości obliczonej w momencie odstawienia leku, przy czym wartość wskaźnika PASI musi być większa niż 10.</p> <p>2. Do programu może być ponownie włączony również pacjent, u którego zaprzestano podawania substancji czynnej wymienionej w programie i zastosowanej zgodnie z jego treścią z powodu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wystąpienia działań niepożądanych, które ustąpiły po odstawieniu leku bądź zastosowanym leczeniu albo</li> <li>- planowanej przerwy w leczeniu.</li> </ul>
<b>Dawkowanie</b>	<p>Dzieci w wieku od 6 do 18 lat:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- etanercept: dawkę 0,8 mg/kg m.c. do maksymalnej dawki 50 mg podawać raz w tygodniu;</li> <li>- adalimumab: dawkę 0,8 mg/kg m.c. do maksymalnej pojedynczej dawki 40 mg podawać co tydzień (dwie większe dawki), a następnie co drugi tydzień.</li> </ul>
<b>Monitorowanie leczenia</b>	<p>1. Adalimumabem – po 4 tygodniach (+/- 7 dni) od pierwszego podania leku, a następnie co 12 tygodni (+/- 7 dni) należy wykonać: 7) ocenę nasilenia zmian łuszczycowych w skali PASI, CDLQI i BSA. Ponadto, w 16 i 18 tygodniu od podania pierwszej dawki adalimumabu, a następnie w 40 tygodniu, do dokumentacji dołączyć zdjęcia – pliki *.jpg, tak jak przy kwalifikacji do programu. Leczenie może być kontynuowane u pacjentów, u których uzyskano adekwatną odpowiedź na leczenie adalimumabem w 16, a następnie 28 tygodniu.</p> <p>2. Etanerceptem – po 4 tygodniach (+/- 7 dni) oraz po 12 tygodniach (+/- 7 dni) od pierwszego podania leku, a następnie co 12 tygodni (+/- 7 dni) należy wykonać: 8) ocenę nasilenia zmian łuszczycowych w skali PASI, CDLQI i BSA. Ponadto, w 12 i 24 tygodniu od podania pierwszej dawki etanerceptu, do dokumentacji dołączyć zdjęcia-pliki *.jpg, tak jak przy kwalifikacji do programu. Leczenie może być kontynuowane u pacjentów, u których uzyskano w 12 tygodniu terapii adekwatną odpowiedź na leczenie.</p>

### 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Proponowany program lekowy będący przedmiotem niniejszej AWA stanowi rozszerzenie dotychczas funkcjonującego programu lekowego, w którym w leczeniu dzieci cierpiących na łuszczycę plackowatą w wieku 6-17 lat z PASI >18, CDLQI>10 i BSA>10 refundowany jest etanercept. (OMZ 26.08.2015, OMZ 25.02.2016)

Zauważyć należy, że proponowany program lekowy zawęży populację docelową w stosunku do zapisów ChPL Humira poprzez wskazanie konkretnych kryteriów kwalifikacji w odniesieniu do stopnia nasilenia zmian łuszczycowych mierzonych określonymi skalami czy wcześniej stosowanych terapii. Szczegółowe informacje na ten temat znajdują się poniżej, w poszczególnych częściach AWA.

Zasadność wnioskowanych warunków objęcia refundacją wobec aktualnej ustawy o refundacji – wprowadzenie wnioskowanych produktów leczniczych do istniejącej (1050.1 – blokery TNF – adalimumab) grupy limitowej w ramach katalogu B (leki dostępne w ramach programu lekowego) przy wysokości limitu finansowania na poziomie ceny hurtowej brutto, kwalifikacja do poziomu refundacji 100% (kategoria odpłatności dla pacjenta: bezpłatne) – została omówiona w rozdziale 6. niniejszej AWA.

## 3.2. Problem zdrowotny

### Definicja

Łuszczycyca plackowata (ang. plaque psoriasis), inaczej zwykła (ang. psoriasis vulgaris) jest najczęstszą postacią łuszczycy – zapalnej choroby skóry o charakterze przewlekłym, z okresami remisji i nawrotów, która charakteryzuje się hiperproliferacją naskórka, rozrostem naczyń krwionośnych skóry oraz gromadzeniem się w niej komórek zapalnych. Pierwotnym wykwitem jest czerwona, odgraniczona od otoczenia grudka o drobnopłatowo złuszczającej się powierzchni. Grudki zlewają się następnie w większe blaszki, tworząc ogniska łuszczycowe pokryte srebrzystymi, mocno przylegającymi łuskami, po zdrapaniu których uwidacznia się błyszcząca powierzchnia (tzw. objaw świecy stearynowej), a następnie kropelkowe krwawienie. U dzieci zmiany chorobowe są zwykle mniejsze, cieńsze i mniej łuszczące się. Występują przede wszystkim na skórze głowy i twarzy, ale także łokciach, kolanach, tułowiu oraz pachwinach. Zmianom skórny mogą towarzyszyć zmiany w obrębie paznokci. Etiopatogeneza do tej pory nie została w pełni poznana, pod uwagę bierze się czynniki genetyczne, (auto)immunologiczne oraz środowiskowe. (AKL)

### Klasyfikacja

Łuszczycę dzieli się w zależności od nasilenia na **postać łagodną, umiarkowaną i ciężką**, przy czym do oceny tego nasilenia u dzieci stosuje się zazwyczaj następujące wskaźniki:

- PASI (ang. Psoriasis Area and Severity Index) – wskaźnik zaawansowania choroby biorący pod uwagę rumień, naciek oraz łuszczenie się zmian skórnych, który przyjmuje wartości od 0 do 72, gdzie wyższy wynik wskazuje na bardziej zaawansowaną postać choroby, ocena skuteczności leczenia przedstawiana jest natomiast w formie procentowej redukcji wejściowego wyniku PASI, np. o 50%, 75%, 90% lub 100%, co oznacza się odpowiednio jako PASI 50, PASI 75, PASI 90 i PASI 100 (Paller 2008),
- BSA (ang. Body Surface Area) – procentowy wskaźnik powierzchni ciała zajętej przez zmiany łuszczycowe, przyjmuje wartości od 0 do 100%, im wyższy, tym choroba bardziej zaawansowana (Puzenat 2010),
- CDLQI (ang. Children Dermatology Life Quality Index) – indeks złożony z 10 pytań obejmujący 6 domen: objawy i samopoczucie, odpoczynek, szkoła lub wakacje, relacje, sen, leczenie, a możliwa ilość punktów mieści się w zakresie od 0 do 30 – im niższy wynik, tym lepsza jakość życia zależna od zdrowia. (Langley 2011)

Jeśli wynik PASI i/lub BSA wynosi >10, u pacjentów rozpoznaje się łuszczycę o postaci umiarkowanej do ciężkiej. (PTD 2012) W odniesieniu do skali CDLQI wynik 7-12 świadczy o umiarkowanym, 13-18 – bardzo dużym, a 19-30 – ogromnym (ang. *extremely*) wpływie choroby na życie pacjenta. (Cardiff)

W ocenie nasilenia choroby wykorzystuje się również skalę **PGA** (ang. (Physician's Global Assessment of Psoriasis), która przyjmuje wartości od 0 do 5 odpowiadające następującym stanom: skóra czysta, zmiany minimalne, łagodne, umiarkowane, znaczne i ostre. (AR Humira 1) Ponadto, jakość życia pacjentów pediatrycznych ocenia się także z zastosowaniem skali **PedsQL** (ang. Pediatric Quality of Life Inventory), która złożona jest z 23 pozycji i odnosi się do głównych domen życia (socjalnego, szkolnego, emocjonalnego i fizycznego). Możliwa ilość punktów w tej skali mieści się w zakresie od 0 do 100, przy czym im większy wynik, tym lepsza jakość życia zależna od zdrowia. (Langley 2011)

## Epidemiologia

Rzadziej występowanie łuszczycy u dzieci, u których najczęściej diagnozuje się jej postać plackowatą (u ok. 69% przypadków), w badaniach przeprowadzonych na populacji europejskiej waha się w zakresie od 0,22% do 2,15% i we wszystkich pracach jest wyższe u dziewcząt (0,44-1,55%) niż u chłopców (0,35-1,19%). (AK)

## Rokowanie

Łuszczycyca jest chorobą przewlekłą, trwającą przez całe życie, z okresami remisji i zaostrzeń. Przebieg jest zmienny, a nasilenia nawrotów, lokalizacji wykwitów jak i czasu remisji łuszczycy nie da się przewidzieć. Zarówno u pacjentów dorosłych, jak i dzieci cierpiących z powodu łuszczycy wzrasta ryzyko rozwoju ciężkich, przewlekłych i/lub zagrażających życiu chorób. (AKL)

Leczenie łuszczycy doprowadza jedynie do remisji zmian, ale nie eliminuje choroby na stałe. Terapię, z okresowymi przerwami, kontynuuje się do końca życia. U pacjentów z nasilonymi i opornymi na leczenie miejscowe zmianami stosuje się preparaty doustne, przy czym bardzo często wykorzystuje się pochodne witaminy A (retinoidy). Korzystne jest też łączenie ich z terapią PUVA, a także terapią miejscową cygnoliną i pochodnymi witaminy D<sub>3</sub>. Ponadto stosuje się cyklosporynę, metotreksat, sulfazynę, a także fototerapię oraz leki biologiczne o działaniu skierowanym przeciwko cytokinie prozapalnej TNF- $\alpha$ . (Wielowieyska-Szybińska 2012)

## 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Na podstawie danych NFZ za lata 2013-2015, przekazanych pismem znak DGL.036.24.2016 W.07417.PD, nie da się określić liczby osób, które mogłyby się kwalifikować do leczenia wnioskowaną technologią zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego. Z danych tych wywnioskować można jedynie, że w w/w latach osób w wieku  $\leq 18$  lat z łuszczycą plackowatą leczonych etanerceptem, który jest jednym z komparatorów dla adalimumabu zgodnie z proponowanym programem lekowym (patrz rozdział 3.6), było łącznie 4 (niepowtarzalne numery PESEL). Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 5. Liczba osób w wieku  $\leq 18$  lat z łuszczycą plackowatą leczonych etanerceptem na podstawie danych NFZ, gdzie x oznacza przyjmowanie etanerceptu w danym roku**

Pacjent nr (rok urodzenia)	2013 r.	2014 r.	2015 r.
1 (2004)	x	x	x
2 (1999)			x
3 (1995) – pacjent od 09.2013 przyjmował etanercept jako dorosły	x	x	
4 (2003)			x

Zauważyć należy, że z tych 4 osób, 2 łuszczycę pospolitą miały zakodowaną jako rozpoznanie główne, a 2 jako współistniejące obok rozpoznania głównego – inne młodzieńcze zapalenia stawów i nie da się określić, z powodu której jednostki chorobowej miały stosowany etanercept.

Zgodnie z w/w danymi NFZ samym adalimumabem leczony był 1 pacjent, który w momencie otrzymania pierwszej dawki leku miał już skończone 18 lat (rok i miesiąc urodzenia – 1996, sierpień, rok i miesiąc pierwszego podania adalimumabu – 2014, październik).

Wg [REDAKTOWANE], jednego z ekspertów, do których zwróciła się AOTMiT z prośbą o opinię, roczna liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być stosowana, „nie przekracza 100-150 osób”, natomiast roczna liczebność populacji, w której oceniana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, prawdopodobnie „oscylować będzie w granicach do 100 osób”. Z kolei roczna liczebność populacji, w której wnioskowana technologia medyczna jest obecnie stosowana wg eksperta „w kraju nie przekracza 15 osób”. Powyższe dane są szacunkami własnymi eksperta.

### 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

#### 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W celu zidentyfikowania aktualnych zaleceń w leczeniu umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej u dzieci przeszukano art. strony internetowe towarzystw medycznych zajmujących się problematyką łuszczycy w pediatrii. W pierwszej kolejności skupiono się na wytycznych polskich, następnie o zasięgu europejskim, w tym z obszaru Wielkiej Brytanii i USA. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 17.03.2016 r. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych – z obszaru Polski, Europy, w tym Wielkiej Brytanii, i USA – przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Przegląd interwencji stosowanych w leczeniu umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej u dzieci – wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTD 2012 (Polska)	<p>W przypadku łuszczycy o dużym nasileniu zaleca się dołączenie do terapii miejscowej leczenia ogólnego. Do leków dopuszczonych do stosowania u dzieci należą <b>acytretyna, cyklosporyna A i metotreksat</b>. Dzieci z reguły dobrze tolerują leczenie ogólne. Przy stosowaniu retinoidów u dzieci należy jednak pamiętać o możliwości wystąpienia zaburzeń procesu kostnienia (przedwczesne zarastanie przynasad kości długich) i uważnie kontrolować wzrost dziecka. Spośród leków biologicznych od 6. Roku życia z umiarkowaną i ciężką łuszczycą (PASI &gt;10 pkt, BSA &gt;10%) w przypadku braku wystarczającej odpowiedzi na przynajmniej dwie klasyczne metody terapii ogólnej, a także w przypadku nietolerancji lub przeciwwskazań do ich stosowania, można stosować <b>etanercept</b>. Obecnie trwają badania dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa <b>adalimumabu</b>, który jest już stosowany u dzieci z chorobą Leśniowskiego-Crohna. Prowadzone są także badania nad zastosowaniem ustekinumabu u dzieci z łuszczycą. Dobór odpowiedniego preparatu zależy od wyników badań dodatkowych i ewentualnych schorzeń współistniejących. <b>Zgodnie z rekomendacjami PTD, leki biologiczne w łuszczycy są wskazane, jeśli pacjent nie odpowiedział zadowolająco na przynajmniej dwie klasyczne metody terapii ogólnej bądź też nie może ich stosować z uwagi na brak tolerancji, objawy uboczne lub schorzenia współistniejące. U starszych dzieci (od około 10–12 roku życia) można także stosować fototerapię UVB. Fotochemioterapia (PUVA) z uwagi na możliwe działanie prokancerogenne powinna być zalecana z dużą ostrożnością, jedynie w sytuacjach, gdy u danego chorego przewidywane korzyści przeważają nad ewentualnymi niekorzystnymi następstwami takiego leczenia. W większości przypadków metoda PUVA jest zalecana dopiero po 18 roku życia. Nie należy łączyć fototerapii lub fotochemioterapii z cyklosporyną A lub metotreksatem.</b></p>
EDF 2015 (Europa)	<p>Na podstawie dostępnych dowodów nie można rekomendować za lub przeciw stosowania <b>acytretyny</b> w monoterapii.</p> <p>Jeśli zamierzona jest krótka terapia indukcyjna rekomenduje się <b>cyklosporynę</b>. W długoterminowej terapii <b>cyklosporyna</b> sugerowana jest tylko u niektórych pacjentów.</p> <p>Estry kwasu fumarowego rekomendowane są w terapii indukcyjnej i długoterminowej.</p> <p><b>Metotreksat</b> rekomendowany jest w terapii indukcyjnej i długoterminowej.</p> <p><b>Adalimumab, etanercept oraz infliksymab</b> są rekomendowane w drugiej linii leczenia indukcyjnego oraz długoterminowego, jeśli fototerapia oraz konwencjonalne leki systemowe nie dały adekwatnej odpowiedzi lub jeśli są przeciwwskazane lub nie są tolerowane.</p> <p>Ustekinumab jest rekomendowany w drugiej linii leczenia indukcyjnego oraz długoterminowego, jeśli fototerapia oraz konwencjonalne leki systemowe nie dały adekwatnej odpowiedzi lub jeśli są przeciwwskazane lub nie są tolerowane (obecne wskazanie zarejestrowanie brzmi: jeśli PUVA lub inne leczenie systemowe, w tym <b>cyklosporyna, metotreksat</b> nie dały adekwatnej odpowiedzi lub jeśli są przeciwwskazane lub nie są tolerowane).</p>
NICE 2012 (Wielka Brytania)	<p>Dla osób z łuszczycą plackowatą, która nie może być kontrolowana przez samą terapię miejscową, oferuje się <b>wąskozakresową fototerapię UVB</b>. Leczenie to może być podawane 3 lub 2 razy w tygodniu zależnie od preferencji pacjenta, którego należy poinformować, że odpowiedź może zostać osiągnięta szybciej przez leczenie 3 razy w tygodniu.</p> <p>Systemową niebiologiczną terapię oferuje się osobom z każdym typem łuszczycy, jeśli: nie może być kontrolowana terapią miejscową, ma istotny wpływ na fizyczne, psychologiczne i społeczne samopoczucie, występuje przynajmniej jedna z następujących: 1) łuszczycy jest obszerna (art. dotknięte więcej niż 10 % powierzchni ciała lub punktacja PASI powyżej 10), 2) łuszczycy jest zlokalizowana i związana z istotnym upośledzeniem funkcjonalnym i/lub wysokim poziomem niepokoju (art. ciężka choroba paznokci lub objawy w miejscach dużego wpływu/wrażliwych), 3) fototerapia jest nieefektywna, nie może być zastosowana lub spowodowało szybki nawrót zdefiniowany jako większe niż 50% od wartości początkowej nasilenie choroby w ciągu 3 miesięcy).</p> <p>Jako lek pierwszego wyboru spośród terapii systemowych dla osób, które spełniają kryteria dla leczenia systemowego, oferuje się <b>metotreksat</b>. Wyjątek stanowią osoby, które muszą osiągnąć szybką lub krótkoterminową kontrolę choroby lub mają łuszczycę krostkową dłoni i stóp lub rozważają poczęcie dziecka (kobiety i mężczyźni), a terapia systemowa nie może być uniknięta – takim osobom powinna być zaoferowana <b>cyklosporyna</b>.</p>

<b>AAD 2011 (USA)</b>	W przypadku współwystępowania wraz z łuszczycą łuszczycowego zapalenia stawów zalecane jest podanie inhibitora TNF z lub bez <b>metotreksatu</b> . Pacjenci z niezdeformowanym łuszczycowym zapaleniem stawów, bez zmian radiograficznych, utraty zakresu ruchu lub zakłócenia czynności życia codziennego nie powinni być automatycznie leczeni inhibitorami TNF. Rozsądne byłoby leczenie tych pacjentów niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi lub konsultacja z reumatologiem na temat innych opcji terapeutycznych.
	W przypadku braku współwystępowania łuszczycowego zapalenia stawów przy ograniczonej chorobie zaleca się leczenie miejscowe lub celowaną fototerapię, a przy braku jego efektu lub rozległej chorobie zaleca się <b>UVB/PUVA, terapię systemową lub biologiczną</b> .
	Etanercept, adalimumab oraz infliksymab są zalecane u dzieci ze zmianami łuszczycowymi zajmującymi ponad 5% powierzchni ciała (BSA >5%), w przypadku niepowodzenia leczenia miejscowego i z przeciwwskazaniami do fototerapii (UVB).

Zgodnie z wyszukаныmi wytycznymi praktyki klinicznej, w leczeniu dzieci z łuszczycą plackowatą o znacznym nasileniu stosuje się klasyczne leczenie systemowe w postaci art. metotreksatu i cyklosporyny, a także acytretyny, oraz fototerapię lub PUVA. Wg wytycznych polskich, europejskich i amerykańskich opcją jest również terapia biologiczna, przy czym wytyczne polskie wskazują, że powinna być zastosowana, jeśli pacjent nie odpowiedział zadowalająco na przynajmniej dwie klasyczne metody leczenia systemowego lub źle na nie reagował lub nie mógł ich przyjmować ze względu na choroby współistniejące.

### 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 5 ekspertów klinicznych oraz 1 przedstawiciela stowarzyszenia pacjenckiego. Otrzymano 2 odpowiedzi, przy czym jedna opinia nie została dopuszczona do oceny ze względu na konflikt interesów. Opinie dopuszczone przedstawiono w tabeli poniżej.

*Niżej przedstawione opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.*

Tabela 7. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	[REDACTED]
Interwencje stosowane obecnie	„Leczenie miejscowe, PUVA, metotreksat, cyklosporyna A, acytretyna”
Interwencje, które mogą zostać zastąpione przez interwencje wnioskowaną	„Metotreksat, cyklosporyną A, acytretyna”
Interwencje najtańsze	„Metotreksat”
Interwencje najskuteczniejsze	„Skuteczność poszczególnych leków ogólnych jest podobna w przypadku populacji pediatrycznej”
Interwencje rekomendowane w wytycznych	

## 3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26.08.2015 w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2015.42), aktualnym na dzień złożenia wniosku refundacyjnego dla przedmiotowej technologii, we wskazaniu zawierającym się w we wnioskowanym (w odniesieniu do dzieci w wieku 6-17 lat z PASI>18, BSA>10 i CDLQI>10), spośród leków biologicznych finansowany ze środków publicznych w Polsce był etanercept w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)” (nr B.47.). (OMZ 26.08.2015) Na dzień opracowywania niniejszej AWA powyższe nie uległo zmianie. (OMZ 25.02.2016) Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 8. Refundowane technologie medyczne we wskazaniu zawierającym się we wnioskowanym – etanercept w leczeniu łuszczycy plackowatej u dzieci w wieku 6-17 lat z PASI >18, BSA>10 i CDLQI>10 (OMZ 26.08.2015)

	Nazwa, postać, dawka	Zaw. op.	EAN	GL	UCZ	CHB	WLF	PL	PO	WDŚ
Etanercept	Enbrel, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg	4 amp.-strz. (+8gazik.z alkoh.)	59099 90618 255	1050.2, blokery TNF – etanerce pt	3996	4195,8	4195,8	B.35., B.33., B.36., B.47*	bez płat ne	0
	Enbrel, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 50 mg	4 wstrz. (+8gazik.z alkoh.)	59099 90712 755		3996	4195,8	4195,8			
	Enbrel, proszek i rozpuszczalnik do	4 fioł. + 4 amp.-strz.+ 4 igły + 4	59099 90777		1998	2097,9	2097,9			



	sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 25 mg/ml	nasadki na fiol. + 8 gazików	938							
--	--	------------------------------	-----	--	--	--	--	--	--	--

\* Program lekowy „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)”

Ponadto, zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26.08.2015 w leczeniu łuszczycy, czyli wskazaniu obejmującym wnioskowane, refundowane były inne terapie ogólne, należące do klasycznych, art. metotreksat i cyklosporyna w ramach sprzedaży aptecznej. Na dzień opracowywania niniejszej AWA powyższe nie uległo większej zmianie. (OMZ 25.02.2016) Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

We wnioskowanym wskazaniu możliwe jest także stosowanie fototerapii oraz PUVA, które refundowane mogą być w ramach JGP. (NFZ JGP)

Tabela 9. Metotreksat i cyklosporyna refundowane we wskazaniu obejmującym wnioskowane, w sprzedaży aptecznej

Nazwa, postać, dawka	Zaw. op.	EAN	GL	UCZ	CHB	CD	WLF	Zakres wsk. obj. Ref.	Zakres wsk. pozarej. Obj. Ref.	PO	WDŚ
<b>Cyklosporyna</b>											
Cyclaid, kaps. Miękkie, 25 mg	50 kaps.	5909990787289	137.1	54	56,7	67,18	67,06	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	rycz alt	3,32
Cyclaid, kaps. Miękkie, 50 mg	50 kaps.	5909990787357	137.1	113,94	119,64	134,12	134,12				3,2
Cyclaid, kaps. Miękkie, 100 mg	50 kaps.	5909990787463	137.1	238,68	250,61	269,09	268,24				4,05
Equoral, kaps. Elastyczne, 25 mg	50 kaps. (5 blist.po 10 szt.)	5909990946426	137.1	54	56,7	67,18	67,06				3,32
Equoral, kaps. Elastyczne, 50 mg	50 kaps. (5 blist.po 10 szt.)	5909990946525	137.1	113,94	119,64	134,12	134,12				3,2
Equoral, kaps. Elastyczne, 100 mg	50 kaps. (5 blist.po 10 szt.)	5909990946624	137.1	238,68	250,61	269,09	268,24				4,05
Equoral, roztwór doustny, 100 mg/ml	50 ml	5909990946716	138.2	277,61	291,49	311,28	311,28				3,2
Sandimmun Neoral, kaps. Elastyczne, 25 mg	50 kaps.	5909990336616	137.1	101,12	106,18	116,65	67,06				52,79
Sandimmun Neoral, kaps. Elastyczne, 50 mg	50 kaps.	5909990336715	137.1	171,43	180	194,48	134,12				63,56
Sandimmun Neoral, kaps. Elastyczne, 100 mg	50 kaps.	5909990336814	137.1	343,44	360,61	379,09	268,24				114,05
Sandimmun Neoral, roztwór doustny, 100 mg/ml	50 ml	5909990336913	138.2	362,66	380,79	400,58	311,28				92,5
Sandimmun Neoral, kaps. Elastyczne, 10 mg	60 kaps.	5909990406111	137.1	46,72	49,06	55,87	32,19				26,88
<b>Metotreksat</b>											
Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 20 mg/ml	1 amp.-strz.a 0,375 ml	5907626701852	120.2	20,13	21,14	26,81	26,81	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	rycz alt	3,2
Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 20 mg/ml	1 amp.-strz.a 0,5 ml	5907626701913	120.2	26,89	28,23	34,96	34,96				3,2
Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 20 mg/ml	1 amp.-strz.a 0,75 ml	5907626702033	120.2	40,33	42,35	51,08	51,08				3,2
Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 20 mg/ml	1 amp.-strz.a 1 ml	5909990735235	120.2	53,77	56,46	66,6	66,6				3,2
Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 20 mg/ml	1 amp.-strz.a 1,25 ml	5909990735266	120.2	67,23	70,59	82,13	82,13				3,2
Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 20 mg/ml	1 amp.-strz.a 1,5 ml	5909990735297	120.2	80,67	84,7	97,43	97,43				3,2
Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz. A 0,15 ml	5909990791286	120.2	241,92	254,02	272,86	272,86				3,84
Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz. A 0,2 ml	5909990791347	120.2	322,56	338,69	359,64	359,64				5,12
Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz. A 0,3 ml	5909990791392	120.2	483,84	508,03	533,21	533,21				7,68
Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz. A 0,4 ml	5909990791477	120.2	645,12	677,38	706,79	706,79				10,24
Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-	12 amp.-strz. A	5909990791521	120.2	806,4	846,72	880,36	880,36				12,8

strzykawce, 50 mg/ml	0,5 ml										
Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz. A 0,6 ml	5909990928125	120.2	967,68	1016,06	1053,92	1053,92				15,36
Methotrexat-Ebewe, tabl., 2,5 mg	50 tabl.	5909990453726	120.1	8,09	8,49	11,54	11,54				5,33
Methotrexat-Ebewe, tabl., 5 mg	50 tabl.	5909990453825	120.1	16,18	16,99	21,89	21,89				10,67
Methotrexat-Ebewe, tabl., 10 mg	50 tabl.	5909990453924	120.1	32,36	33,98	41,57	41,57				21,33
Trexan, tabl., 2,5 mg	100 tabl. (but.)	5909990111619	120.1	16,19	17	21,9	21,9				10,67
Trexan, tabl., 10 mg	100 tabl. (1 poj.po100 szt)	5909990730346	120.1	64,8	68,04	79,33	79,33				42,67

### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

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

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<p>U pacjentów w wieku:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>od 4. Do 5. R.ż. naturalny przebieg choroby (grupa placebo lub brak leczenia)</li> <li>od 6 r.ż. i PASI w zakresie od &gt;10 do 18 nierefundowany etanercept</li> <li>od 6 r.ż. i PASI &gt;18 etanercept refundowany w ramach istniejącego programu lekowego</li> </ul>	<p>„(...) Z uwagi na fakt, iż wszystkie tradycyjne terapie ogólne stosowane w leczeniu łuszczycy, w tym PUVA, cyklosporyna, metotreksat oraz acytretyna, wiążą się w ryzykiem wystąpienia wielu działań niepożądanych, ich wykorzystanie w leczeniu dzieci i młodzieży posiada szereg ograniczeń. Wytyczne praktyki klinicznej dopuszczają wdrożenie fototerapii u dzieci &gt;12. R.ż. po niepowodzeniu leczenia miejscowego, przy czym ze względu na możliwe działanie karcynogenne, jej stosowanie powinno się ograniczyć do sytuacji, w której korzyści leczenia przeważają nad ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych. Fotochemioterapia (PUVA) jest niezalecana przez NICE u pacjentów pediatrycznych, zaś PTD dopuszcza jej zastosowanie w tej populacji, przy zachowaniu wyjątkowej ostrożności. Spośród pozostałych metod leczenia ogólnego metotreksat, charakteryzujący się toksycznym wpływem na szpik kostny, przewód pokarmowy oraz wątrobę, wskazany jest do stosowania jedynie w najcięższej postaci łuszczycy plackowatej, odpornej na leczenie. Również cyklosporyna, ze względu na dużą toksyczność, zalecana jest przez wytyczne jedynie w najcięższych przypadkach łuszczycy lub w sytuacjach wyjątkowych, art. w czasie nagłych zaostrzeń choroby. Z kolei stosowanie acytretyny może prowadzić do zaburzenia procesu kostnienia u dziecka. Tym samym, kontynuację terapii ogólnej w przypadku stwierdzenia nieskuteczności fototerapii lub innej terapii ogólnej trudno zaliczyć do technologii opcjonalnej, mając na uwadze, iż dostępne opcje niosą ze sobą ryzyko wielu poważnych działań niepożądanych, a wskazania rejestracyjne często nie pozwalają lub ograniczają ich stosowanie w przedmiotowej populacji. (...)”</p>	<p>Wybór częściowo zasadny w odniesieniu do subpopulacji pacjentów w wieku od 6 r. ż. i PASI&gt;18, tj. dla wyboru etanerceptu. W odniesieniu do pozostałych – patrz komentarz poniżej.</p>

Zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego do terapii adalimumabem lub etanerceptem kwalifikowani mają być art. pacjenci pediatryczni, u których stwierdzono ściśle określony stopień zaawansowania choroby oraz u których w okresie poprzedzającym kwalifikację do programu nie uzyskano poprawy po leczeniu z zastosowaniem co najmniej jednej klasycznej terapii ogólnej lub u których występują przeciwwskazania do ich stosowania, lub u których wystąpiły działania niepożądane po ich stosowaniu uniemożliwiające kontynuowanie terapii. Przedmiotowy program jako klasyczne terapie ogólne wymienia: metotreksat, cyklosporynę, fototerapię u dzieci do 14 roku życia oraz PUVA u dzieci po 14 roku życia podawane w konkretnych dawkach i przez konkretny czas. Zatem wykorzystanie jednej z w/w terapii zakończone niepowodzeniem/brakiem poprawy lub brak możliwości zastosowania w/w terapii ze względu na przeciwwskazania lub działania niepożądane powoduje, że pacjent może zostać zakwalifikowany do terapii adalimumabem lub etanerceptem. Oznacza to także, że nadal, obok adalimumabu i etanerceptu, opcjami terapeutycznymi dla dziecka chorego na łuszczycę plackowatą pozostają te terapie klasyczne, które wcześniej nie były u niego stosowane lub rozważane – art. w przypadku zastosowania metotreksatu i zaobserwowaniu u pacjenta działań niepożądanych z nim związanych możliwe do zastosowania mogą być nie tylko adalimumab lub etanercept, ale też cyklosporyna, fototerapia u dzieci do 14 roku życia oraz PUVA u dzieci po 14 roku życia.

Zatem wnioskodawca, w odniesieniu do subpopulacji w wieku od 6 roku życia i PASI>18, uwzględniając jedynie etanercept jako komparator dla adalimumabu, pominął inne, czyli w/w, terapie, które mogłyby być również komparatorami dla wnioskowanej technologii. Argumentując swój wybór wskazał na fakt występowania wielu efektów ubocznych, w tym ciężkich działań niepożądanych, po zastosowaniu metotreksatu, cyklosporyny, fototerapii czy PUVA oraz ograniczenia w ich stosowaniu w przedmiotowej populacji ze względu na wskazania rejestracyjne. Zauważyć jednak należy, że kryteria kwalifikacji do przedmiotowego programu są jasno określone i należy je spełnić, aby pacjent mógł przyjąć terapię biologiczną, tzn. musi być wcześniej u niego zastosowana lub rozważana przynajmniej jedna z w/w terapii bez względu na to, jakie może nieść ze sobą ryzyko działań niepożądanych. Jest to zresztą zgodne z zapisami polskich wytycznych klinicznych dotyczących leczenia dzieci cierpiących na łuszczycę plackowatą, zgodnie z którymi ogólną terapię biologiczną należy wdrożyć po wcześniejszym stosowaniu lub rozważaniu ogólnych terapii klasycznych (patrz rozdział 3.4.1.) Jednocześnie, powołując się na profil bezpieczeństwa klasycznych terapii ogólnych wnioskodawca nie podjął zagadnienia bezpieczeństwa terapii biologicznych, które zgodnie z obecną wiedzą na ich temat, również obciążone są dużym ryzykiem efektów ubocznych, w tym, ze względu na mechanizm działania, rozwoju art. chorób na tle infekcyjnych czy nowotworowym. (ChPL Humira, ChPL Enbrel) Warto również zauważyć, że doświadczenie w stosowaniu adalimumabu u dzieci chorych na łuszczycę plackowatą jest niewielkie ze względu na niedawną rejestrację tej substancji w tym wskazaniu.

Co do ograniczeń wynikających ze wskazań rejestracyjnych zauważyć należy, że zarówno na czas składania wniosku refundacyjnego, jak i obecnie, jak przedstawiono w rozdziale 3.5., metotreksat i cyklosporyna mogą być refundowane w rozważanym wskazaniu – jeśli niezgodnie z ich ChPL, to zgodnie z zakresem wskazań

pozarejestacyjnych objętych refundacją, które brzmią: „choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL”. Z kolei fototerapia i PUVA, niebędące produktami leczniczymi, jak zauważono powyżej, mogą być refundowane w ramach JGP.

Z kolei w odniesieniu do subpopulacji pacjentów w wieku od 4 do 5 roku życia oraz w wieku od 6 roku życia i PASI w zakresie od 10 do 18 wnioskodawca w wyborze komparatora dla adalimumabu nie zastosował się do zapisów Rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych, zgodnie z którym powinien był porównać tą substancję do co najmniej jednej refundowanej technologii opcjonalnej, którą, analogicznie jak zostało to opisane powyżej, zgodnie z zapisami przedmiotowego programu lekowego może być przynajmniej jedna z wymienionych przez ten program klasycznych terapii ogólnych, a nie naturalny przebieg choroby rozumiany jako podanie placebo lub brak leczenia.

Podejście analityków Agencji jest zbieżne z zapisami wyszukanych wytycznych klinicznych oraz opinią eksperta, który wypowiedział się na prośbę AOTMiT w przedmiotowej sprawie (patrz rozdział 3.4.2.). Dodatkowo, ekspert ten wskazał na możliwość stosowania u dzieci z łuszczycą plackowatą acytretyny, która również refundowana może być w tym wskazaniu w sprzedaży aptecznej. (OMZ 26.08.2015, OMZ 25.02.2016)

Warto również zauważyć, że w badaniu klinicznym dla adalimumabu w leczeniu dzieci z łuszczycą plackowatą wyszukany w ramach przeglądu systematycznego jako komparator dla tej substancji wykorzystano metotreksat (patrz rozdział 4).

## 4. Ocena analizy klinicznej

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

### 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa adalimumabu (ADA) względem etanerceptu (ETA) oraz naturalnej historii choroby w leczeniu dzieci w wieku od 4. R.ż., z umiarkowaną lub ciężką postacią łuszczycy plackowatej, które spełniają kryteria zaawansowania w skali PASI >10, BSA >10% i CDLQI >10 oraz nie mogą przyjmować z powodu braku skuteczności, przeciwwskazań lub działań niepożądanych terapii ogólnych w postaci metotreksatu lub cyklosporyny, fototerapii lub PUVA zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy przedstawia tabela poniżej.

Tabela 11. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	<p>„Dzieci i młodzież w wieku od 4. R.ż., ze stwierdzoną łuszczycą plackowatą o ciężkim stopniu nasilenia, spełniający następujące kryteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PASI &gt;10,</li> <li>• BSA &gt;10%,</li> <li>• DLQI lub CDLQI &gt;10,</li> <li>• brak możliwości przyjmowania następujących terapii z powodu braku skuteczności, przeciwwskazań lub działań niepożądanych (zgodnie z zapisami uzgodnionego programu lekowego):</li> <li>• terapii ogólnych w postaci metotreksatu lub cyklosporyny,</li> <li>• fototerapii,</li> <li>• PUVA.</li> </ul> <p>Ze względu na ograniczoną ilość dowodów naukowych dotyczących efektywności klinicznej ADA w tak zdefiniowanej populacji do analizy klinicznej włączano również badania przeprowadzone w populacji zbliżonej, które spełniały choć jedno z powyższych kryteriów.”</p>	<p>„Z analizy wykluczone zostały doniesienia naukowe dotyczące stosowania analizowanych leków w innych jednostkach chorobowych, takich jak łuszczycowe lub reumatoidalne zapalenie stawów i młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów.”</p>	<p>Zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego do oceny jakości życia pacjenta wymagana jest skala CDLQI, a nie DLQI (która przeznaczona jest dla osób dorosłych). Ponadto, zgodnie z przedmiotowym programem, kwalifikowani do niego mogą być pacjenci, którzy <b>nie ukończyli 18 roku życia</b>, u których w okresie poprzedzającym kwalifikację do programu nie uzyskano poprawy po leczeniu z zastosowaniem <b>co najmniej jednej</b> metody klasycznej terapii ogólnej spośród niżej wymienionych lub u których występują przeciwwskazania do stosowania niżej wymienionych metod terapii ogólnej, lub u których wystąpiły działania niepożądane po stosowaniu niżej wymienionych metod terapii ogólnej, uniemożliwiające kontynuowanie terapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- leczenie metotreksatem w dawce co najmniej 15 mg/m<sup>2</sup>p.c./tydzień albo co najmniej 15 mg/tydzień, oceniane po trzech miesiącach,</li> <li>- leczenie cyklosporyną w dawce od 3 do 5 mg/kg m.c./dobę, oceniane po trzech miesiącach,</li> <li>- fototerapia (dotyczy dzieci do ukończenia 14 roku życia), oceniana po trzech miesiącach lub leczenie metodą PUVA (22soralenu+UVA) —w przypadku dzieci, które ukończyły 14 rok życia, oceniane po trzech miesiącach.</li> </ul>
Interwencja	<p>Adalimumab w dawce i w schemacie dawkowania jak w ChPL.</p> <p>„Ze względu na ograniczoną ilość dowodów naukowych dotyczących ADA w populacji pediatrycznej do analizy klinicznej włączano również badania, w których ocenianą interwencją podawano w schematach zbliżonych do rejestracyjnych, to jest w dawce 0,8 mg/kg m.c., co drugi tydzień.”</p>	-	-
Komparatory	<p>Etanercept w dawce i w schemacie dawkowania jak w ChPL, naturalny przebieg choroby rozumiany jako placebo lub brak leczenia.</p> <p>„W analizie uwzględniano również badania</p>	-	<p>Naturalny przebieg choroby rozumiany jako placebo byłby właściwym komparatorem dla adalimumabu w badaniu klinicznym ze względu na fakt, że placebo w badaniu klinicznym umożliwia zastosowanie zaślepienia oraz zbadanie efektu leczenia w grupie badanej. Z klinicznego punktu</p>

	oceniające interwencję lub komparator względem innych opcji w celu ewentualnego przeprowadzenia porównania pośredniego z dostosowaniem lub bez.”		widzenia nie wydaje się jednak możliwe, aby pacjent spełniający ze względu na nasilenie choroby kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego nie był niczym leczony. Wobec tego, jak wskazano również w rozdziale 3.6., niezasadny jest wybór naturalnego przebiegu choroby jako komparatora dla adalimumabu.
<b>Punkty końcowe</b>	<p><b>„Skuteczność kliniczna:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiedź PASI50/75/90/100,</li> <li>• nasilenie objawów choroby wyrażone w skali PGA,</li> <li>• jakość życia w skali DLQI lub CDLQI i SF-36</li> </ul> <p><b>Bezpieczeństwo:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• działania niepożądane ogółem,</li> <li>• ciężkie działania niepożądane,</li> <li>• działania niepożądane prowadzące do wycofania z badania,</li> <li>• działania niepożądane specjalnego zainteresowania (ciężkie infekcje, nowotwory, zdarzenia wątrobowe),</li> <li>• zgon.”</li> </ul>	-	Brak uwzględnienia skali BSA w zakresie punktów końcowych odnoszących się do skuteczności, która to skala i konkretny jej wskaźnik wymieniany jest w kryteriach kwalifikacji proponowanego programu lekowego. Ponadto, zgodnie z jego zapisami, do oceny jakości życia pacjenta wymagana jest skala CDLQI, a nie DLQI (która przeznaczona jest dla osób dorosłych). W odniesieniu do punktów końcowych z zakresu bezpieczeństwa zauważyć należy, że z zasady w badaniach klinicznych, które miały być wyszukiwane przez wnioskodawcę zgodnie z niniejszym schematem PICOS, raportowane są zdarzenia niepożądane.
<b>Typ badań</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• „randomizowane badania kliniczne z zaślepieniem lub bez zaślepienia,</li> <li>• kontynuacje badań randomizowanych.”</li> </ul>	-	-
<b>Inne kryteria</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• „badania opublikowane w języku angielskim, francuskim, niemieckim lub polskim,</li> <li>• badania przeprowadzone u ludzi.”</li> </ul>	-	-

#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia klinicznych badań pierwotnych, dokonano przeszukania art. w bazach Medline via PubMed, Embase oraz The Cochrane Central Register of Controlled Trials. Jako datę wyszukiwania podano 29.04.2015 oraz 18.08.2015 (jako wyszukiwanie weryfikacyjne) dla dowodów naukowych dla ADA i ETA oraz 8.03.2016 dla naturalnego przebiegu choroby.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł i sposobu ich łączenia. Zastrzeżenia budzić mogą zastosowane filtry własne nakierowane na wyszukanie badań klinicznych kontrolowanych, w czasie gdy wnioskodawca zadeklarował dodatkowo w schemacie PICOS, obok badań klinicznych kontrolowanych, wyszukiwanie badań będących przedłużeniem badań randomizowanych, które nie muszą być kliniczne ani kontrolowane (tj. mogą być obserwacyjne lub kliniczne jednoramienne). Podobnie, przeprowadzenie wyszukiwania tylko w bazie The Cochrane Central Register of Controlled Trials, a nie całej The Cochrane Library, mogło potencjalnie doprowadzić do pominięcia badań innych niż kontrolowane, zarówno klinicznych, jak i obserwacyjnych.

Analityk Agencji przeprowadził wyszukiwanie weryfikacyjne dla badań nad ADA i ETA w bazach Medline via PubMed dnia 19.02.2016, a także Embase oraz The Cochrane Collaboration dnia 25.02.2016, przy czym ze względu na ograniczenia czasowe przy dużej liczbie wyników w bazach Medline oraz Embase wprowadzono automatyczne filtry nakierowane na ludzi oraz badania kliniczne. W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

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

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono art. dwa pierwotne, kontrolowane, randomizowane, podwójnie zaślepienie, wielośrodowe badania kliniczne, o kilkietapowym przebiegu, spełniające kryteria schematu PICOS zadeklarowane przez wnioskodawcę, w tym jedno dotyczące wnioskowanej technologii. Było to rejestracyjne, trójramienne badanie Papp 2015 oceniające adalimumab w dwóch dawkach w porównaniu do metotreksatu, zaprojektowane w celu wykazania przewagi ADA (w dawce 0,8 mg/kg, ostatecznie zarejestrowanej) względem MTX w odniesieniu do prawdopodobieństwa uzyskania PASI75 oraz oceny PGA

0-1 w 16 tygodniu badania. Drugie wyszukane badanie – Paller 2008 – oceniało wskazany przez wnioskodawcę komparator dla ADA dla subpopulacji pacjentów w wieku 6 – 17 lat – etanercept w porównaniu do placebo. Badanie to zostało zaprojektowane w celu wykazania przewagi ETA nad PLC w odniesieniu do prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi PASI75 w 12 tygodniu leczenia. Podobnie jak badanie Papp 2015, również było badaniem rejestracyjnym.

Badanie Papp 2015 zostało opisane w postaci art. raportów EMA i na stronie internetowej [www.clinicaltrial.gov](http://www.clinicaltrial.gov) (na tej ostatniej zaprezentowano jedynie plan badania, bez wyników), które wykorzystano do opracowania niniejszej AWA. (AR Humira 1 i AR Humira 2, CT Humira) Wnioskodawca do analizy danych dla przedmiotowego badania dodatkowo włączył dwa abstrakty konferencyjne, które jednak nie były analizowane przez analityków Agencji ze względu na dostępność bardziej wiarygodnych źródeł, opisanych powyżej.

Z kolei badanie Paller 2008 zostało opisane w postaci 6 publikacji pełnotekstowych oraz trzech raportów EMA i te wykorzystano w niniejszej AWA. (Paller 2008, Paller 2010a, Paller 2010b, Siegfried 2010, Landells 2010, Langley 2011, AR Enbrel 1, AR Enbrel 2, AR Enbrel 3). Podobnie, jak w przypadku badania Papp 2015, wnioskodawca do analizy badania nad etanerceptem włączył jeden abstrakt konferencyjny, który z powodów analogicznych jak podane powyżej również nie był poddany analizie przez analityków Agencji.

Dodatkowo, stosowanie etanerceptu w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej u dzieci było przedmiotem oceny Agencji w 2013 roku, wobec czego treść analizy weryfikacyjnej na ten temat również została wykorzystana jako źródło w niniejszej AWA. (AWA Enbrel) Z tego też powodu, a także ze względu na fakt, że w/w technologia jest już objęta refundacją, informacje na jej temat zostały podane poniżej dość skrótowo.

Dodatkowo, w celu oceny naturalnego przebiegu choroby rozumianego jako podanie placebo lub brak leczenia wnioskodawca do swojej analizy włączył pierwotne, kontrolowane, randomizowane, podwójnie zaślepione, wielośrodkowe badania kliniczne o dwuetapowym przebiegu – CADMUS – oceniające ustekinumab w dwóch dawkach (standardowa oraz połowę mniejsza od standardowej) w porównaniu do placebo u pacjentów w wieku 12 – 18 lat. Badanie to zostało zaprojektowane w celu wykazania przewagi UST nad PLC w odniesieniu do prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi PGA 0-1 w 12 tygodniu leczenia.

Do pełnej oceny naturalnego przebiegu choroby rozumianego jako podanie placebo lub brak leczenia wnioskodawca wykorzystał zatem dwa badania kliniczne – Paller 2008 oraz CADMUS, z których w tym celu pobrał dane dla ramion PLC i poddał je metaanalizie. Tak opracowane stanowiły w AK wnioskodawcy porównanie dla efektywności ADA w odniesieniu do subpopulacji pacjentów w wieku 4 – 5 lat. Jakkolwiek, zauważyć należy, że wbrew twierdzeniom wnioskodawcy, w ramionach PLC badań Paller 2008 oraz CADMUS mogło być stosowane leczenie – w postaci miejscowych kortykosteroidów, zatem nie można pacjentów włączonych do tych ramion uznać za całkowicie pozbawionych leczenia. Leczenie to nie spełnia jednak wymogów dla komparatora dla ADA, którym może być przynajmniej jedna z klasycznych terapii ogólnych wymienionych przez zapisy proponowanego programu lekowego (patrz – rozdział 3.6.) W związku z tym w niniejszej AWA wyniki porównania ADA vs ramiona PLC badań Paller 2008 oraz CADMUS nie zostały poddane analizie ani zaprezentowane, podobnie jak całe badanie CADMUS.

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

Tabela 12. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy – badania Papp 2015 oraz Paller 2008

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<b>Adalimumab</b>			
<b>Papp 2015</b> Publikacje: AR Humira 1, AR Humira 2  <u>Źródło finansowania:</u> AbbVie	Randomizowane, podwójnie zaślepione, wielośrodkowe (n=38), międzynarodowe (Kanada UE, Chile, Meksyk, Szwajcaria, Turcja), trzyramienne badanie kliniczne typu <i>superiority</i> prowadzone w celu oceny efektywności klinicznej ADA w dawce 0,8 mg/kg vs MTX, trwające 16 tygodni  <u>Interwencje:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ADA w dawce 0,4 mg/kg (maks. 20 mg), EOW, s.c.</li> <li>• ADA w dawce 0,8 mg/kg (maks. 40 mg), EOW, s.c.</li> </ul>	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- dzieci i młodzież w wieku od 4 do 17 r.ż.</li> <li>- brak odpowiedzi na terapię miejscową</li> <li>- pacjent potrzebuje terapii systemowej do kontroli choroby i spełnia jedno z poniższych:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- PGA ≥ 4</li> <li>- BSA &gt; 20 %</li> <li>- bardzo grube zmiany z BSA &gt; 10 %</li> <li>- PASI &gt; 20</li> <li>- PASI &gt; 10 i przynajmniej jedno z poniższych:                   <ol style="list-style-type: none"> <li>i. aktywne ŁŻS nieodpowiadające na NLPZ</li> <li>ii. klinicznie istotne objęcie twarzy</li> </ol> </li> </ul> </li> </ul>	<u>Pierwszorzędowe:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- PASI 75 po 16 tyg.</li> <li>- sPGA 0-1 po 16 tyg.</li> </ul> <u>Pozostałe (wybrane):</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- PASI 90 i PASI 100 po 16 tyg.</li> <li>- jakość życia mierzona przy użyciu skali CDLQI oraz PedsQL po 16</li> </ul>



	<ul style="list-style-type: none"> <li>• MTX w dawce 0,1 mg/kg w tyg. 0 (maks. 7,5 mg/kg), a następnie do 0,4 mg/kg (maks. 25 mg/tydzień), OW, p.o.</li> </ul> <p>W/w była I fazą badania, po jej ukończeniu pacjenci wchodzili w kolejne:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- faza II: odpowiadający w fazie I pacjenci (tj. pacjenci, którzy uzyskali PASI 75 i PGA 0-1 w 16 tyg.) byli wyłączani z aktywnego leczenia i monitorowani w kontekście utraty kontroli choroby, czyli pogorszenia PGA o min. 2 stopnie w porównaniu z tygodniem 16 badania – czas trwania: 36 tygodni,</li> <li>- faza III: pacjenci z fazy II, którzy doświadczyli utraty kontroli choroby, poddani zostali ponownemu leczeniu ADA w dawce pierwotnie im przypisanej w I fazie badania lub, jeśli pierwotnie przypisani byli do grupy MTX – ADA w dawce 0,8 mg/kg, czas trwania – 16 tygodni,</li> <li>- faza IV: długoterminowa kontynuacja, pacjenci z faz I, II i III przyjmowali ADA w dawce 0,4 mg/kg lub 0,8 mg/kg lub byli obserwowani bez leczenia (jeśli choroba pozostała pod kontrolą w fazie II), czas trwania – 52 tygodnie.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>iii. klinicznie istotne objęcie genitaliów</li> <li>iv. klinicznie istotne objęcie ręki i/lub nogi</li> <li>v. CDLQI &gt; 10</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>- jeśli pacjent jest w wieku <math>\geq</math> 12 lat, musi nie odpowiadać, mieć nietolerancję, mieć przeciwskazania lub nie być odpowiednim kandydatem do fototerapii</li> <li>- kliniczna diagnoza łuszczycy od co najmniej 6 miesięcy określoną przez analizę historii medycznej pacjenta i potwierdzenie rozpoznania za pomocą badania fizykalnego przez badacza</li> <li>- stabilna łuszczycza plackowata przez co najmniej 2 miesiące przed rozpoczęciem badania</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wcześniejsze leczenie biologiczne inne niż ETA</li> <li>- leczenie ETA w ciągu 4 tygodni poprzedzających rozpoczęcie badania</li> <li>- leczenie MTX w ciągu ostatniego roku lub leczenie MTX w jakimkolwiek czasie, kiedy pacjent nie odpowiadał lub nie tolerował MTX</li> <li>- przeciwskazanie do leczenia MTX podczas badania</li> <li>- erytrodermalna łuszczycza, ogólna lub zlokalizowana łuszczycza krostkowa, spowodowana lub zaostrzana przez leki łuszczycza lub nowe wystąpienie łuszczycy kroplistej</li> <li>- infekcja wymagająca leczenia dożylnego w ciągu 30 dni lub doustnego w ciągu 14 dni poprzedzających rozpoczęcie badania</li> <li>- leczenie łuszczycy preparatami miejscowymi, takimi jak kortykosteroidy, analogi witaminy D lub retinoidy w ciągu 7 dni poprzedzających wizytę rozpoczynającą badanie</li> <li>- leczenie łuszczycy fototerapią UVB, nadmierna ekspozycja na słońce lub korzystanie z solarium w ciągu 7 dni poprzedzających rozpoczęcie badania</li> <li>- leczenie łuszczycy fototerapią PUVA, niebiologicznymi lekami systemowymi lub systemowymi znanymi z rozwijania lub polepszania łuszczycy w ciągu 14 dni poprzedzających rozpoczęcie badania</li> </ul> <p><u>Liczebność grup:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- do I fazy badania zrandomizowano łącznie 114 pacjentów,</li> <li>- liczebność grup w poszczególnych fazach na ich początku:</li> </ul> <table border="1" data-bbox="786 1435 1187 1641"> <thead> <tr> <th>Faza</th> <th>ADA 0,4 mg/kg</th> <th>ADA 0,8 mg/kg</th> <th>MTX</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>I</td> <td>39</td> <td>38</td> <td>37</td> </tr> <tr> <td>II</td> <td colspan="3">54</td> </tr> <tr> <td>III</td> <td colspan="2">38</td> <td>x</td> </tr> <tr> <td>IV</td> <td colspan="2">108</td> <td>x</td> </tr> </tbody> </table> <p>Ostatecznie całe badanie ukończyło 90 pacjentów, 24 zostało utraconych (szczegóły – patrz opis poniżej)</p>	Faza	ADA 0,4 mg/kg	ADA 0,8 mg/kg	MTX	I	39	38	37	II	54			III	38		x	IV	108		x	<p>tyg.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- sPGA 0-1 (faza III)</li> <li>- czas do utraty kontroli choroby (faza II)</li> </ul> <p><u>Analiza:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ITT w analizie skuteczności</li> <li>- w analizie bezpieczeństwa – wszyscy pacjenci, którzy przyjęli min. 1 dawkę leku</li> </ul>
Faza	ADA 0,4 mg/kg	ADA 0,8 mg/kg	MTX																				
I	39	38	37																				
II	54																						
III	38		x																				
IV	108		x																				
<b>Etanercept</b>																							

<p><b>Paller 2008</b></p> <p>Publikacje: Paller 2008, Paller 2010a, Paller 2010b, Siegfried 2010, Langley 2011, raporty: AR Enbrel 1, AR Enbrel 2, AR Enbrel 3, AWA Enbrel</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Amgen i Wyeth Pharmaceuticals</p>	<p>Randomizowane, podwójnie zaślepienie, wielośrodkowe (n=42), międzynarodowe (USA i Kanada), dwuramienne badanie kliniczne typu <i>superiority</i> prowadzone w celu oceny efektywności klinicznej ETA vs PLC, trwające 12 tygodni</p> <p><u>Interwencje:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ETA w dawce 0,8mg/kg m.c. (maks. 50 mg) OW, s.c.</li> <li>PLC w schemacie identycznym jak substancja aktywna</li> </ul> <p>W czasie trwania tej fazy badania pacjenci mogli wyjść z grupy PLC i otrzymywać ETA w schemacie open-label do 12 tygodnia, jeśli w lub po 4 tygodniu ich PASI wzrosło o min. 50% w porównaniu do pomiaru wejściowego i o min. 4 punkty na jednej wizycie lub jeśli ich PASI wzrosło o min. 25% i o min. 4 punkty w czasie każdej z dwóch kolejnych wizyt. W/w była I fazą badania, po jej ukończeniu pacjenci wchodziłi w kolejne:</p> <p>- faza II: wszyscy pacjenci otrzymywali ETA w dawce 0,8mg/kg m.c. (maks. 50 mg) w schemacie open-label – czas trwania: 24 tygodnie.</p> <p>Pacjenci, którzy nie uzyskali PASI 50 po 24 tygodniach lub PASI 75 po 36 tygodniach mogli zakończyć badanie lub rozpocząć stosowanie miejscowych kortykosteroidów i kontynuować udział w tej fazie badania do tygodnia 48.</p> <p>- faza III: pacjenci, którzy mieli odpowiedź na leczenie PASI 50 w 24 tygodniu badania lub PASI 75 w 36 tygodniu badania byli powtórnie poddani randomizacji do grupy ETA w dawce 0,8mg/kg m.c. (maks. 50 mg) lub PLC – czas trwania: 12 tygodni. Pacjenci, którzy utracili PASI 75 otrzymywali ETA w schemacie open-label do 48 tygodnia</p> <p>- faza IV: pacjenci, którzy uzyskali min. PASI 50 w lub po 12 tygodniu badania i nie mieli SAE lub AE uznanych za związane z leczeniem ETA, otrzymywali ETA w dawce 0,8mg/kg OW s.c. (maks. 50 mg) w schemacie open-label – czas trwania 264 tygodnie (lub do kwartalnej wizyty pacjenta po ukończeniu 18 roku życia, cokolwiek wystąpi później). Pacjenci, którzy uzyskali PGA 0-1 mogli zakończyć stosowanie ETA w lub po 96 tygodniu, a następnie wrócić do tego leczenia.</p> <p><u>Pacjenci mogli stosować miejscowo działające glikokortykosteroidy o niskiej lub średniej mocy na skórę głowy, pach i pachwin.</u></p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- dzieci i młodzież w wieku od 4 do 17 r.ż.</li> <li>- stabilna łuszczyca zwykła (plackowata) o stopniu nasilenia od umiarkowanego do ciężkiego zdefiniowana za pomocą następujących kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> <li>- skala PASI <math>\geq</math> 12,</li> <li>- sPGA <math>\geq</math> 3 pkt,</li> <li>- BSA <math>\geq</math> 10,</li> </ul> </li> <li>- pacjenci, u których łuszczyca w przeszłości trwała co najmniej 6 miesięcy oraz którzy byli lub są aktualnie leczeni z wykorzystaniem fototerapii lub terapii systemowej (tj. metotreksat, cyklosporyna lub retinoidy) lub pacjenci, u których, w opinii badacza, choroba nie była odpowiednio kontrolowana po zastosowanej terapii miejscowej.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ciąża lub okres karmienia piersią,</li> <li>- łuszczyca kropelkowata, krostkowa, erytrodermiczna lub inne choroby skóry zakłócające ocenę efektywności klinicznej,</li> <li>- wcześniejsze leczenie za pomocą leków z grupy anty-TNF,</li> <li>- terapia z użyciem psoralenu i UVA (terapia PUVA), terapia promieniami UVA i UVB, terapia systemowa łuszczyca, przyjmowanie doustnych lub pozajelitowych glikokortykosteroidów, przyjmowanie miejscowych glikokortykosteroidów, analogów witaminy A i D, cignoliny, inhibitorów kalcyneuryny podczas 14-dniowego okresu wymywania przed włączeniem do badania;</li> <li>- leczenie biologiczne podczas 30-dniowego okresu wymywania przed włączeniem do badania.</li> </ul> <p><u>Liczebność grup:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- do I fazy badania zrandomizowano łącznie 211 pacjentów,</li> <li>- liczebność grup w poszczególnych fazach na ich początku:</li> </ul> <table border="1" data-bbox="790 1265 1189 1444"> <thead> <tr> <th>Faza</th> <th>ETA</th> <th>PL</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>I</td> <td>106</td> <td>105</td> </tr> <tr> <td>II</td> <td>208</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>III</td> <td>98</td> <td>96</td> </tr> <tr> <td>IV</td> <td>182</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>Na podstawie dostępnych danych wiadomo, że badanie w fazie IV kontynuuje 28 pacjentów do czasu ukończenia 18 roku życia.</p>	Faza	ETA	PL	I	106	105	II	208	-	III	98	96	IV	182	-	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- PASI 75 po 12 tyg.</li> </ul> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- PASI 50, PASI 90 oraz sPGA 0-1 po 12 tyg.,</li> <li>- jakość życia mierzona przy użyciu skali CDLQI oraz PedsQL;</li> <li>- ocena w skali The Stein Impact on Family Scale ;</li> <li>- ocena w skali Harter Self-Perception Profile for Children;</li> <li>- bezpieczeństwo</li> </ul> <p><u>Analiza:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ITT w I fazie badania,</li> <li>• mITT:</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>- w II fazie badania – wszyscy pacjenci włączeni do tej fazy</li> <li>- w III fazie badania – wszyscy pacjenci, którzy przyjęli min. 1 dawkę leku</li> <li>- w analizie bezpieczeństwa – wszyscy pacjenci, którzy przyjęli min. 1 dawkę leku</li> </ul> <p>Przeprowadzono stratyfikację ze względu na wiek pacjenta w chwili randomizacji do badania (4 – 11 lat, 12 – 17 lat)</p>
Faza	ETA	PL																
I	106	105																
II	208	-																
III	98	96																
IV	182	-																

### ADA vs MTX – badanie Papp 2015

Charakterystyka demograficzna pacjentów ostatecznie włączonych do badania nie podaje ani nie pozwala na wyliczenie mediany wieku. Wiadomo, że ostatecznie nie został włączony żaden 4-letni pacjent i do badania tego weszło tylko: 2 pacjentów w wieku 5 lat i 4 pacjentów w wieku 6 lat i to do grupy ADA 0,4 mg/kg, 6 pacjentów w wieku 7 lat po 2 do każdego ramienia badania oraz 5 pacjentów w wieku 8 lat – po 1 do grupy MTX i ADA 0,4 mg/kg i 3 do grupy ADA 0,8 mg/kg. Brak jest dalszych szczegółowych danych o liczebności konkretnych grup

wiekowych w ramach badania, wiadomo jedynie, że pacjentów w wieku 9 – 17 lat było 30 w grupie ADA 0,4 mg/kg, 33 w grupie ADA 0,8 mg/kg i 34 w grupie MTX. Ponad 87% pacjentów w każdej z grup była rasy białej.

W odniesieniu do cech klinicznych źródła podają, że diagnoza łuszczycy plackowatej postawiona była u zakwalifikowanych pacjentów średnio na 5 lat przed włączeniem do badania. Można przy tym zauważyć, że w zakresie pewnych parametrów grupy ADA były mniej obciążone chorobą niż grupa MTX – mowa tu o medianie PASI: grupa ADA 0,4 mg/kg – 15,6 (zakres: 6,1 – 29,4), grupa ADA 0,8 mg/kg – **15,3** (10,2 – 50,4), grupa MTX – **17,5** (5,0 – 51,4) oraz medianie CDLQI: grupa ADA 0,4 mg/kg – 10,5 (0 – 27), grupa ADA 0,8 mg/kg – **10,0** (1 – 23), grupa MTX – **12** (1 – 23), a w zakresie innych na odwrót – mediana PedsQL wynosiła bowiem w grupie ADA 0,4 mg/kg – 75,0 (5,4 – 100,0), w grupie ADA 0,8 mg/kg – **72,3** (41,3 – 93,5), a w grupie MTX **84,8** (38,0 – 98,9). Nieco więcej osób w grupie MTX w porównaniu do grup ADA miało PGA w zakresie od umiarkowanego do znacznego nasilenia (ok. 97% w grupie MTX, ok. 85% w grupie ADA 0,4 mg/kg, ok. 89% w grupie ADA 0,8 mg/kg), jakkolwiek w grupie MTX nie było żadnego pacjenta z ciężką postacią choroby wg tej skali, natomiast w grupie ADA 0,4 mg/kg takich osób było 2, a w grupie ADA 0,8 mg/kg – 1.

Ponadto, wszyscy pacjenci uczestniczący w badaniu wcześniej stosowali terapię miejscową w postaci analogów witaminy D lub kortykosteroidów lub antralin. W odniesieniu do terapii systemowych – po ok. 10% w grupach ADA i ok. 8% pacjentów w grupie MTX wcześniej przyjmowało ETA, a ok. 28% w grupie ADA 0,4 mg/kg oraz ok. **37%** w grupie ADA 0,8 mg/kg i ok. **24%** w grupie MTX – niebiologiczne terapie systemowe w postaci acytretyny, cyklosporyny i metotreksatu (przy czym ten ostatni stosowany był u pojedynczych pacjentów). Sumarycznie, ok. 36% w grupie ADA 0,4 mg/kg oraz ok. **45%** w grupie ADA 0,8 mg/kg i **27%** pacjentów w grupie MTX przed włączeniem do badania stosowało ETA lub niebiologiczne terapie systemowe określone j.w. Ponadto, ok. 67% w grupie ADA 0,4 mg/kg oraz **50%** w grupie ADA 0,8 mg/kg i ok. **57%** pacjentów w grupie MTX – różnego rodzaju fototerapie.

Na podstawie powyższego można zaobserwować dość nierówny rozkład cech klinicznych między grupami badania. Jakkolwiek, analizując powyższe, a w konsekwencji uzyskane wyniki badania, na uwagę należy mieć niewielką liczebność jego populacji.

Utrata pacjentów z badania nie była równa między grupami – takich pacjentów było 13 z grupy ADA 0,4 mg/kg, 8 z grupy ADA 0,8 mg/kg i tylko 3 z grupy MTX, czego głównym powodem był brak skuteczności (9 pacjentów z grupy ADA 0,4 mg/kg, 3 z grupy ADA 0,8 mg/kg i 1 z grupy MTX). 2 pacjentów zrezygnowało z badania z powodu zdarzeń niepożądanych (1 z grupy ADA 0,4 mg/kg – pogorszenie łuszczycy w fazie III i 1 z grupy MTX, który jednak przez pomyłkę otrzymywał ADA w dawce 0,8 mg/kg – ostra pokrzywka w fazie IV).

#### **ETA vs PLC – badanie Paller 2008**

Charakterystyka pacjentów ostatecznie włączonych do badania wskazuje na równy rozkład cech demograficznych między jego grupami. Mediana wieku w grupie ETA wynosiła 14,0 lat (zakres: 4,0 – 17,0), w grupie PLC – 13,0 lat (4,0 – 17,0), w grupie ETA i PLC po 36% pacjentów było w wieku 4 – 11 lat, resztę stanowiły osoby w wieku 12 – 17 lat, a powyżej 70% pacjentów w każdej z grup była rasy białej.

W odniesieniu do cech klinicznych w większości były również równomiernie rozłożone między grupami – mowa tu o medianie procentowej powierzchni ciała zajętej przez chorobę: grupa ETA – 21 (zakres 10,0 – 90,0), grupa PLC – 20,0 (10,0, 95,0), mediana PASI: grupa ETA – 16,7 (12,0 – 51,6), grupa PLC – 16,4 (12,0 – 56,7), po 99% pacjentów w obu grupach cierpiało na łuszczycę umiarkowaną lub ciężką (w ocenie ogólnej badacza  $\geq 3$  w skali od 0 do 5, gdzie 0 oznacza brak zmian, a 5 – ciężką postać choroby), w grupie ETA 55% osób wcześniej przyjmowała terapię systemową lub fototerapię, w grupie PLC – 59%. Pewne różnice między grupami można zauważyć natomiast w dwóch cechach – mediana czasu trwania łuszczycy w grupie ETA wynosiła 6,8 (0,3 – 17,9), natomiast w grupie PLC była mniejsza o rok (5,8, zakres: 0,3 – 15,8), a odsetek pacjentów dodatkowo cierpiących na łuszczycowe zapalenie stawów w grupie ETA wynosił 5%, w czasie gdy w grupie PLC – 13%.

Utrata pacjentów z badania była podobna w obu ramionach badania.

Szczegółowy opis wskazanych w powyższej tabeli badań znajduje się w rozdziale 19.2. AK wnioskodawcy.

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

##### **Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:**

„1. Wyniki porównawczej analizy skuteczności oparto głównie na danych z badań klinicznych o relatywnie krótkim okresie obserwacji (od 12 do 16 tygodni).

2. Włączone badania charakteryzowały się heterogenicznością w odniesieniu do kryteriów kwalifikacji pacjentów, a także porównywały oceniane interwencje względem różnych komparatorów (ADA vs MTX, ETA vs PLC (...)), co uniemożliwiło przeprowadzenie porównania pośredniego z dostosowaniem.

3. Z uwagi na brak badań bezpośrednio porównujących ADA z ETA (...) oraz brak badań pozwalających na porównanie ADA z ETA względem tego samego komparatora analiza porównawcza oparta została o wyniki porównania pośredniego przeprowadzonego metodą jakościową bez dostosowania, które może być obciążone błędem systematycznym.

4. Wnioskowanie oparto na pojedynczych badaniach, o stosunkowo niewielkiej wielkości próby. Badania dotyczące ADA oraz ETA miały wprawdzie odpowiednią moc statystyczną (moc testu:  $\geq 90\%$ ), aby wykazać różnicę pomiędzy ocenianymi interwencjami w odniesieniu do I-rzędowego punktu końcowego: odsetek pacjentów osiągających PASI75, przy czym w przypadku II-rzędowych punktów końcowych siła badań mogła być jednak zbyt niska, aby wskazać na istnienie faktycznych różnic. (...)

5. Długookresowa skuteczność oceniana była jedynie w badaniach stanowiących kontynuację badań RCT. Ze względu na znaczne różnice metodologiczne dane z tych prac nie pozwalają na porównanie interwencji. Ponadto, żadne z badań dla ADA nie pozwoliło na ocenę efektywności interwencji w 2-letnim horyzoncie czasowym.

6. Kryteria włączenia do badań dla ADA i ETA nie były spójne z kryteriami założonymi w niniejszej analizie, przy czym w badaniach średnie wartości dla parametrów charakteryzujące stopień nasilenia choroby (PASI, BSA i CDLQI) wskazują, iż większość chorych spełniała kryteria populacji docelowej w niniejszej analizie. Tym samym uznano włączenie badań do analizy klinicznej za uprawnione.

7. Badanie dotyczące ADA przedstawione zostało jedynie w postaci doniesień konferencyjnych, rejestrów badań klinicznych oraz raportów EMA, przy czym dane te uznano za kompletne i wiarygodne, a przez to wystarczające do przeprowadzenia niniejszej analizy klinicznej."

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

##### **Badanie Papp 2015**

1. 7 pacjentów w badaniu Papp 2015 miało stwierdzone odchylenie od protokołu badania w zakresie kryteriów włączenia i wyłączenia, 16 otrzymało niewłaściwy lek lub niewłaściwą dawkę leku, a 3 – leczenie dodatkowe, które było zabronione. Pacjenci ci byli jednak uwzględnieni w analizie (ITT).

2. Dość nierówny rozkład cech klinicznych wśród pacjentów włączonych do badania Papp 2015 – szczegóły patrz rozdział 4.1.3.1.

##### **Badanie Papp 2015 vs proponowany program lekowy**

3. Analizując charakterystykę badania Papp 2015, szczególnie w zakresie kryteriów włączenia i wyłączenia, a także charakterystykę kliniczną pacjentów ostatecznie włączonych do tego badania można zauważyć, że jego populacja nie spełnia całkowicie wymogów stawianych zapisami proponowanego dla ADA programu lekowego. Wymaga on bowiem, aby pacjenci do niego kwalifikowali nie wykazali poprawy po przynajmniej jednej z wymienionych przez program klasycznej terapii ogólnej, mieli przeciwwskazania do ich stosowania lub nie mogli ich przyjmować ze względu na ich profil bezpieczeństwa. Tymi wymienionymi terapiami był metotreksat, cyklosporyna, fototerapia u pacjentów do 14 roku życia lub PUVA u pacjentów po 14 roku życia, podane w konkretnych dawkach przez konkretny czas wskazany w przedmiotowym programie. Kryteria kwalifikacji do badania Papp 2015 nie wymagały jednak tego – wymagały „jedynie”, aby terapia miejscowa stosowana u kwalifikowanych pacjentów była nieskuteczna i aby pacjenci ci byli „dopiero” kandydatami do leczenia ogólnoustrojowego. Analizując dalej dostępne dane wskazać należy, że zgodnie z charakterystyką kliniczną pacjentów ostatecznie włączonych do tego badania, od 27% do 45% z nich, w zależności od grupy, przed rozpoczęciem terapii ADA stosowało terapie ogólne, w tym ETA, acyetrynę, cyklosporynę lub metotreksat, a od 50% do 67%, również w zależności od grupy – różnego rodzaju fototerapię. Z kolei niestosowanie tych terapii, oprócz MTX, w czasie trwania badania wynikało nie z braku ich skuteczności, przeciwwskazań lub kwestii bezpieczeństwa, ale z tego, że „wymycie” (ang. wash-out) pacjentów z wcześniej stosowanych leków lub innych terapii ogólnoustrojowych, w tym fototerapii i PUVA, konieczne było do oceny efektywności klinicznej ADA (tj. prowadziło to do usunięcia czynników zakłócających tą ocenę w postaci innych terapii). Na tej podstawie wywnioskować można, że pacjenci włączeni do badania Papp 2015 znajdowali się raczej na wcześniejszym etapie choroby niż pacjenci, którzy byłiby kwalifikowani do leczenia ADA w ramach przedmiotowego programu

lekowego – kwalifikowali się bardziej do 2, niż do 3, jak wymaga tego w/w program, linii leczenia. Populacja badania Papp 20015 byłaby bardziej zbieżna z populacją spełniającą kryteria kwalifikacji do w/w programu, gdyby w 100% była po wcześniejszym stosowaniu terapii ogólnych. Jakkolwiek, nie można jednoznacznie wykluczyć tego, że w badaniu Papp 2015 nie uczestniczyli, przynajmniej pojedynczy, pacjenci po niepowodzeniu terapii ogólnych (klasycznych lub ETA), lub tacy, którzy nie mogli ich stosować z powodu przeciwwskazań lub kwestii bezpieczeństwa – brak jest tak szczegółowych danych.

4. Proponowany program lekowy daje możliwość stosowania ADA przez 96 tygodni, w czasie gdy brak jest badań uzasadniających tak długie ciągłe stosowanie leku – patrz charakterystyka badania Papp 2015 oraz ChPL Humira.

5. Proponowany program lekowy umożliwia zakwalifikowanie do leczenia ADA pacjentów w wieku od 4 lat, w czasie gdy, jak wynika z charakterystyki demograficznej pacjentów włączonych do badania Papp 2015, pomimo kryteriów kwalifikacji mówiących o wieku od 4 lat, ostatecznie nie został do niego włączony żaden 4-letni pacjent. Ponadto, do badania tego weszło tylko: 2 pacjentów w wieku 5 lat i 4 pacjentów w wieku 6 lat i to do grupy ADA 0,4 mg/kg (niezarejestrowanej ostatecznie dawki ADA), 6 pacjentów w wieku 7 lat po 2 do każdego ramienia badania oraz 5 pacjentów w wieku 8 lat – po 1 do grupy MTX i ADA 0,4 mg/kg i 3 do grupy ADA 0,8 mg/kg. Brak jest dalszych szczegółowych danych o liczebności konkretnych grup wiekowych w ramach badania, wiadomo jedynie, że pacjentów w wieku 9 – 17 lat było 34 w grupie MTX, 30 w grupie ADA 0,4 mg/kg i 33 w grupie ADA 0,8 mg/kg. Zatem brak jest doświadczeń w stosowaniu ADA wśród 4-letnich pacjentów i jest ono niewielkie w odniesieniu do pacjentów w wieku 5 – 8 lat. (AR Humira 1) Zauważyć przy tym należy, że do badania Paller 2008, który również w kryteriach kwalifikacji, w odniesieniu do wieku, wskazywał na min. 4 lata pacjenta, ostatecznie włączono: w wieku 4 lat – 2 pacjentów do grupy PLC i 3 pacjentów do grupy ETA, w wieku 5 lat – 3 pacjentów do grupy PLC i 1 do grupy ETA, w wieku 6 lat – 1 pacjenta do grupy PLC i 2 do grupy ETA, w wieku 7 lat – 2 pacjentów do grupy PLC i 5 do grupy ETA, 8 lat – 9 pacjentów do grupy PLC i 6 do grupy ETA. (AR Enbrel 1)

6. Proponowany program lekowy umożliwia zakwalifikowanie do leczenia ADA pacjentów z PASI na poziomie przynajmniej 10, w czasie gdy w badaniu Papp 2015 mediana PASI u pacjentów w grupie ADA 0,8 mg/kg wynosiła 15,3 (zakres 10,2 – 50,4). Zauważyć należy przy tym, że w/w program dla ETA wymaga od pacjentów PASI na poziomie przynajmniej 18, w czasie gdy w badaniu Paller 2008 mediana PASI w grupie ETA wynosiła 16,7 (zakres 12,0 – 51,6).

7. Proponowany program lekowy wskazuje, że „terapię i udział pacjenta w programie należy przerwać w przypadku nieuzyskania adekwatnej odpowiedzi na leczenie po 16 i 28 tygodniach od podania pierwszej dawki adalimumabu. (...)” Zauważyć należy, że o ile tydzień 16 w ocenie skuteczności leczenia ADA jest słuszny jako punkt czasowy, ponieważ do tego czasu oceniano efektywność kliniczną tej substancji w ramach I fazy badania Papp 2015 (randomizowanej, podwójnie zaślepionej), o tyle nie jest jasne, z jakiego powodu pojawia się tydzień 28 – w takim punkcie czasowym nie była oceniana efektywność kliniczna tej substancji podawanej w sposób ciągły w badaniu Papp 2015 u osób odpowiadających na leczenie (szczegóły – patrz rozdział 4.1.3.1.).

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

##### **Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy**

Wnioskodawca nie wskazał na ograniczenia swojej analizy.

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

Analitycy Agencji nie zidentyfikowali istotniejszych błędów w ekstrakcji czy szacowaniach analizy wnioskodawcy. Własne szacowania weryfikacyjne przeprowadzili w opracowanym w Agencji kalkulatorze zwalidowanym w oparciu o RevMan 5 i te zostały przedstawione poniżej. W odniesieniu do syntezy wyników dla ramion PLC badań Paller 2008 oraz CADMUS, nie zostały one poddane weryfikacji ze względu na opisanych powyżej (patrz rozdział 4.1.3.).

## 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

### 4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności i jakości życia

W ramach wyszukanych badań nad adalimumabem, a także etanerceptem, w leczeniu łuszczycy plackowatej u dzieci nie badano wpływu tych interwencji na przeżycie. Badano natomiast ich wpływ na wykładniki poprawy stanu zdrowia pacjentów wykorzystywane w proponowanym dla adalimumabu programie lekowym, tj. m.in. PASI 75, a także na ocenianą w przedmiotowym programie jakość życia, m.in. w skali CDLQI.

#### ADA vs MTX – badanie Papp 2015

Poniżej przedstawiono wyniki dla grupy ADA w dawce 0,8 mg/kg – ostatecznie zarejestrowanej w leczeniu łuszczycy plackowatej u dzieci.

#### I faza badania

Wyniki analizy skuteczności dla I fazy badania – ADA vs MTX – przedstawia tabela poniżej.

Tabela 13. Wyniki analizy skuteczności I fazy badania – ADA vs MTX – wyniki dla 16-tygodniowego okresu obserwacji – badanie Papp 2015

Punkt końcowy	n/N (%)		RR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	p (RD)
	ADA	MTX				
<b>Pierwszorzędowy PK</b>						
<b>PASI 75</b>	22/38 (58)	12/37 (32)	<b>1,79 (1,04; 3,06)</b>	<b>0,25 (0,04; 0,47)</b>	<b>4 (3;28)</b>	<b>0,022</b>
<b>PGA 0-1</b>	23/38 (61)	15/37 (41)	1,49 (0,94; 2,38)	0,2 (-0,02;0,42)		0,077
<b>Drugorzędowe PK</b>						
<b>PASI 90</b>	11/38 (29)	8/37 (22)	1,34 (0,61; 2,95)	0,07 (-0,12; 0,27)		0,464
<b>PASI 100</b>	7/38 (18)	1/37 (3)	6,82 (0,88; 52,72)	<b>0,16 (0,02; 0,29)</b>	<b>7 (4; 43)</b>	<b>0,021</b>

Na podstawie wyników badania Papp 2015 można stwierdzić, że po 16 tygodniach jego trwania adalimumab w porównaniu do metotreksatu u istotnie statystycznie większego odsetka pacjentów prowadził do osiągnięcia PASI 75 (pierwszorzędowy punkt końcowy), a także PASI 100, przy czym w odniesieniu do tego drugiego, tylko w przeliczeniach RD. Nie uzyskano istotności statystycznej w odniesieniu do pomiarów PGA 0-1 (drugi, po PASI 75, pierwszorzędowy punkt końcowy) oraz PASI 90.

Wyniki analizy jakości życia ADA vs MTX przedstawia tabela poniżej.

Tabela 14. Wyniki analizy jakości życia I fazy badania – ADA vs MTX – wyniki dla 16-tygodniowego okresu obserwacji – badanie Papp 2015

Punkt końcowy	ADA		MTX		ADA vs MTX	p
	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD (95% CI)	
<b>Zmiana CDLQI</b>	38	-6,6 (6,22)	36	-5 (7,11)	-1,60 (-4,64; 1,44)	0,302
<b>Zmiana PedsQL</b>	38	10,8 (15,38)	37	1,9 (10,41)	<b>8,90 (2,94; 14,86)</b>	<b>0,003</b>

Na podstawie wyników badania Papp 2015 można stwierdzić, że po 16 tygodniach jego trwania adalimumab w porównaniu do metotreksatu prowadził do istotnie statystycznie lepszej poprawy jakości życia w skali PedsQL. Istotności takiej nie uzyskano w odniesieniu do pomiarów z zastosowaniem skali CDLQI.

#### II faza badania

W grupie ADA u większego odsetka osób doszło do utraty kontroli choroby niż w grupie MTX (ok. 86% vs ok. 69%), przy tym czas do utraty tej kontroli był krótszy w grupie ADA niż w grupie MTX – mediana: 118 dni vs 184 dni i przewaga ta nie była istotna statystycznie (HR=1,58, 95% CI: 0,70; 3,54, p=0,262).

Żaden pacjent nie doświadczył w czasie trwania tej fazy badania utraty kontroli choroby rozumianej jako reakcja z odbicia, czyli PASI na poziomie min. 125 w porównaniu do PASI wejściowego w ciągu 90 dni od odstawienia leczenia.

III faza badania

U pacjentów otrzymujących pierwotnie ADA uzyskano PASI 75 oraz PGA 0-1 u podobnego odsetka osób, jak w I fazie badania (78,9% – 15 na 19 pacjentów oraz 52,6% – 10 na 19 pacjentów, odpowiednio). Wśród pacjentów otrzymujących w czasie I fazy badania MTX, odpowiedź na ADA w postaci PASI 75 i PGA 0-1 była wyższa i pojawiła się szybciej niż odpowiedź na MTX w I fazie badania.

Ponadto, pacjenci zarówno pierwotnie przypisani do ADA, jak i MTX, wykazali poprawę w średnich wartościach CDLQI oraz PedsQL.

IV faza badania

Pacjenci pierwotnie zrandomizowani do grupy ADA 0,8 mg/kg, którzy osiągnęli odpowiednią kontrolę choroby w fazie I, stracili ją w fazie II i odzyskali w fazie III, utrzymali PASI 75 oraz PGA 0-1 przez 52 tygodni trwania fazy IV. Ponadto, PASI 50/75/90/100 były generalnie podobne lub wyższe w tygodniu 52 fazy IV od tych uzyskanych w tygodniu 16 fazy I.

Poprawa jakości życia w skali CDLQI uzyskana w 16 tygodniu fazy I była utrzymana w grupie ADA 0,8 mg/kg przez czas trwania fazy IV, a odsetek pacjentów z CDLQI na poziomie 0 w tygodniu 16 fazy I wzrósł w czasie trwania fazy IV. Pacjenci pierwotnie zrandomizowani do grupy MTX i leczeni ADA 0,8 mg/kg w fazie IV uzyskali ok. 5-krotny wzrost w średniej zmianie względem wartości wejściowych w skali PedsQL w tygodniu 52 fazy IV, w porównaniu do tygodnia 16 fazy I.

**ETA vs PLC – badanie Paller 2008**I faza badania

Wyniki analizy skuteczności dla I fazy badania – ETA vs PLC – przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 15. Wyniki analizy skuteczności I fazy badania – ETA vs PLC – wyniki dla 12-tygodniowego okresu obserwacji – badanie Paller 2008**

Punkt końcowy	n/N (%)		RB (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	P (RD)
	ETA	PL				
<b>Pierwszorzędowy PK</b>						
<b>PASI 75</b>	60/106 (57)	12/105 (11)	<b>4,95 (2,83; 8,65)</b>	<b>0,45 (0,34; 0,56)</b>	<b>3 (2; 3)</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>Drugorzędowe PK</b>						
<b>PASI 50</b>	79/106 (75)	24/105 (23)	<b>3,26 (2,26; 4,71)</b>	<b>0,52 (0,4; 0,63)</b>	<b>2 (2; 3)</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>PASI 90</b>	29/106 (27)	7/105 (7)	<b>4,10 (1,88; 8,95)</b>	<b>0,21 (0,11; 0,3)</b>	<b>5 (4; 10)</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>PGA 0-1</b>	56/106 (53)	14/105 (13)	<b>3,96 (2,36; 6,66)</b>	<b>0,39 (0,28; 0,51)</b>	<b>3 (2; 4)</b>	<b>&lt;0,001</b>

Na podstawie wyników badania Paller 2008 można stwierdzić, że po 12 tygodniach jego trwania etanercept w porównaniu do placebo u istotnie statystycznie większego odsetka pacjentów prowadził do osiągnięcia PASI 75 (pierwszorzędowy punkt końcowy), a także PASI 50, PASI 90 oraz PGA 0-1.

Wyniki analizy jakości życia ETA vs PLC przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 16. Wyniki analizy jakości życia I fazy badania – ETA vs PLC – wyniki dla 12-tygodniowego okresu obserwacji – badanie Paller 2008**

Punkt końcowy	ETA		PLC		ETA vs PLC	p
	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD (95% CI)	
<b>Zmiana CDLQI</b>	106	-5,4 (5,6)	105	-3,1 (5,1)	<b>-2,3 (-3,75; -0,85)</b>	<b>0,002</b>
<b>Zmiana PedsQL</b>	106	6,8 (17,6)	105	3,8 (10,1)	3,0 (-0,88; 6,88)	0,129

Na podstawie wyników badania Paller 2008 można stwierdzić, że po 12 tygodniach jego trwania etanercept w porównaniu do placebo prowadził do istotnie statystycznie lepszej poprawy jakości życia w skali CDLQI. Istotności takiej nie uzyskano w odniesieniu do pomiarów z zastosowaniem skali PedsQL.

Na podstawie wyników uzyskanych przy użyciu kwestionariusza *Stein Impact on Family Scale* oraz skali *Harter Self-Perception Profile for Children (SPP-C)* można stwierdzić, że liczba punktów uzyskanych w obu skalach utrzymywała się stałym poziomie w czasie 12-tygodniowego okresu obserwacji, a pomiędzy grupami ETA vs PL nie odnotowano istotnych statystycznie różnic.

II faza badania

Wyniki analizy skuteczności dla II fazy badania przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności II fazy badania – wyniki dla 24-tygodniowego okresu obserwacji – badanie Paller 2008**

Punkt końcowy	Okres obserwacji (licząc od początku fazy II)	Interwencja	N	n	%
PASI 50	12 tyg.	ETA-ETA	105	92	88%
		PL-ETA	103	80	78%
PASI 75		ETA-ETA	105	72	69%
		PL-ETA	103	64	62%
PASI 90		ETA-ETA	105	39	37%
		PL-ETA	103	37	36%
PASI 50	24 tyg.	ETA-ETA	105	91	87%
		PL-ETA	103	89	86%
PASI 75		ETA-ETA	105	71	68%
		PL-ETA	103	67	65%
PASI 90		ETA-ETA	105	43	41%
		PL-ETA	103	39	38%
PGA 0-1	12tyg.	ETA-ETA	105	60	57%
		PL-ETA	103	58	56%
	24 tyg.	ETA-ETA	105	56	53%
		PL-ETA	103	58	56%

Na podstawie wyników przedstawionych w powyższej tabeli można stwierdzić, iż odsetki pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie w postaci PASI 50, PASI 75, PASI 90 oraz PGA 0-1 były zazwyczaj zbliżone w obu grupach ETA→ETA oraz PLC→ETA.

W odniesieniu do oceny jakości życia na koniec okresu obserwacji w przedmiotowej fazie badania średnia poprawa w skali CDLQI była podobna między grupami – dla grupy ETA→ETA wyniosła 63%, a dla grupy PLC→ETA 59%.

### III faza badania

Wyniki analizy skuteczności dla III fazy badania przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 18. Wyniki analizy skuteczności III fazy badania – wyniki dla 12-tygodniowego okresu obserwacji – badanie Paller 2008**

Punkt końcowy	Interwencja	N	n	%
PASI 75	ETA	65	52	80
	PLC	68	34	50
PGA 0-1	ETA	65	38	58
	PLC	68	27	40

W odniesieniu do 28 pacjentów, którzy w III fazie badania zostali poddani reterapii ETA, po 12 tygodniach jej trwania PASI 75 wystąpiło u 36%, a PGA u 29% z nich.

### IV faza badania

Ze 182 pacjentów, którzy rozpoczęli IV fazę badania, przynajmniej 1 dawkę leku przyjął 181. 63 pacjentów ukończyło 264 tydzień badania, 28 było w trakcie (do ukończenia 18 roku życia), reszta zrezygnowała z udziału w badaniu, czego głównym powodem było wycofanie zgody (u 42 osób). 47% pacjentów uczestniczących w badaniu miało istotne odchylenia od protokołu, najczęściej w postaci przyjęcia niedozwolonego leczenia dodatkowego. Wyniki analizy skuteczności dla IV fazy badania przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 19. Wyniki analizy skuteczności IV fazy badania – wyniki dla 264-tygodniowego okresu obserwacji – badanie Paller 2008**

Punkt końcowy	ETA n/N (%)
PASI 75	42/66 (64)
PASI 50	58/66 (88)
PASI 90	19/66 (29)
PGA 0-1	25/66 (38)
Zmiana CDLQI (≥5 punktów poprawy lub wynik 0)	43/56 (77)



#### 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

##### ADA vs MTX – badanie Papp 2015

Poniżej przedstawiono wyniki dla grupy ADA nie tylko w dawce 0,8 mg/kg, ostatecznie zarejestrowanej w leczeniu łuszczycy plackowatej u dzieci, ale też w dawce 0,4 mg/kg, ze względu na możliwość poszerzenia wiedzy o bezpieczeństwie przedmiotowej substancji.

##### I faza badania

Wyniki analizy bezpieczeństwa w odniesieniu do wybranych grup zdarzeń niepożądanych wymagających leczenia i obserwowanych w I fazie badania – ADA vs MTX – przedstawia tabela poniżej.

Tabela 20. Wyniki analizy bezpieczeństwa w odniesieniu do wybranych grup zdarzeń niepożądanych wymagających leczenia w I fazie badania – ADA vs MTX – wyniki dla 16-tygodniowego okresu obserwacji – badanie Papp 2015

AE	ADA 0,8 mg/kg (N=38) n (%)	ADA 0,4 mg/kg (N=38) n (%)	MTX (N=37) n (%)
<b>AE ogółem</b>	26 (68)	30 (77)	28 (76)
<b>AE przynajmniej możliwe związane z podanym lekiem</b>	13 (34)	15 (38)	13 (35)
<b>AE o ostrym nasileniu</b>	1 (3)	5 (13)	2 (5)
<b>SAE ogółem</b>	0 (0)	3 (8)	0 (0)
<b>SAE przynajmniej możliwe związane z podanym lekiem</b>	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<b>AE prowadzące do utraty z badania</b>	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<b>Zgon</b>	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Odsetek pacjentów, którzy doświadczyli jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego wymagającego leczenia, był dość podobny między grupami badania, tak jak odsetek pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie niepożądane przynajmniej prawdopodobnie związane z podanym lekiem. Nieco więcej osób z grup ADA niż z grupy MTX doznało zdarzenia o ostrym nasileniu, a u 8% pacjentów z grupy ADA 0,4 mg/kg odnotowano ciężkie zdarzenia, przy czym zdarzeń tego typu nie zaobserwowano ani w grupie ADA 0,8 mg/kg, ani w grupie MTX. W żadnej z grup nie odnotowano ciężkich zdarzeń niepożądanych przynajmniej możliwe związane z podanym lekiem, zdarzeń prowadzących do przedwczesnej utraty z badania ani zgonu.

Tabela poniżej przedstawia dane na temat zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania, do których zaliczono art. zidentyfikowane i potencjalne zagrożenia wynikające ze stosowania inhibitorów TNF.

Tabela 21. Wyniki analizy bezpieczeństwa w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania w I fazie badania – ADA vs MTX – wyniki dla 16-tygodniowego okresu obserwacji – badanie Papp 2015

AE szczególnego zainteresowania	ADA 0,8 mg/kg (N=38) n (%)	ADA 0,4 mg/kg (N=38) n (%)	MTX (N=37) n (%)
<b>Infekcje</b>	18 (47)	22 (56)	20 (54)
<b>Ciężkie infekcje</b>	0 (0)	1 (3)	0 (0)
<b>Reakcje alergiczne włączając obrzęk naczynioruchowy i anafilaksję</b>	0 (0)	1 (3)	2 (5)
<b>Pogorszenie lub nawrót łuszczycy</b>	1 (3)	1 (3)	1 (3)
<b>Zaburzenia hematologiczne, włączając pancytopenię</b>	0 (0)	1 (3)	0 (0)
<b>Reakcje w miejscu podania</b>	4 (10)	3 (8)	3 (8)

Nie było istotniejszych różnic między grupami w zakresie poszczególnych zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania, przy czym te zdarzenia, które zaobserwowano, były rzadkie. Do końca fazy I badania nie zaobserwowano wśród pacjentów przypadków gruźlicy czy nowotworów, a także chorób autoimmunologicznych.

Tabela poniżej przedstawia bardziej szczegółowe dane na temat zdarzeń niepożądanych, które występowały u przynajmniej 5% chorych.

**Tabela 22. Wyniki analizy bezpieczeństwa w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych, które występowały u przynajmniej 5% pacjentów w I fazie badania – ADA vs MTX – wyniki dla 16-tygodniowego okresu obserwacji – badanie Papp 2015**

AE szczególnego zainteresowania	ADA 0,8 mg/kg (N=38) n (%)	ADA 0,4 mg/kg (N=38) n (%)	MTX (N=37) n (%)
<b>Zaburzenia żołądkowo-jelitowe</b>			
<b>Ból brzucha ogółem</b>	2 (5)	3 (8)	4 (11)
<b>Niestrawność</b>	0 (0)	2 (5)	0 (0)
<b>Mdłości</b>	2 (5)	3 (8)	4 (11)
<b>Wymioty</b>	1 (3)	3 (8)	0 (0)
<b>Zaburzenia ogólne i w miejscu podania</b>			
<b>Wyczerpanie</b>	0 (0)	2 (5)	1 (3)
<b>Ból w klatce piersiowej</b>	0 (0)	0 (0)	2 (5)
<b>Zmęczenie</b>	0 (0)	4 (10)	2 (5)
<b>Ból w miejscu podania</b>	3 (8)	1 (3)	3 (8)
<b>Reakcje w miejscu podania</b>	2 (5)	1 (3)	0 (0)
<b>Gorączka</b>	1 (3)	3 (8)	1 (3)
<b>Zakażenia i zarażenia</b>			
<b>Zapalenie żołądka i jelit</b>	2 (5)	0 (0)	3 (8)
<b>Zapalenie nosogardzieli</b>	8 (21)	10 (26)	7 (19)
<b>Katar</b>	3 (8)	1 (3)	1 (3)
<b>Zapalenie górnych dróg oddechowych</b>	2 (5)	4 (10)	6 (16)
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe</b>			
<b>Ból stawów</b>	1 (3)	1 (3)	2 (5)
<b>Ból pleców</b>	2 (5)	1 (3)	0 (0)
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>			
<b>Ból głowy</b>	6 (16)	7 (18)	4 (11)
<b>Zaburzenia oddechowe, w klatce piersiowej i śródpiersia</b>			
<b>Kaszel</b>	1 (3)	4 (10)	1 (3)
<b>Ból gardła</b>	2 (5)	1 (3)	2 (5)
<b>Zaburzenia skóry i tkanek podskórnych</b>			
<b>Suchość skóry</b>	3 (8)	0 (0)	1 (3)
<b>Egzema</b>	1 (3)	2 (5)	0 (0)
<b>Swędzenie</b>	1 (3)	3 (8)	1 (3)

W okresie 16 tygodni terapii zakażenia i zarażenia stanowiły najczęściej raportowane zdarzenia i najczęściej dotyczyły one obszaru górnych dróg oddechowych, przy czym ryzyko ich wystąpienia było porównywalne między grupami. Ogółem, nie było istotniejszych różnic między grupami w zakresie poszczególnych zdarzeń niepożądanych.

#### II, III i IV faza badania – dane zbiorcze

Do końca trwania fazy IV badania, czas trwania leczenia ogółem wynosił 374 dni w grupie ADA 0,4 mg/kg i 464 dni w grupie ADA 0,8 mg/kg.

Ogółem, do końca trwania IV fazy badania, odsetki osób doświadczających zdarzeń niepożądanych były podobne między grupami (ok. 95% w pierwotnej grupie ADA 0,8 mg/kg, ok. 90% w pierwotnej grupie ADA 0,4 mg/kg i ok. 92% w pierwotnej grupie MTX), przy czym najczęstsze były infekcje.

Zaobserwowano jeden zgon, u 17-letniej pacjentki z grupy ADA 0,8 mg/kg, która uległa wypadkowi w czasie fazy IV badania i co zostało ocenione przez badacza za niezwiązane z leczeniem. Wszystkie ciężkie zdarzenia

wymagające leczenia zostały uznane przez badacza za niezwiązane lub prawdopodobnie niezwiązane z leczeniem. Nie stwierdzono nowotworów złośliwych w czasie trwania całego badania.

Dwóch pacjentów wykazało pozytywny test w kierunku gruźlicy, obaj w czasie fazy IV badania, a jeden doznał zarażenia pasożytniczego, co zostało również uznane za niezwiązane z leczeniem.

Do końca trwania badania u trzech pacjentów zdiagnozowano zakażenie *Herpes zoster* (u dwóch jeszcze w fazie I, u jednego – w IV). Jeden pacjent w czasie fazy II, 4 w czasie fazy IV i 4 po fazie IV badania doznało pogorszenia łuszczycy.

Ostatecznie, nie zidentyfikowano żadnych nowych sygnałów bezpieczeństwa w czasie badania, zaobserwowane zdarzenia niepożądane były podobne do tych stwierdzanych u osób dorosłych cierpiących na łuszczycę plackowatą i w badaniach klinicznych nad adalimumabem w innych wskazaniach pediatrycznych.

## ETA vs PLC – badanie Paller 2008

### I faza badania

Wyniki analizy bezpieczeństwa w odniesieniu do wybranych grup zdarzeń niepożądanych obserwowanych w I fazie badania – ETA vs PLC – przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 23. Wyniki analizy bezpieczeństwa w odniesieniu do wybranych grup zdarzeń niepożądanych w I fazie badania – ETA vs PLC – wyniki dla 12-tygodniowego okresu obserwacji – badanie Paller 2008**

AE	ETA (N=106) n(%)	PLC (N=105) n(%)
AE ogółem	68 (64,2)	62 (59,0)
SAE ogółem	0 (0)	0 (0)
AE nieinfekcyjne	42 (39,6)	46 (43,8)
AE 3 stopnia nieinfekcyjne	0 (0)	3 (2,9)
SAE nieinfekcyjne	0 (0)	0 (0)
Infekcje	<b>50 (47,2)</b>	<b>33 (31,4)</b>
Infekcje 3 stopnia	0 (0)	0 (0)
Ciężkie infekcje	0 (0)	0 (0)
Nieinfekcyjne AE prowadzące do wycofania pacjenta z badania	1 (0,9) – skurcz oskrzeli	0 (0)
Infekcje prowadzące do wycofania pacjenta z badania	0 (0)	0 (0)
Reakcje w miejscu podania	7 (6,6)	5 (4,8)
Zgon	0 (0)	0 (0)

Po 12 tygodniach trwania badania Paller 2008 u podobnego odsetka osób obserwowano zdarzenia niepożądane, nie stwierdzono przy tym żadnych ciężkich zdarzeń niepożądanych w żadnej z grup. Zdarzenia nieinfekcyjne występowały u podobnego odsetka chorych, z kolei infekcje – częściej w grupie ETA niż PLC (różnica ok. 12%). Nie stwierdzono zgonów.

Tabela poniżej przedstawia bardziej szczegółowe dane na temat zdarzeń niepożądanych, które występowały u przynajmniej 5% chorych.

**Tabela 24. Wyniki analizy bezpieczeństwa – szczegółowe dane na temat zdarzeń niepożądanych w I fazie badania – ETA vs PLC (wg Preferred Term), które występowały u przynajmniej 5% pacjentów – wyniki dla 12-tygodniowego okresu obserwacji – badanie Paller 2008**

AE	ETA (N=106) n(%)	PLC (N=105) n(%)
Zapalenie górnych dróg oddechowych	18 (17,0)	12 (11,4)
Ból głowy	14 (13,2)	13 (12,4)
Grypa	8 (7,5)	2 (1,9)
Zapalenie nosogardzieli	8 (7,5)	9 (8,6)
Zapalenie żołądka i jelit	6 (5,7)	0 (0)

W okresie 12 tygodni terapii zapalenia górnych dróg oddechowych stanowiły najczęściej raportowane zdarzenia, przy czym ryzyko ich wystąpienia było dość porównywalne między grupami. Ogółem, nie było istotniejszych różnic między grupami w zakresie poszczególnych zdarzeń niepożądanych.

## II i III faza badania

W czasie trwania II fazy badania wycofano z niego 5 pacjentów z powodu wystąpienia następujących zdarzeń niepożądanych: pogorszenie łuszczycy, zmiany atopowe skóry, skurcze mięśni, infekcja skórna, zapalenie płuc (ostatnie uznane za SAE). 2 pacjentów z infekcjami było pierwotnie przypisanych do grupy ETA, 3 pozostałych – PLC. Zaobserwowano 4 ciężkie zdarzenia niepożądane w czasie trwania tej fazy badania u 3 pacjentów – jeden przypadek niezłśliwej zmiany na jajniku u 14-letniej pacjentki pierwotnie przypisanej do grupy ETA, który po chirurgicznym usunięciu został zdiagnozowany jako zwłóknienie na tle zapalnym, jeden przypadek zapalenia płuc u 7-letniej pacjentki pierwotnie przypisanej do grupy ETA, która w historii miała stwierdzoną astmę – pacjentka ta została wycofana z badania i powróciła do zdrowia, jeden przypadek zapalenia żołądka i jelit oraz odwodnienie (dwa SAE) w 2 tygodnie po usunięciu migdałków u 8-letniej pacjentki pierwotnie przypisanej do grupy PLC, co doprowadziło do jej hospitalizacji. Przypadek zmiany na jajniku oraz zapalenia żołądka i jelit i odwodnienia został uznany za niezwiązany, natomiast przypadek zapalenia płuc – za związany z leczeniem ETA.

W czasie trwania III fazy badania nie wycofano żadnego pacjenta z powodu zdarzeń niepożądanych, nie stwierdzono również ciężkich nieinfekcyjnych ani infekcyjnych SAE. Do końca trwania III fazy badania nie zostały zdiagnozowane złośliwe zmiany nowotworowe u pacjentów ani nie wystąpiły zgony.

## Zbiorcze wyniki analizy bezpieczeństwa dla ETA do 264 tygodnia

Do końca trwania fazy IV badania średni czas trwania leczenia ETA wynosił 1224,1 dni (SD: 608,1) dni. Wyniki analizy bezpieczeństwa w odniesieniu do wybranych grup zdarzeń niepożądanych obserwowanych w IV fazie badania przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 25. Wyniki analizy bezpieczeństwa w odniesieniu do wybranych grup zdarzeń niepożądanych w IV fazie badania, na jakimkolwiek etapie badania u osób stosujących ETA – badanie Paller 2008**

AE	ETA (N=181) n(%)
AE ogółem	161 (89)
SAE ogółem	7 (4)
AE nieinfekcyjne	149 (82)
AE infekcyjne	140 (77)
AE 3 stopnia nieinfekcyjne	14 (8)
AE 3 stopnia infekcyjne	5 (3)
SAE nieinfekcyjne	5 (3) – aborcja, niepokój, obstrukcja jelit, martwica kości, cysta na tarczycy
SAE infekcyjne	2 (1) – zapalenie tkanki łącznej, mononukleozą
AE nieinfekcyjne prowadzące do wycofania pacjenta z badania	5 (3)
AE infekcyjne prowadzące do wycofania pacjenta z badania	1 (1)
Reakcje w miejscu podania	16 (9)
Infekcje oportunistyczne	0 (0)
Nowotwory złośliwe	0 (0)
Zgon	0 (0)

Wyniki analizy bezpieczeństwa dla zdarzeń niepożądanych występujących u min. 5% pacjentów na jakimkolwiek etapie badania u osób stosujących ETA do 264 tygodnia wskazują, że najczęstszą grupą zdarzeń wg System Organ Class (SOC) były zarażenia i zakażenia – wystąpiły u 137 pacjentów (76%). Wśród zdarzeń występujących u więcej niż 10% pacjentów były: infekcje górnych dróg oddechowych (n=68, 38%), zapalenie nosogardzieli (47, 26%), ból głowy (39, 21%), wysypka (33, 18%), zapalenie gardła (27, 15%), zapalenie zatok (24, 13%), brodawczak skóry (24, 13%), kaszel (22, 12%), grypa (21, 12%), ból gardła (20, 11%).

Ostatecznie, nie zidentyfikowano żadnych nowych sygnałów bezpieczeństwa w czasie badania Paller 2008, do końca jego trwania.

### 4.2.1.3. Zestawienie wyników ADA vs ETA

Ze względu na brak badań umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego, wnioskodawca przeprowadził porównania ADA vs ETA w postaci zestawienia wyników. Było to możliwe dla pierwszych,

randomizowanych, podwójnie zaślepionych faz badań Papp 2015 oraz Paller 2008 – trwających 16 i 12 tygodni, odpowiednio (dla dalszych faz zestawienie takie nie było możliwe ze względu na ich rozbieżność metodologiczną). **Ze względu na bardzo ograniczoną wartość dowodową takich zestawień, ich interpretacja powinna być bardzo ostrożna.**

Wyniki analizy skuteczności przedstawia tabela poniżej. Możliwe było zestawienie wyników PASI 75, PASI 90 i PGA 0-1 ze względu na ich dostępność w obu analizowanych badaniach.

**Tabela 26. Zestawienie wyników skuteczności badań Papp 2015 oraz Paller 2008 dla ramion ADA i ETA**

Interwencja	Badanie	Czas trwania	PASI 75 n/N (%)	PASI 90 n/N (%)	PGA 0-1 n/N (%)
<b>ADA</b>	Papp 2015	16 tyg.	22/38 (58)	11/38 (29)	23/38 (61)
<b>ETA</b>	Paller 2008	12 tyg.	60/106 (57)	29/106 (27)	56/106 (53)

Wyniki analizy jakości życia przedstawia tabela poniżej. Możliwe było zestawienie wyników w skali CDLQI oraz PedsQL ze względu na ich dostępność w obu analizowanych badaniach.

**Tabela 27. Zestawienie wyników jakości życia badań Papp 2015 oraz Paller 2008 dla ramion ADA i ETA**

Interwencja	Badanie	Czas trwania	N	CDLQI Średnia (SD)	PedsQL Średnia (SD)
<b>ADA</b>	Papp 2015	16 tyg.	38	-6,6 (6,22)	10,8 (15,38)
<b>ETA</b>	Paller 2008	12 tyg.	106	-5,4 (5,6)	6,8 (17,6)

Wyniki analizy bezpieczeństwa przedstawia tabela poniżej. Możliwe było zestawienie wyników odnośnie wybranych zdarzeń niepożądanych ze względu na ich dostępność w obu analizowanych badaniach.

**Tabela 28. Zestawienie wyników analizy bezpieczeństwa badań Papp 2015 oraz Paller 2008 dla ramion ADA i ETA**

AE	ADA n/N (%) (badanie Papp 2015, czas trwania – 16 tyg.)	ETA n/N (%) (badanie Paller 2008, czas trwania – 12 tyg.)
<b>AE ogółem</b>	26/38 (68)	68/106 (64)
<b>Infekcje ogółem</b>	18/38 (47)	50/106 (47)
<b>Nieżyt żołądka i jelit</b>	2/38 (5)	6/106 (6)
<b>Zapalenie nosogardzieli</b>	8/38 (21)	8/106 (8)
<b>Infekcje górnych dróg oddechowych</b>	2/38 (5)	18/106 (17)
<b>Reakcje w miejscu podania</b>	4/38 (11)	7/106 (7)
<b>Ból głowy</b>	6/38 (16)	14/106 (13)

## 4.3. Informacje na podstawie innych źródeł

### 4.3.1.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

W ramach własnych wyszukiwań analitycy Agencji nie odnaleźli innych niż wnioskodawca badań, które powinny być uwzględnione w analizie efektywności ADA we wnioskowanej populacji. Wyszukali natomiast drugi raport EMA odnośnie badania Papp 2015, który zawierał, w przeciwieństwie do pierwszego wyszukanego przez wnioskodawcę, ostateczne wyniki z tego badania, tj. z okresu do ukończenia IV jego fazy. (AR Humira 2) Raport ten został opublikowany po złożeniu przez wnioskodawcę wniosku refundacyjnego. Najistotniejsze dane z niego pochodzące zostały uwzględnione w niniejszej AWA.

W odniesieniu do ETA, analitycy wyszukali dodatkowe dwa raporty EMA, oprócz jednego, wyszukanego przez wnioskodawcę, na temat kolejnych wyników z badania Paller 2008 (AR Enbrel 2, AR Enbrel 3), opublikowane przed złożeniem przez wnioskodawcę wniosku refundacyjnego. Najistotniejsze dane z nich pochodzące zostały uwzględnione w niniejszej AWA.

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

Wnioskodawca poinformował o odnalezieniu na stronie URPL, MHRA oraz FDA komunikatów dotyczących bezpieczeństwa.

Na stronie URPL zamieszczono komunikat o wystąpieniu u trzech pacjentów leczonych produktem Humira chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego. (URPL 2008)

Na stronie internetowej MHRA odnaleziono ostrzeżenie z kwietnia 2014 roku, iż nie należy stosować inhibitorów TNF $\alpha$  u pacjentów z czynną gruźlicą. (MHRA 2014)

Na stronie FDA odnaleziono dokumenty wydane w 2009 roku, poświęcone bezpieczeństwu preparatu Humira w populacji pediatrycznej. Dane zebrane w okresie od 31.12.2002 roku do 07.07.2009 roku pochodzą z bazy AERS (Adverse Event Reporting System) i dotyczą pacjentów w wieku 0–16 lat leczonych ADA. W analizowanym horyzoncie czasowym zgłoszono 109 unikatowych przypadków wystąpienia SAE, w tym 24 przypadki ciężkich infekcji, 2 przypadki nowotworów (białaczka), 7 przypadków reakcji nadwrażliwości lub reakcji w miejscu podania, 22 przypadki nawrotu/zaostżenia choroby, 34 przypadki wystąpienia AE u niemowląt narażonych na adalimumab in utero oraz 4 zgony (3 przypadki zgonu noworodków narażonych na ADA in utero, oraz 1 przypadek niewydolności płucnej spowodowanej zapaleniem płuc). Pozostałe 16 przypadków zakwalifikowano jako „Inne”, były to SAE występujące u pojedynczych chorych (ból w klatce piersiowej, nadciśnienie, zawroty głowy, drgawki, omdlenia, nasilenie objawów łuszczycy, plamica, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, skurcze mięśni, ból pleców, zapalenie błony naczyniowej oka, cukrzyca, toczeń rumieniowaty). (FDA 2009)

Analitik Agencji odnalazł dodatkowo komunikaty bezpieczeństwa na stronie FDA. W maju 2012 roku poinformowano o działaniach niepożądanych: niewydolności wątroby, sarkoidozie, chorobach demielinizacyjnych (art. zapalenia nerwu wzrokowego, zespołu Guillaina-Barrégo), udarze mózgu, zatorowości płucnej, łysieniu i zakrzepicy żył głębokich. W maju 2013 roku pojawiły się informacje o przypadkach nawrotów gruźlicy, nowych przypadkach gruźlicy w przypadku stosowania leku Humira, nowotworów przy leczeniu skojarzonym z azatiopryną lub 6-merkaptopuryną oraz o opisywanych przypadkach anafilaksji i obrzęków naczynioworuchowych. W maju 2014 roku pojawiła się informacja o działaniu niepożądanym – zapaleniu wątroby. (FDA 2013)

Zgodnie z informacjami z ChPL produktu Humira do bardzo często występujących zdarzeń niepożądanych należą: zakażenia dróg oddechowych, leukopenia, niedokrwistość, zwiększenie stężenia lipidów, bóle głowy, bóle brzucha, nudności i wymioty, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, wysypka, bóle mięśniowo-szkieletowe, odczyn w miejscu wstrzyknięcia. (ChPL Humira)

#### 4.4. Komentarz Agencji

Wnioskodawca przedstawił wyniki dwóch odnalezionych przeglądów systematycznych na temat stosowania leków biologicznych u dzieci (<18 roku życia) z łuszczycą – pierwszy pochodził z 2010 roku, drugi z 2014, oba więc sprzed rejestracji wnioskowanej technologii na terenie UE. Przeglądy te przedstawiały natomiast wyniki dla ETA, jakkolwiek wnioskodawca nie podał bliższych informacji na ten temat.

## 5. Ocena analizy ekonomicznej

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

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

#### 5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Celem analizy była „ocena opłacalności adalimumabu (Humira<sup>®</sup>, ADA) finansowanego w ramach proponowanego programu lekowego (PL) w porównaniu z alternatywnymi opcjami terapeutycznymi stosowanymi w leczeniu dzieci w wieku od 4 do 17 lat z umiarkowaną lub ciężką postacią łuszczycy, z PASI >10, BSA >10%, CDLQI >10, którzy nie mogą przyjmować z powodu braku skuteczności, przeciwwskazań lub działań niepożądanych terapii ogólnych w postaci metotreksatu lub cyklosporyny, lub fototerapii lub PUVA zgodnie z zapisami programu lekowego.”

W analizie porównano stosowanie adalimumabu z etanerceptem u pacjentów od 6 do 17 lat, a w przypadku pacjentów w wieku 4–5 lat z naturalnym przebiegiem choroby. W odniesieniu do subpopulacji pacjentów w wieku od 4 do 5 roku życia wnioskodawca w wyborze komparatora dla adalimumabu nie zastosował się do zapisów Rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych, zgodnie z którym powinien był porównać tą substancję do co najmniej jednej refundowanej technologii opcjonalnej, którą, zgodnie z zapisami przedmiotowego programu lekowego może być przynajmniej jedna z wymienionych przez ten program klasycznych terapii ogólnych, a nie naturalny przebieg choroby rozumiany jako podanie placebo lub brak leczenia. Do ograniczeń wyboru naturalnego przebiegu choroby należą ponadto: brak danych porównawczych dla stosowania adalimumabu vs naturalny przebieg choroby oraz założenie, że pacjenci z umiarkowaną i ciężką postacią łuszczycy plackowatej nie stosują żadnej interwencji do skończenia 6 roku życia. W związku z powyższym odstąpiono od przedstawienia wyników dla populacji pacjentów w wieku 4–5 lat.

Analiza została przeprowadzona z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz perspektywy wspólnej (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjenta). Jedyny koszt, który jest współdzielony przez płatnika publicznego i pacjentów, to koszt metotreksatu. Średni koszt dziennej dawki metotreksatu ponoszony przez pacjenta jest niewielki (wynosi 0,11 zł). Nie wpływał on na różnicę w kosztach całkowitych analizy CMA, w związku z tym przyjęto założenie, że perspektywy są tożsame.

W analizie zastosowano technikę minimalizacji kosztów (ang. *cost-minimization analysis*, CMA) oraz kosztów-użyteczności (ang. *cost-utility analysis*, CUA). Autorzy analizy wskazali, że analizę CUA przeprowadzono „celem spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012” oraz że „analiza CUA została przeprowadzona z zastosowaniem efektywności ocenianych leków określonych na podstawie dostępnych badań klinicznych, o których na poziomie analizy klinicznej stwierdzono, iż nie pozwalają na przeprowadzenie porównania ilościowego. Z uwagi na to wnioskowanie o opłacalności stosowania ADA względem ETA na podstawie wyników analizy CUA jest związane z szeregiem ograniczeń.” W związku z powyższym odstąpiono w niniejszej AWA od przedstawienia wyników CUA (wyniki przedstawiono w rozdz. 13.3 analizy ekonomicznej wnioskodawcy).

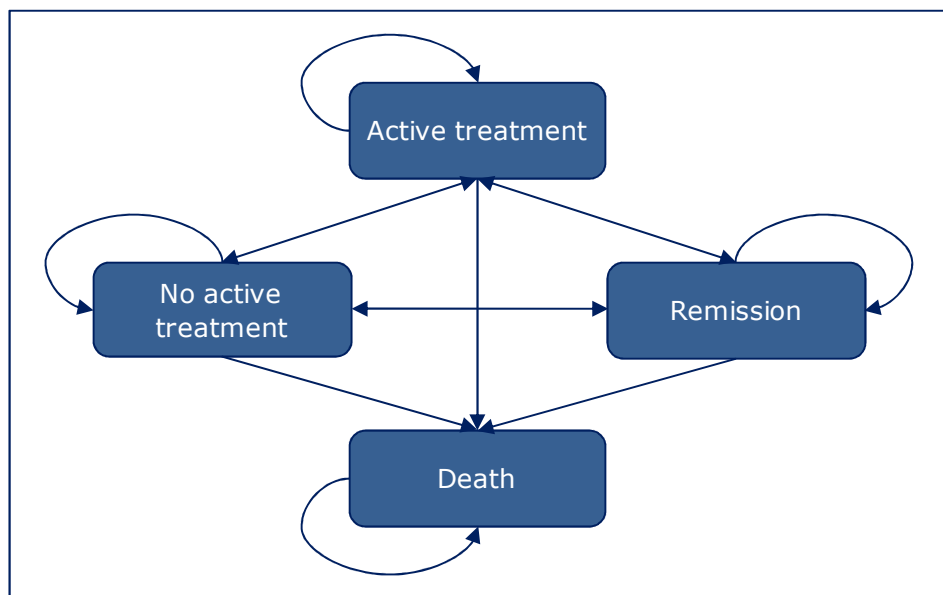
W analizie zastosowano kohortowy model Markowa stworzony w programie MS Excel 2010. Analiza została przeprowadzona w pięcioletnim horyzoncie czasowym. Cykl w modelu Markowa został ustalony na 4 tygodnie.

W modelu wyróżniono cztery stany zdrowia:

- aktywne leczenie biologiczne (*active treatment*),
- brak/utrata odpowiedzi na leczenie biologiczne (*no active treatment*),
- niska aktywność choroby lub remisja (*remission*),
- zgon (*death*).

Struktura modelu została przedstawiona na schemacie poniżej:

Rysunek 1. Struktura modelu.



Kohorta pacjentów rozpoczyna symulację od kwalifikacji do leczenia jednym z dwóch ocenianych leków biologicznych. Zgodnie z zasadami finansowania leków biologicznych w leczeniu łuszczycy plackowatej w Polsce, kontynuacja zastosowanej terapii uzależniona jest od uzyskanych efektów klinicznych. Adekwatną odpowiedź na leczenie, warunkującą dalsze trwanie terapii, określono w modelu jako PASI75 (lub – w ramach analizy wrażliwości – PASI50). Moment pierwszej oceny odpowiedzi na leczenie dla poszczególnych leków biologicznych określono na podstawie zapisów obowiązującego i proponowanego PL. W modelu przyjęto, że jest ona wykonywana po:

- 16 tygodniach terapii w przypadku adalimumabu,
- 12 tygodniach terapii w przypadku etanerceptu.

Na podstawie wyników oceny odpowiedzi na zastosowane leczenie we wskazanych punktach czasowych podejmowana jest decyzja dotycząca dalszej terapii.

U chorych, którzy uzyskali adekwatną odpowiedź na leczenie w momencie jej pierwszej oceny, terapia biologiczna jest kontynuowana. Przerwanie terapii w tej grupie pacjentów może nastąpić w kolejnych punktach czasowych, następujących po pierwszej ocenie odpowiedzi na leczenie, w odstępach co 12 tygodni (lub – w ramach analizy wrażliwości – co 4 tygodnie), gdy dokonywana jest ocena wskaźników zaawansowania choroby, na podstawie których zdefiniowano kryteria utraty odpowiedzi na leczenie.

U pacjentów, u których w momencie oceny efektów zastosowanego leczenia stwierdzono brak adekwatnej odpowiedzi, terapia jest przerywana, a pacjenci przechodzą do stanu „brak/utrata odpowiedzi na leczenie biologiczne”. Dla tych pacjentów nie ma możliwości ponownego podjęcia terapii biologicznej, a w pozostałych cyklach w modelu stosowana jest u nich terapia wspomagająca – metotreksat. Pacjenci, którzy zakończyli pełen cykl terapii, przechodzą do stanu „niska aktywność choroby lub remisja”, w którym nie jest stosowane żadne leczenie. W przypadku nawrotu choroby u tych pacjentów możliwe jest wznowienie terapii biologicznej.

W każdym cyklu w modelu możliwy jest zgon pacjenta. Prawdopodobieństwo przeżycia pacjentów obliczono kompilując dane dotyczące współczynników śmiertelności dla łuszczycy oraz dane GUS z tablic trwania życia z 2014 roku (Tabela 32).

W modelu nie uwzględniono sekwencyjności terapii biologicznej w leczeniu łuszczycy plackowatej.

### 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

#### Skuteczność kliniczna

Na potrzeby opracowanej analizy minimalizacji kosztów uwzględniono dane z badań do określenia odsetka pacjentów odpowiadających na terapię ADA i ETA.



**Tabela 29. Parametry efektywności dla odpowiedzi PASI50, 75, 90 dla ADA i ETA [wg tab. 5 AE wnioskodawcy]**

Parametr modelu		Wartość w analizie początkowej				Źródło
Odpowiedź na leczenie biologiczne						
Punkt czasowy [tyg.]		4	8	12	16	Papp 2015, Paller 2008
ADA	PASI50	47,2%	70,8%	74,5%	75,3%	
	PASI75	13,3%	45,0%	57,6%	57,9%	
	PASI90	2,8%	13,2%	27,4%	28,9%	
ETA	PASI50	47,2%	70,8%	74,5%	x	
	PASI75	13,3%	45,0%	57,6%	x	
	PASI90	2,8%	13,2%	27,4%	x	

Modelowanie czasu do przerwania leczenia po uprzednim stwierdzeniu adekwatnej odpowiedzi odbywa się za pomocą krzywej czasu trwania terapii biologicznej. Zgodnie z zapisami obowiązującego i proponowanego PL w przypadku adekwatnej odpowiedzi na leczenie terapia biologiczna jest kontynuowana aż do osiągnięcia maksymalnej długości czasu trwania terapii z zastosowaniem danego leku biologicznego, tj. 2 lat dla ADA i 24 tygodni dla ETA.

„W analizie podstawowej uwzględniono dane z badania Gniadecki 2015 raportowane dla grupy pacjentów wcześniej nieleczonych biologicznie. (...) w obliczeniach niniejszej analizy wykorzystano współczynniki (w postaci parametrów regresji liniowej służącej do oszacowania parametrów rozkładu Weibulla) dla czasu trwania terapii ADA i ETA wyznaczone na podstawie szczytanych wartości krzywych czasu trwania terapii tymi lekami w przytoczonym badaniu.”

**Tabela 30. Parametry czasu trwania terapii biologicznej [wg tab. 6 AE wnioskodawcy]**

Parametr modelu	Wyraz wolny	Współczynnik kierunkowy	Źródło
Czas trwania terapii poszczególnymi lekami biologicznymi			
ADA	0,85	-3,70	Gniadecki 2015
ETA	0,85	-3,43	

Wystąpienie nawrotu choroby modelowano za pomocą krzywej czasu do wystąpienia tego zdarzenia. Ze względu na niską wiarygodność danych w badaniu dla ETA, wykorzystano jedynie dane raportowane w badaniu dla ADA. „W celu oszacowania czasu do nawrotu choroby w analizie założono, że rozpatrywana zmienna ma rozkład wykładniczy. Na podstawie mediany czasu do nawrotu choroby u pacjentów, u których zakończono terapię ADA, raportowanej w badaniu Papp 2015 wyznaczono parametr tego rozkładu.” W obliczeniach nie różnicowano wartości parametrów rozkładu wykładniczego dla czasu do nawrotu choroby uwzględnionych parametrów między lekami biologicznymi.”

**Tabela 31. Parametry czasu do nawrotu choroby [wg tab. 8 AE wnioskodawcy]**

Parametr modelu	Współczynnik kierunkowy	Źródło
Czas do nawrotu choroby	5,61	Papp 2015

„MR uwzględniony w obliczeniach wyznaczono jako średnią wartości MR z pięciu badań obserwacyjnych ważoną liczbą pacjentolat w badaniach.”

**Tabela 32. Współczynnik śmiertelności dla pacjentów z łuszczycą [wg tab. 10 AE wnioskodawcy]**

MR	SE	Źródło
1,37	0,15	Abuabara 2010, Boffetta 2001, Poikolainen 1999, Stern 2011, Salahadeen 2014

### Uwzględnione koszty

Tabela 33. Koszty uwzględnione w analizie.

Parametr modelu	Wartość w analizie początkowej	Źródło
Koszty leków biologicznych		
Cena jednostkowa adalimumabu (1 mg)	RSS	[redacted]
	bez RSS	[redacted]
Cena jednostkowa etanerceptu (1 mg)	20,98 zł	Obwieszczenie MZ na dzień 1 lipca 2015 r.
Koszty podania leków biologicznych		
Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu – kod świadczenia 5.08.07.0000004.	2 punkty x 52 zł = 104,00 zł	36/2015/DGL
Koszty monitorowania terapii biologicznej		
Diagnostyka w programie leczenia ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej – kod świadczenia 5.08.08.0000054	14,4 punktu x 52 zł = 748,80 zł	36/2015/DGL
Koszty kwalifikacji do PL		
Kwalifikacja i weryfikacja leczenia ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej – kod świadczenia 5.08.07.0000011	6,25 punktu x 52 zł = 325,00 zł	36/2015/DGL
Koszty leczenia wspomagającego		
Koszt jednostki metotreksatu – NFZ (1 DDD)	0,11 zł	Obwieszczenie MZ na dzień 1 lipca 2015 r.
Koszt jednostki metotreksatu – pacjent (1 DDD)	0,11 zł	
Koszty monitorowania terapii wspomagającej		
Świadczenie specjalistyczne 1-go typu (koszt roczny)	3,5 punktu x 1 wizyta w miesiącu = 420,00 zł	79/2014/DSOZ

### Populacja docelowa

„Przyjęto, że parametry dotyczące charakterystyki początkowej pacjentów w populacji docelowej dotyczące masy ciała i wieku mają rozkład normalny.”

Tabela 34. Charakterystyka początkowa populacji docelowej [wg tab. 1 AE wnioskodawcy]

Parametr	Średnia	SE	SD	Źródło
Masa ciała [kg]	58,25	7,57	20,34	AKL
Wiek [lata]	12,80	0,21	-	

### Użyteczności stanów zdrowia

Nie dotyczy (odstąpiono od przedstawiania wyników CUA).

### Dyskontowanie

W analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% rocznie dla kosztów i 3,5% rocznie dla wyników zdrowotnych, a w analizie wrażliwości uwzględniono następujące warianty dyskontowania:

- koszty i wyniki zdrowotne: 5% rocznie;
- koszty: 5% rocznie, wyniki zdrowotne: 0%;
- brak dyskontowania kosztów i wyników zdrowotnych.

## 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

W rozdziałach poniżej przedstawiono wyniki analizy minimalizacji kosztów dla porównania adalimumabu z etanerceptem otrzymane po poprawieniu błędów zidentyfikowanych w modelu wnioskodawcy (patrz rozdział 5.3.3. niniejszej AWA), zmianie maksymalnego czasu trwania terapii adalimumabem zgodnie z programem lekowym z 104 tygodni na 96 tygodni oraz korekcie ceny adalimumabu w wariantcie bez RSS (patrz rozdział 5.3.2. niniejszej AWA). W analizach podano, że poniższe porównanie odnosi się do populacji pacjentów w wieku od 6 do 17 lat.

### 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 35. Wyniki analizy ekonomicznej, perspektywa NFZ (bez RSS)

Parametr	ADA	ETA
Leki biologiczne	██████████	35 176
Podanie leków	██████████	4 185
Monitorowanie terapii	██████████	579
Kwalifikacja	██████████	698
Terapia dodatkowa	██████████	1 417
Całkowity koszt leczenia [zł]	100 414	42 055
Koszt inkrementalny [zł]	58 358	

Tabela 36. Wyniki analizy ekonomicznej, perspektywa NFZ (z RSS)

Parametr	ADA	ETA
Leki biologiczne	██████████	35 176
Podanie leków	██████████	4 185
Monitorowanie terapii	██████████	579
Kwalifikacja	██████████	698
Terapia dodatkowa	██████████	1 417
Całkowity koszt leczenia [zł]	██████████	42 055
Koszt inkrementalny [zł]	██████████	

Adalimumab jest technologią droższą od etanerceptu w leczeniu łuszczycy plackowatej zarówno w wariantcie bez RSS jak i z RSS. Różnica kosztów wynosi odpowiednio 58 358 i ██████████ złotych.

### 5.2.2. Wyniki analizy progowej

Wnioskodawca obliczył cenę maksymalną na podstawie § 5. 1. Ust. 2 pkt 4 rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, określoną jako wartość ceny zbytu netto 1 miligramu produktu leczniczego Humira, przy której koszty porównywanych terapii są sobie równe. Cena ta wynosi ██████████ zł, zarówno w wariantcie bez RSS, jak i z RSS. Warto zwrócić uwagę, że ww. obliczenia przeprowadza się w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, natomiast w przedmiotowej sytuacji, z powodu braku dowodów naukowych nie wiadomo, czy niniejsze okoliczności są spełnione. W związku z powyższym wynik ten obarczony jest niepewnością.

W związku z przedstawieniem przez wnioskodawcę w analizie klinicznej wyników badania z randomizacją potwierdzającego wyższość technologii wnioskowanej nad technologią opcjonalną refundowaną ze środków publicznych (produkty lecznicze zawierające metotreksat są aktualnie refundowane we wskazaniach zawierających się we wnioskowanym wskazaniu), w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**. Warto zwrócić uwagę, że wnioskodawca nie wybrał metotreksatu jako komparatora dla wnioskowanej technologii lekowej.

### 5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W CMA przeprowadzona została jednokierunkowa analiza wrażliwości, w ramach której testowano:

- dawkowanie leków biologicznych – dawkowanie z uwzględnieniem *wastage*, dawkowanie maksymalne;
- dziesięcioletni horyzont czasowy analizy;

- brak kontynuacji leczenia biologicznego po uzyskaniu remisji;
- kryterium oceny efektywności terapii biologicznej – PASI50;
- brak ograniczeń czasu trwania terapii ocenianymi lekami;
- moment przerywania terapii biologicznej w przypadku utraty odpowiedzi na leczenie – co 4 tygodnie;
- czas do nawrotu choroby na podstawie badań obserwacyjnych;
- koszt etanerceptu zgodny z komunikatem DGL;
- roczna stopa dyskontowa dla kosztów i efektów zdrowotnych zgodnie z wytycznymi AOTMiT.

W żadnym ze scenariuszy deterministycznej analizy wrażliwości nie zmieniał się wniosek z analizy podstawowej i adalimumab pozostawał technologią droższą od terapii z użyciem etanerceptu.

Największy wzrost różnicy kosztów (o 29% do wartości 75 315 zł, a w przypadku wariantu z RSS o [ ] do wartości [ ] zł) wiąże się z przyjęciem dziesięcioletniego horyzontu analizy. Różnica kosztów maleje w największym zakresie (o 79% do wartości 12 192 zł, a w przypadku wariantu z RSS o [ ] do wartości [ ] zł) przy przyjęciu założenia o braku ograniczeń czasu trwania terapii biologicznej. Podkreślić należy, że sytuacja, w której pacjenci otrzymują leczenie biologiczne przez cały okres horyzontu analizy wydaje się być mało prawdopodobna.

### 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 37. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK/NIE	Maksymalną długość terapii adalimumabem w programie lekowym określono na 2 lata (104 tygodnie), podczas gdy faktyczna długość w proponowanym PL to 96 tygodni.
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK / NIE	W pierwotnej analizie dokonano porównania wyłącznie z etanerceptem dla całej wnioskowanej populacji pacjentów. W odpowiedzi na uwagi Agencji dotyczące niespełnienia wymagań minimalnych przedstawiono także porównanie z naturalnym przebiegiem choroby w populacji pacjentów w wieku 4–5 lat. Wątpliwości budzi założenie, że dzieci w tej grupie wiekowej z łuszczycą plackowatą o nasileniu wskazanym w PL nie otrzymywałyby żadnej terapii aż do osiągnięcia wieku 6 lat, kiedy mogą rozpocząć terapię ETA. Jest to ponadto założenie niezgodne z proponowanym PL, w którym do rozpoczęcia leczenia biologicznego konieczne jest nieuzyskanie poprawy po leczeniu z zastosowaniem co najmniej jednej klasycznej terapii ogólnej przeciwwskazania do ich stosowania, wystąpienie działań niepożądanych po ich stosowaniu uniemożliwiających kontynuowanie terapii. Wnioskodawca powinien dobrać komparator dla całej wnioskowanej populacji.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów oraz dodatkowo analizę kosztów-użyteczności, której wyniki, ze względu na szereg ograniczeń, pominięto w niniejszej AWA.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	-
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK / NIE	W ramach przeglądu systematycznego wnioskodawca nie zidentyfikował badań bezpośrednio porównujących ADA z ETA, jak również badań pozwalających na przeprowadzenie porównania pośredniego. Na podstawie dostępnych danych wnioskodawca stwierdził brak podstaw do różnicowania interwencji pod względem ich efektywności. W ocenie Agencji w analizach wnioskodawcy nie przedstawiono dowodów naukowych

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
		porównujących skuteczność wnioskowanej technologii w porównaniu z komparatorem.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK / NIE	Uzasadniono pięcioletni horyzont czasowy, argumentując, że średni wiek pacjentów z populacji docelowej w momencie rozpoczęcia leczenia biologicznego wynosi około 13 lat, zatem uwzględniony horyzont czasowy obejmuje okres od momentu rozpoczęcia leczenia w PL do osiągnięcia przez pacjenta pełnoletności (po ukończeniu 18. Roku życia pacjent przestaje należeć do populacji docelowej niniejszej analizy). Brak badań porównawczych oraz konieczność ekstrapolacji wyników poza horyzont czasowy badań klinicznych przekładają się na niepewność oszacowań.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	W CMA przeprowadzona została jednokierunkowa analiza wrażliwości.

### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Wnioskodawca przyjął założenie o braku różnic w skuteczności klinicznej między porównywanymi interwencjami na podstawie wyników analizy klinicznej, w związku z czym przeprowadził analizę minimalizacji kosztów. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT analizę minimalizacji kosztów wykonuje się, gdy wiarygodne dowody naukowe potwierdzają, że wyniki zdrowotne porównywanych terapii są równe. W ocenie Agencji w analizach wnioskodawcy nie przedstawiono dowodów naukowych potwierdzających równoważność wyników zdrowotnych porównywanych terapii, zatem wybór techniki minimalizacji kosztów wiąże się z szeregiem ograniczeń. Brak wiarygodnych dowodów klinicznych i wynikające z niego założenie identycznych efektów zdrowotnych interwencji stanowi istotne ograniczenie analizy wnioskodawcy.

Ograniczeniem modelu jest fakt, iż niektóre z przyjętych w nim założeń odbiegają od praktyki klinicznej w warunkach polskich określonej w proponowanym PL ADA, co oznacza że wymodelowany przebieg leczenia może różnić się od rzeczywistego. Mianowicie:

- odsetki pacjentów odpowiadających na terapię ADA i ETA w niektórych punktach końcowych musiały zostać oszacowane ze względu na brak odpowiednich danych z badań klinicznych;
- maksymalny czas trwania terapii adalimumabem zgodnie z programem lekowym określono jako dwa lata (104 tygodnie), podczas gdy w proponowanym programie lekowym maksymalny czas trwania terapii adalimumabem wynosi 96 tygodni;
- odpowiedź na zastosowaną terapię biologiczną zdefiniowano jako poprawę wskaźnika PASI o co najmniej 75% (odpowiedź PASI75), podczas gdy we wnioskowanym PL ADA jest to zmniejszenie wartości PASI o 75 lub poprawa wskaźnika PASI w przedziale 50%–75% wraz z jednoczesną poprawą wskaźnika DLQI o co najmniej 5 punktów. W odnalezionych badaniach klinicznych nie analizowano tak zdefiniowanego punktu końcowego, konieczne więc było przyjęcie jako odpowiedzi określonej wartości wskaźnika PASI;
- czas do utraty odpowiedzi na leczenie biologiczne modelowano na podstawie danych z zagranicznego badania obserwacyjnego Gniadecki 2015, przedstawiającego krzywe czasu trwania terapii biologicznej u pacjentów dorosłych (średni wiek 45,2 lata) z łuszczycą plackowatą w Danii (N=1277). W badaniu możliwe było przerwanie terapii z różnych przyczyn, nie określono też dokładnego schematu postępowania w trakcie terapii biologicznej, dlatego istnieje możliwość, że badanie nie odpowiada ściśle warunkom polskim. Warunki kwalifikacji do terapii w Danii odbiegają też nieco od warunków przyjętych w Polsce (wystarczające są przeciwwskazania lub wykazanie niepowodzenia terapii miejscowej, fototerapii oraz metotreksatu, pacjenci nieodpowiadający na metotreksat muszą mieć również

udokumentowaną nieskuteczność terapii lub przeciwwskazania do terapii cyklosporyną lub acytretyną, w wyjątkowych przypadkach leczenie mogą otrzymać pacjenci z PASI < 10);

- czas trwania remisji wyznaczono za pomocą krzywych przeżycia odnalezionych w dwóch zagranicznych badaniach obserwacyjnych – włoskim Arcese 2010 i hiszpańskim Barrera 2008. Dotyczyły one niewielkiej liczby pacjentów dorosłych (średni wiek odpowiednio 46,4 i 46,7 lat), odpowiednio N=77 i N=66, z łuszczycą umiarkowaną i ciężką oraz przyjmowały różne definicje nawrotu choroby. Dane z tych badań dotyczą tylko stosowania etanerceptu – z braku innych danych przyjęto, że czas trwania remisji jest taki sam bez względu na zastosowany lek biologiczny;
- zgodnie z konstrukcją modelu, u pacjentów z remisją możliwe jest ponowne podjęcie terapii po nawrocie choroby. W tej sytuacji przebieg leczenia modelowany jest na podstawie tych samych danych co w przypadku pierwszej terapii, podczas gdy w takiej sytuacji skuteczność terapii może być z dużym prawdopodobieństwem inna;
- wzrost śmiertelności pacjentów z łuszczycą w porównaniu ze śmiertelnością w populacji ogólnej ustalono na podstawie publikacji bez rozróżnienia ze względu na stopień zaawansowania choroby;
- w analizie nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych, które mogą być znaczne przy długotrwałej terapii lekami biologicznymi (infekcje, a przede wszystkim bardzo kosztowne nowotwory złośliwe).

W modelu ekstrapolowano wyniki poza horyzont czasowy badań klinicznych (do 12 lub 16 tygodni), co przekłada się na niepewność oszacowań.

### 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Dane wejściowe do modelu cechuje duża niepewność, odnosi się to w szczególności do danych z badań klinicznych. W szczególności dane dotyczące czasu do utraty odpowiedzi na leczenie biologiczne oraz część danych dotyczących czasu trwania remisji mogą nie odpowiadać rzeczywistości, gdyż pochodzą z badań populacji dorosłych chorych. Należy jednak podkreślić, że w rozpatrywanym problemie decyzyjnym nie odnaleziono danych wyższej jakości, więc nie było możliwości wykorzystania bardziej wiarygodnych danych.

Największe wątpliwości budzi brak danych wysokiej jakości z badań klinicznych. Należy zwrócić uwagę na fakt, że populacja włączona do badania Papp 2015, na którym bazuje niniejsza analiza, nie w pełni odzwierciedla populację wnioskowaną – m. in. W zakresie kryteriów włączenia do badania. W badaniu tym pacjenci musieli wykazać brak skuteczności leczenia miejscowego, podczas gdy do kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego należy wykazać brak poprawy po przynajmniej jednej z wymienionych przez program klasycznej terapii ogólnej (metotreksat, cyklosporyna, fototerapia/PUVA), przeciwwskazania do ich stosowania lub niemożność ich przyjmowania ze względu na profil bezpieczeństwa. Dodatkowo w badaniu tym nie brał udziału żaden pacjent w wieku 4 lat i tylko dwóch pacjentów w wieku 5 lat. W przypadku badania dla etanerceptu, populacja badana obejmowała pacjentów w wieku od 4 do 17 lat, jednakże jego stosowanie jest ograniczone zapisami obecnego programu lekowego dla pacjentów od 6 roku życia.

W analizie błędnie przyjęto koszt jednostkowy adalimumabu. Koszt za 1 mg ADA uwzględniony w analizie wnioskodawcy z uwzględnieniem i bez uwzględnienia instrumentu podziału ryzyka wynosi odpowiednio [redacted] zł (z RSS) oraz [redacted] zł (bez RSS). Przyjęta przez wnioskodawcę w analizie podstawowej w wariantcie bez RSS cena adalimumabu wynosząca [redacted] zł za 1 mg jest błędna, ponieważ odnosi się do ceny maksymalnej za opakowanie leku równej [redacted] zł, [redacted]. Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym cena urzędowa wynosi natomiast [redacted] zł, co odpowiada cenie [redacted] zł za 1 mg. Dodatkowo należy zwrócić uwagę, że dla komparatora uwzględniono ceny hurtowe brutto (w wariantcie bazującym na cenach z Obwieszczenia MZ), więc również dla ADA w wariantcie bez RSS należałoby uwzględnić cenę hurtową brutto – [redacted] zł za 1 mg. Inne podejście w sposób nieuprawniony różnicuje porównywane technologie na korzyść interwencji. Korektę wykonano w ramach obliczeń własnych Agencji, których wyniki przedstawiono w rozdz. 5.2.

Dane dotyczące ceny jednostki etanerceptu zaczerpnięto z aktualnego na dzień złożenia analiz OMZ 24.06.2015. Ceny etanerceptu i adalimumabu w wariantcie bez RSS nie uległy zmianie w stosunku do aktualnie obowiązującego Obwieszczenia (OMZ 25.02.2016). Wyceny pozostałych świadczeń nie uległy zmianie w stosunku do aktualnie obowiązujących zarządzeń NFZ.

### 5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca w analizach wskazuje, iż w celu zapewnienia wiarygodności modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną poprzez wprowadzanie skrajnych wartości parametrów, a także sprawdzono kod źródłowy pod kątem błędów syntaktycznych oraz przetestowano powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości parametrów wejściowych. W ramach walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania adalimumabu.

W Agencji przeprowadzono walidację wewnętrzną dostarczonego przez wnioskodawcę modelu poprzez:

- sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu,
- sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w modelu z wartościami zawartymi w opisie analizy ekonomicznej wnioskodawcy,
- sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym.

W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji zidentyfikowali błąd w formułach użytych w modelu, skutkujący przypisaniu różnych wartości PASI75 dla porównywanych interwencji pomimo założenia o identycznych efektach zdrowotnych interwencji stanowiącego podstawę analizy minimalizacji kosztów.

Odnaleziono także błąd, polegający na tym, że w domyślnych ustawieniach modelu zamiast domyślnej wartości parametru „maksymalny czas trwania terapii” (zgodnie z programem lekowym) ustawiona jest wartość z analizy wrażliwości (brak ograniczeń czasu trwania terapii biologicznej).

Wyżej wymienione nieprawidłowości skorygowano, a poprawne wyniki przedstawiono w rozdz. 5.2.

### 5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Obliczenia własne przeprowadzone przez analityków Agencji przedstawiono w rozdz. 5.2.

W analizie wrażliwości modelu wnioskodawcy testowano także średni koszt 1 mg ETA oszacowany na podstawie komunikatów DGL (V 2014–VI 2015 r.), który wyniósł 19,12 zł. Wg najnowszego komunikatu DGL (I–XII 2015 r.) średni koszt 1 mg ETA wyniósł 18,95 zł, a wg danych otrzymanych od NFZ średni koszt tej substancji czynnej stosowanej u pacjentów <18 r.ż. z rozpoznaniem głównym L40.0 wyniósł 18,98 zł. Tym samym niniejszy koszt ETA uwzględniony w analizie wnioskodawcy był wyższy niż ten koszt, wyliczony na podstawie najnowszych źródeł danych. Uwzględnienie najniższej wartości tego parametru (18,95 zł) powodowało nieznaczny spadek kosztów ETA (o 0,88%) w porównaniu do stosowanych oszacowań analizy wrażliwości.

Ponadto, w związku z opinią eksperta klinicznego ankietowanego przez Agencję, wskazującego na możliwość podania leków biologicznych także w warunkach domowych, wykonano obliczenia zakładające 50% podań leków biologicznych w takich warunkach (brak kosztów podania). Uwzględnienie tej wartości powodowało nieznaczny spadek kosztów inkrementalnych (0,6% w wariancie bez RSS i 0,8% w wariancie z RSS).

#### Zestawienie kosztów ADA i ETA

Biorąc pod uwagę AK wnioskodawcy, w której z powodu braku danych bezpośrednio porównujących ADA z ETA we wnioskowanej populacji pacjentów, a także niemożliwość przeprowadzenia porównania pośredniego, ze względu na heterogeniczność badań, wykonano zestawienie efektów zdrowotnych dla ww. technologii. Tym samym poniżej wykonano zestawienie kosztów ww. terapii.

Zestawienie wykonano w czasie terapii zgodnej z okresem z badań klinicznych. Uwzględniono jedynie koszty różnicujące terapie w tym okresie, tj. koszt substancji czynnych i koszt ich podania. Pozostałe koszty, tj. koszt monitorowania czy koszt kwalifikacji do programu, uznano za nieróżnicujące niniejsze technologie. Na podstawie ChPL dla poszczególnych produktów leczniczych przyjęto maksymalne dawkowanie i częstość podań leków.

Tabela 38. Dane wejściowe do oszacowań

Parametry	Źródło danych	ADA	ETA
okres leczenia	Papp 2015, Paller 2008	16 tyg.	12 tyg.
liczba podań	ChPL Humira I Enbrel, Papp 2015, Paller 2008	9	12
maksymalna dawka	ChPL Humira, Enbrel	40	50
koszt za 1 mg	Dane wnioskodawcy, OMZ 25.02.2016		20,98

koszt podania	NFZ 10/2016/DGL, informator o umowach	104	104
---------------	---------------------------------------	-----	-----

Tabela 39. Zestawienie kosztów dla ADA i ETA w okresie obserwacji z badań klinicznych

Kategorie kosztów [zł]	perspektywa NFZ	
	ADA	ETA
koszty leków		12 587,40
koszt podania	936,00	1 248,00
koszt sumaryczny		13 835,40

## 5.4. Komentarz Agencji

Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że adalimumab jest technologią droższą od etanerceptu w leczeniu łuszczycy plackowatej, zarówno w wariantcie bez RSS jak i z RSS.

Warto zwrócić uwagę na szereg ograniczeń analizy, związanych głównie z niskiej jakości danymi z badań klinicznych, przekładających się na niepewność oszacowań.

Zarówno autorzy AE wnioskodawcy, jak i analityk Agencji nie odnaleźli analizy ekonomicznej porównującej stosowanie adalimumabu ze stosowaniem etanerceptu we wnioskowanej populacji obejmującej pacjentów pediatrycznych.



## 6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

### 6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

#### 6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na budżet (AWB) wnioskodawcy było określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych w ramach proponowanego programu lekowego adalimumabu (produktu Humira, ADA) w leczeniu dzieci w wieku od 4 do 17 lat ze stwierdzoną łuszczycą plackowatą o umiarkowanym lub ciężkim stopniu nasilenia spełniających kryteria zaawansowania w skali PASI >10, BSA >10%, CDLQI >10, które nie mogą przyjmować z powodu braku skuteczności, przeciwwskazań lub działań niepożądanych terapii ogólnych w postaci metotreksatu lub cyklosporyny, lub fototerapii lub PUVA, zgodnie z zapisami programu lekowego.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz perspektywy wspólnej (płatnika i pacjentów) w przypadku współpłacenia za leki. W analizie podstawowej perspektywy te są tożsame, ze względu na sposób finansowania rozpatrywanych leków (program lekowy – bezpłatna odpłatność). Perspektywy te różnią się w analizie wrażliwości w przypadku testowania wariantu uwzględniającego koszt terapii wspomagającej (pacjent współpłaci za metotreksat, który przyjęto, że będzie stosowany w ramach tej terapii, patrz poniżej wariant E1-E2). Uwzględniono 2 letni horyzont czasowy, począwszy od 1 stycznia 2016 r.

W analizie porównano dwa scenariusze: aktualny i nowy (prognozowany). W scenariuszu aktualnym przyjęto, że ADA nie będzie finansowany ze środków publicznych we wnioskowanej populacji, natomiast etanercept (ETA) będzie dostępny zgodnie z obecnym statusem refundacyjnym<sup>1</sup>. W scenariuszu nowym założono, że ADA będzie finansowany w ramach proponowanego programu lekowego, a sposób finansowania ETA w populacji pediatrycznej z łuszczycą plackowatą w Polsce nie ulegnie zmianie względem stanu aktualnego. W analizie założono, że, oprócz rozszerzenia wskazania refundacyjnego dla ADA, pozostałe, aktualnie obowiązujące, warunki finansowania nie ulegną zmianie (tj. lek dostępny w ramach tej samej grupy limitowej, bezpłatnie dla pacjenta). Według autorów AWB wnioskodawcy finansowanie wnioskowanej technologii nie wpłynie na liczbę pacjentów leczonych ETA, dlatego założono stałą ich liczbę zarówno w scenariuszu aktualnym, jak i nowym.

Ponadto wykonano jednokierunkową analizę wrażliwości. W analizie wariantów skrajnych testowano wpływ liczby pacjentów kwalifikujących się do leczenia biologicznego (wariant A1-3). W analizie wrażliwości testowano parametry i założenia dotyczące: dawkowania leków biologicznych z uwzględnieniem średniej masy ciała pacjentów (wariant B1) lub *wastage* (wariant C1), kosztu ETA (na podstawie danych DGL, wariant D1), uwzględnienia kosztów terapii wspomagającej po zakończeniu terapii biologicznej (z perspektywy NFZ lub perspektywy wspólnej, wariant E1-2).

Oszacowania wykonano w arkuszu kalkulacyjnym w programie MS Excel.

#### 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Potencjalną liczebność populacji docelowej wyznaczono kompilując polskie dane demograficzne (osoby w wieku 4-17 lat) oraz dane epidemiologiczne dotyczące chorobowości łuszczycy w Niemczech z podziałem na grupy wiekowe (GUS, Matuszewicz 2014). Na podstawie badań epidemiologicznych wyznaczono odsetek dzieci kwalifikujących się do terapii biologicznej (Augustin 2013, Matuszewicz 2014).

<sup>1</sup> Finansowany w ramach programu lekowego: leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10: L.40.0), m.in.: u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 18 lat z ciężką postacią łuszczycy plackowatej z PASI >18, CDLQI >10 oraz BSA >10, które przestały reagować na leczenie lub mają przeciwwskazania, lub nie tolerują co najmniej jednej metody klasycznej terapii ogólnej: metotreksatu, retinoidów, cyklosporyny. Czas leczenia w programie to: 24 tygodnie.

Faktyczną liczbę dzieci z populacji docelowej, u których stosowane będzie leczenie biologiczne oszacowano uwzględniając dane dotyczące liczby pacjentów leczonych ETA w latach 2013–2014 (AWA Remsima 2015), liczbę dzieci leczonych biologicznie w 2014 r. (Sejm – 5. PP) oraz informacje od wnioskodawcy.

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- leki biologiczne,
- diagnostyka (kwalifikacja do leczenia),
- podanie leków biologicznych,
- monitorowanie terapii biologicznej.

W analizie podstawowej nie rozważono możliwości stosowania przez pacjentów terapii wspomagających w przypadku zakończenia terapii biologicznej.

Koszty ADA uzyskano od wnioskodawcy. Koszty ETA określono na podstawie wykazu leków refundowanych (na dzień 1 lipca 2015 roku), a koszty świadczeń medycznych wg wyceny określonej w zarządzeniu NFZ (NFZ 36/2015/DGL).

Schematy dawkowania poszczególnych leków przyjęto zgodnie z obowiązującym (dla ETA) i proponowanym (dla ADA) programem lekowym w terapii łuszczycy plackowatej u dzieci i młodzieży. Masę ciała pacjentów obliczono na podstawie danych z badań klinicznych (Papp 2013 i Paller 2008). Wielkość dawki oszacowano przy założeniu, że parametr dotyczący masy ciała ma rozkład normalny. W obliczeniach analizy przyjęto konserwatywnie, że dzieci leczone są każdym z leków przez maksymalny możliwy czas oraz że pacjent kwalifikujący się do terapii biologicznej w danym roku otrzyma maksymalną możliwą liczbę podań leku (odpowiada to sytuacji, w której pacjenci są kwalifikowani na początku roku). Z uwagi na niewielką prognozowaną liczbę dzieci leczonych ADA nie rozważano możliwości uwzględnienia różnych momentów rozpoczęcia terapii i przeniesienia części podań leku na kolejny rok.

## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 40. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	66*	66*
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0	0
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym**	2	4

\* określono jako pacjentów w wieku 4-17 lat z łuszczycą kwalifikujących się do terapii biologicznej (nie podano dokładnych kryteriów kwalifikacji, w związku z czym nie wiadomo czy populacja w ten sposób zdefiniowana odpowiada warunkom określonym kryteriach selekcji do proponowanego programu lekowego). \*\*pacjenci leczenia.

W scenariuszu aktualnym założono, że ADA nie będzie leczony żaden pacjent, natomiast ETA otrzyma jeden pacjent w 2016 r. i jeden chory w 2017 r. W scenariuszu prognozowanym przyjęto, że ADA będzie przyjmowany przez 2 pacjentów w 2016 r. i 4 chorych w 2017 r., a ETA po jednym pacjencie w każdym roku.

**W związku z odnalezieniem błędów zarówno w opisie AWB, jak i modelu finansowym wnioskodawcy, poniżej przedstawiono poprawione wyniki.** Błędy wynikały z przyjęcia okresu trwania terapii ADA, niezgodnego z zapisami projektu programu lekowego (2 lata zamiast 96 tygodni), co wpłynęło na niepoprawne wyliczenia kosztów związanych z terapią ADA w 2017 r. w scenariuszu prognozowanym (art. zastosowano niewłaściwą liczbę podań ADA). Nieprawidłowo wyliczono także koszty ADA w wariantcie bez RSS, przyjmując cenę leku niezgodną z wnioskowaną.

Tabela 41. Wyniki analizy wpływu na budżet – analiza podstawowa: poprawione oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów [tys. zł]	Perspektywa NFZ (z RSS)		Perspektywa NFZ (bez RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
<b>Scenariusz istniejący</b>				
Koszty ADA	0	0	0	0
Koszty ETA	20,98	20,98	20,98	20,98
Koszty pozostałe (podania, diagnostyki i monitorowania)	3,17	3,17	3,17	3,17
Koszty sumaryczne	24,15	24,15	24,15	24,15

Kategoria kosztów [tys. zł]	Perspektywa NFZ (z RSS)		Perspektywa NFZ (bez RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
<b>Scenariusz nowy</b>				
Koszty ADA				
Koszty ETA	20,98	20,98	20,98	20,98
Koszty pozostałe (podania, diagnostyki i monitorowania)	10,93	16,77	10,93	16,77
Koszty sumaryczne				
<b>Koszty inkrementalne</b>				
Koszty ADA				
Koszty ETA	0	0	0	0
Koszty pozostałe (podania, diagnostyki i monitorowania)	7,76	13,61	7,76	13,61
Koszty sumaryczne				

Rozszerzenie wskazań refundacyjnych dla ADA o wnioskowaną populację pacjentów spowoduje wzrost wydatków z perspektywy NFZ przy uwzględnieniu zaproponowanego przez wnioskodawcę RSS odpowiednio w dwóch kolejnych latach przy braku RSS. Wzrost kosztów inkrementalnych wynika całkowicie z objęcia finansowaniem ze środków publicznych ADA w nowej grupie pacjentów.

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

Tabela 42. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	?	Autorzy AWB wnioskodawcy wyznaczyli liczbę pacjentów, którzy będą stosować ADA na podstawie założenia, biorąc pod uwagę dostępne dane historyczne. W analizie wnioskodawcy przyjęto, że w kolejnych latach: 2 i 4 pacjentów będzie leczonych ADA. Ekspert kliniczny, ankietowany przez Agencję wskazał, że liczebność tych chorych będzie zdecydowanie większa. Nie wiadomo jednak, jaka będzie rzeczywista liczba pacjentów leczonych ADA po objęciu go refundacją we wnioskowanym wskazaniu.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Powołano się na wytyczne AOTMiT i długość trwania pierwszej decyzji refundacyjnej.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK/?	Ceny leków i wyceny świadczeń są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku. Nieprawidłowo wyliczono koszt ADA w wariacie bez RSS (szczegóły podano poniżej).
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	Autorzy AWB wnioskodawcy założyli, że rozszerzenie wskazania refundacyjnego dla ADA nie spowoduje zwiększenia liczby dzieci i młodzieży leczonych biologicznie. Takie podejście argumentowano aktualnie małą liczbą pacjentów pediatrycznych leczonych biologicznie, mimo że kryteria kwalifikacji do programu spełnia większa liczba pacjentów. Przyjęli także, że ADA „najpewniej nie wpłynie na liczbę pacjentów leczonych” ETA, jednak takiego podejścia nie uzasadniono. Jednocześnie założono stałą liczbę pacjentów stosujących ETA, niezmienną w czasie, a takie podejście jest niepewne.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	NIE	W AKL i AE wnioskodawcy jako komparatory przyjęto naturalną historię choroby dla osób w wieku 4-5 lat oraz ETA dla osób od 6 r.ż. we wnioskowanym wskazaniu. W AWB wnioskodawcy rozpatrywano tylko ETA.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK/?	Aktualnie produkt leczniczy Humira we wnioskowanym wskazaniu nie jest finansowana ze środków publicznych w ramach programu lekowego, co jest zgodne z założeniami przyjętymi przez autorów AWB wnioskodawcy. Na podstawie danych NFZ trudno wyciągnąć wnioski odnośnie przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku, gdyż autorzy AWB wnioskodawcy założyli, że wprowadzenie ADA nie wpłynie na sprzedaż ETA, który jest jednym lekiem stosowanym w programie lekowym w populacji pediatrycznej z łuszczycą plackowatą. Zgodnie z danymi NFZ ETA stosowało: 2 osoby <18 r.ż. z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym L40.0 w 2013 r., 2 te same osoby w 2014 r. oraz 3 osoby w 2015 r. (w tym 1 ta sama osoba co w 2013 i 2014 r.). Warto zwrócić uwagę, że leczenia łuszczycy plackowatej, w tym w populacji pediatrycznej finansowane jest w ramach programu lekowego od listopada 2014 r. Tym samym liczba dzieci, które przyjęły ETA po tym czasie wynosi 3 osoby (2 osoby z rozpoznaniem głównym L40.0 i 1 z rozpoznaniem współistniejącym). Wartości te są wyższe niż te przyjęte dla ETA w analizie podstawowej, jednak podobne wartości do tych z NFZ testowano w analizie wrażliwości.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	Założenia wnioskodawcy są niespójne z poziomem sprzedaży wskazywanym we wniosku dla produktów leczniczych Humira. Roczna wielkość dostaw w drugim roku finansowania wnioskowanej technologii lekowej nie kompensuje ilości zużytych mg do leczenia pacjentów, przyjętych w analizie wnioskodawcy.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Lek wydawany pacjentowi bezpłatnie, gdyż ma być dostępny w ramach programu lekowego.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	Nie dotyczy	Lek znajduje się już w grupie limitowej 1050.1, blokery TNF – adalimumab.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono analizę wrażliwości, w tym wariantów skrajnych.

### Ograniczenia wg wnioskodawcy

- „Wyznaczona liczebność populacji docelowej ma charakter przybliżony i może być obarczona błędem wynikającym z braku polskich danych dotyczących kluczowych parametrów. Dane epidemiologiczne wykorzystane przy szacowaniu populacji docelowej pochodzą z zagranicznych badań epidemiologicznych. Łuszczycą jest chorobą, której występowanie oraz stopień zaawansowania są zróżnicowane geograficznie. Z tego względu wykorzystane dane mogą prezentować stan odmienny od polskich realiów.
- Kryteria kwalifikacji dzieci do leczenia biologicznego w zakresie wieku różnią się w zależności od możliwego do stosowania leku biologicznego: od 6 lat dla etanerceptu (aktualny PL) albo od 4 lat dla adalimumabu (projekt PL). Z dostępnych danych wynika że liczba pacjentów pediatrycznych kwalifikujących się do terapii biologicznej jest niewielka, w szczególności najpewniej nie ma w ogóle dzieci w wieku 4–5 lat, które będą leczone biologicznie. W związku z powyższym w niniejszej analizie nie rozważono oddzielnie populacji pacjentów w wieku 4–5 lat, które mogą być leczone biologicznie. Powyższe podejście najpewniej nie ma wpływu na wyniki analizy.
- W szacowaniu liczebności populacji docelowej analizy, ze względu na brak dostępnych danych, nie uwzględniono stopnia zaawansowania choroby (wyrażonego jako PASI>10, BSA>10 oraz CDLQI>10) zaś obliczenia oparto o dane z badań raportujących rodzaje stosowanych terapii (w tym terapii biologicznych) u dzieci i młodzieży z łuszczycą, przyjmując że leki biologiczne były stosowane wyłącznie w przypadku ciężkiej postaci choroby.
- Dostępne źródła informacji dotyczące liczby dzieci i młodzieży leczonych z wykorzystaniem leków biologicznych są niepewne, stąd także przyjęta w analizie liczba pacjentów stosujących leki biologiczne może budzić wątpliwości, jednakże wydaje się być najbardziej wiarygodnym oszacowaniem.

- W obliczeniach analizy przyjęto, że pacjent leczony jest maksymalny czas określony w programie lekowym. Powyższe podejście powoduje że koszt związany z terapią może być naliczany dłużej niż w rzeczywistości (większa liczba podań) i łącznie zawiąza koszt terapii biologicznej w analizowanym horyzoncie czasowym.
- W obliczeniach analizy przyjęto, że pacjent kwalifikujący się do terapii biologicznej w danym roku otrzyma maksymalną możliwą liczbę podań leku (odpowiada to sytuacji w której pacjenci są kwalifikowani do leczenia na początku roku). Powyższe podejście powoduje że koszt związany z lekiem może być przesunięty w czasie i łącznie zawiąza koszt terapii biologicznej w analizowanym horyzoncie czasowym.”

### Ograniczenia wg analityków Agencji

W analizie wnioskodawcy obok ADA rozważono jedynie ETA – jedyny lek biologiczny aktualnie refundowany w przedmiotowym programie lekowym. ETA jest finansowany ze środków publicznych w węższej populacji pacjentów (ze względu na wiek: 6-17 lat i stopień nasilenia zmian łuszczycowych: >18 PASI, CDLQI >10, BSA >10) niż populacja wnioskowana dla ADA. Tym samym w analizie nie rozważono innych metod leczenia, które są stosowane i mogą zostać zastąpione przez wnioskowaną technologię lekową w całkowitej wnioskowanej populacji pacjentów (patrz roz. 3.4.2. niniejszej AWA).

W opisie AWB wnioskodawcy w kilku miejscach (str. 6, 17-18) nieprawidłowo określono populację docelową odnośnie wcześniej stosowanego leczenia – podano leczenie miejscowe, a powinno być leczenie ogólne, zgodnie z projektem programu lekowego. Ponadto wskazano nieprawidłowy kwestionariusz do oceny jakości życia pacjentów DLQI zamiast CDLQI, który jest dedykowany pacjentom pediatrycznym.

### 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W Agencji przeprowadzono walidację wewnętrzną dostarczonego przez wnioskodawcę modelu poprzez:

- sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu,
- sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w modelu z wartościami zawartymi w opisie analizy wpływu na budżet wnioskodawcy,
- sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym.

W wyniku przeprowadzonej walidacji stwierdzono, że model działa poprawnie. Geny leków i wycena świadczeń opieki zdrowotnej są aktualne na dzień opracowywania niniejszej AWA (zgodne z obwieszczeniem MZ z 25.02.2016 r. i zarządzeniem NFZ 10/2016/DGL). Mimo to, zarówno w modelu, jak i w analizie wnioskodawcy odnaleziono kilka nieprawidłowości (opisano poniżej), które wpływały na ostateczne wyniki. Zaobserwowano wzrost wydatków całkowitych w 2016 r. o ok. 4,8% i ich spadek o ok. 3,1% w 2017 r. w wariantcie bez RSS oraz [ ] w 2016 r. i ich spadek o [ ] w 2017 r. w wariantcie z RSS w porównaniu do wyników z analizy wnioskodawcy.

W analizie wnioskodawcy poinformowano, że „czas terapii lekami biologicznymi oraz częstość podań określono na podstawie zapisów obowiązującego i proponowanego programu lekowego. W obliczeniach analizy przyjęto konserwatywnie, że dzieci leczone są przez maksymalny możliwy czas, tj. w przypadku terapii adalimumabem przez 2 lata”. Niniejsze założenie nie jest zgodne z projektem programu lekowego, w którym podano, że czas leczenia ADA dzieci do 18 r.ż. wynosi nie dłużej niż 96 tygodni. Przyjęcie nieprawidłowego okresu trwania terapii ADA wpływało na niewłaściwe oszacowanie liczby podań ADA oraz czasu trwania monitorowania pacjenta w drugim roku stosowania i finansowania ADA. W związku z czym analityk Agencji przeprowadził oszacowania, które uwzględniały właściwy okres trwania terapii ADA (patrz roz. 6.2. i 6.3.2. niniejszej AWA). Przyjęcie prawidłowego czasu leczenia ADA powodowało spadek wydatków całkowitych i kosztów terapii ADA w 2017 r. o 7,5% w wariantcie bez RSS oraz o [ ] w wariantcie z RSS w porównaniu do wyników z analizy wnioskodawcy.

Autorzy AWB wnioskodawcy uwzględnili nieprawidłową cenę produktu leczniczego Humira w wariantcie bez RSS. Na podstawie danych od wnioskodawcy przyjęli, że koszt NFZ za 1 mg ADA wynosi [ ], co po przeliczeniu daje cenę hurtową brutto w wysokości [ ] za opakowanie [ ] ( ). Zgodnie z ceną zbytu netto, określoną we wniosku refundacyjnym, urzędowa cena zbytu wynosi [ ], a cena hurtowa brutto (równa wysokości limitu finansowania) – [ ] za opakowanie niniejszego leku, co odpowiada: [ ] za 1 mg. Ponadto koszt NFZ za 1 mg ADA przyjęty w modelu wnioskodawcy jest zbliżony do tego, obliczonego na podstawie danych DGL z okresu I-XII.2015 r. ( [ ] vs 51,54 zł). Jak poinformowano w analizach wnioskodawcy, aktualnie dla produktu leczniczego Humira obowiązuje RSS, w związku z czym przyjęcie kosztu równego [ ] zł nie znajduje uzasadnienia. W związku z czym analityk Agencji, chcąc zobrazować koszty ADA bez uwzględnienia RSS, przeprowadził obliczenia, z uwzględnieniem kosztu [ ] za 1 mg ADA (patrz roz. 6.3.3. niniejszej

AWA). Przyjęcie właściwego kosztu NFZ za 1 mg ADA powodowało wzrost wydatków całkowitych i kosztów terapii ADA o 4,8% w 2016 i 2017 r. w wariancie bez RSS w porównaniu z oszacowaniami wnioskodawcy.

W analizie wrażliwości nieprawidłowo wyliczono koszt terapii wspomagającej w 2017 r., ponieważ w modelu błędnie przypisano, że pacjent na leczeniu ETA, w drugim roku analizy, przez pełny rok będzie otrzymywał metotreksat (364 dawek zamiast 196 oraz 52 tygodnie monitorowania leczenia zamiast 28 tygodni – powinno się przyjąć takie same wartości jak dla pacjenta w pierwszym roku analizy). Na niniejsze koszty miało wpływ również przyjęcie nieprawidłowego okresu trwania ADA, ponieważ w założeniach wnioskodawcy pacjenci, przez cały rok przyjmowali tylko ADA (natomiast pacjenci kontynuujący terapię, w drugim roku analizy, powinni otrzymywać metotreksat przez 8 tygodni). W związku z czym analityk Agencji przeprowadził oszacowania, które uwzględniały prawidłowo obliczony koszt tej terapii (patrz roz. 6.3.2. niniejszej AWA). Uwzględnienie prawidłowo wyliczonego kosztu terapii wspomagającej powodowało wzrost kosztów inkrementalnych tej terapii w 2017 r. o 160 zł z perspektywy NFZ i o 190 zł z perspektywy wspólnej w porównaniu do oszacowań wnioskodawcy. Miało to jednak niewielki wpływ na wydatki całkowite ( $\leq 0,1\%$ ) w porównaniu do oszacowań analizy podstawowej analityka Agencji.

Istnieją także wątpliwości odnośnie oszacowania wielkości populacji, uwzględnionej w analizie wnioskodawcy. Wartości podane, przez eksperta klinicznego, ankietowanego przez Agencję (patrz tab. 5 niniejszej AWA), są dużo wyższe niż te uwzględnione w analizie wnioskodawcy. Ekspert wskazał również, że aktualnie wnioskowana technologia jest stosowana u nie więcej niż 15 osób w kraju. Nie określił jednak na jakich zasadach pacjenci otrzymują to leczenie (czy art. w ramach JGP czy poza finansowaniem ze środków publicznych). Ekspert zwrócił także uwagę na rozbieżności między odsetkiem osób aktualnie leczonych biologicznie (0% i 5% odpowiednio u pacjentów z PASI 10-18 i z PASI >18), a odsetkiem chorych wymagających takiego leczenia (20% i 80% odpowiednio u pacjentów z PASI 10-18 i z PASI >18) we wnioskowanej populacji pacjentów. Może to tłumaczyć różnice w liczbie pacjentów kwalifikujących się do leczenia biologicznego, a liczbie chorych rzeczywiście leczonych (por. tab. 40 niniejszej AWA). Jednocześnie może to wskazywać na duże trudności w dostępie do leczenia biologicznego w Polsce.

Ponadto w analizie wrażliwości wnioskodawcy testowano wariant uwzględniający koszt terapii wspomagającej po leczeniu biologicznym. Autorzy AWB wnioskodawcy poinformowali, że „z uwagi na brak ścisłych wytycznych dotyczących standardowego sposobu postępowania u pacjentów z łuszczycą plackowatą po zakończeniu leczenia biologicznego, przyjęto, że pacjent po zaprzestaniu stosowania leków biologicznych przechodzi na terapię metotreksatem”. Takie postępowanie uzasadniono tym, że „lek ten jest najtańszym oraz jednym z najczęściej stosowanych leków systemowych w terapii łuszczycy plackowatej w Polsce”. Niniejsze postępowanie nie jest zgodne z opinią eksperta klinicznego, ankietowanego przez Agencję, w której podano, że u pacjentów z populacji pediatrycznej z łuszczycą plackowatą po odstawieniu leczenia biologicznego stosuje się leczenie miejscowe, obserwację.

W analizie wrażliwości testowano także średni koszt 1 mg ETA oszacowany na podstawie komunikatów DGL (V.2014-VI.2015 r.), który wyniósł 19,12 zł. Wg najnowszego komunikatu DGL (I-XII.2015 r.) średni koszt 1 mg ETA wyniósł 18,95 zł, a wg danych otrzymanych od NFZ średni koszt tej substancji czynnej stosowanej u pacjentów <18 r.ż. z rozpoznaniem głównym L40.0 wyniósł 18,98 zł. Tym samym niniejszy koszt ETA uwzględniony w analizie wnioskodawcy był wyższy niż ten koszt, wyliczony na podstawie najnowszych źródeł danych. Uwzględnienie najniższej wartości tego parametru (18,95 zł) powodowało nieznaczny spadek kosztów ETA (o 0,8%) w porównaniu do stosowanych oszacowań analizy wrażliwości.

### 6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

**W związku z odnalezieniem błędów zarówno w opisie AWB, jak i modelu finansowym wnioskodawcy, poniżej przedstawiono poprawione wyniki.** Błędy wynikały z przyjęcia okresu trwania terapii ADA, niezgodnego z zapisami projektu programu lekowego (2 lata zamiast 96 tygodni), co wpłynęło na niepoprawne wyliczenia kosztów związanych z terapią ADA w 2017 r. w scenariuszu prognozowanym (art. zastosowano niewłaściwą liczbę podań ADA). Nieprawidłowo wyliczono także koszty ADA w wariancie bez RSS, przyjmując cenę leku niezgodną z wnioskowaną oraz koszt terapii wspomagającej w 2017 r.

Tabela 43. Wyniki analizy wpływu na budżet – analiza wrażliwości: poprawione oszacowania wnioskodawcy

Wariant	Wartość	Perspektywa NFZ (z RSS)				Perspektywa NFZ (bez RSS)			
		I rok		II rok		I rok		II rok	
		Wydatki terapii ADA**	Wydatki całkowite	Wydatki terapii ADA**	Wydatki całkowite	Wydatki terapii ADA**	Wydatki całkowite	Wydatki terapii ADA**	Wydatki całkowite
Analiza podstawowa									

Wariant A1*	ADA: 2 i 2; ETA: 0 i 0 (SA), 0 i 0 (SP)								
Wariant A2*	ADA: 1 i 1; ETA: 2 i 2 (SA), 1 i 1 (SP)								
Wariant A3*	ADA: 4 i 4; ETA: 2 i 2 (SA), 2 i 2 (SP)								
Wariant B1	ADA: 40 mg, ETA: 46,4 mg								
Wariant C1	ADA: 40 mg, ETA: 47,69 mg								
Wariant D1	ETA: 19,12 zł								
Wariant E1	Terapia wspomagająca z perspektywa NFZ								
Wariant E2	Terapia wspomagająca z perspektywa wspólnej								

\* pacjenci kwalifikujący się do poszczególnej terapii; \*\* uwzględniono wszystkie rozważane koszty terapii ADA (koszt substancji czynnej, podania, diagnostyki i monitorowania); ADA – adalimumab, ETA – etanercept, SA – scenariusz aktualny, SP – scenariusz prognozowany.

Największy wpływ na wyniki analizy, zarówno w przypadku uwzględnienia, jak i nie uwzględnienia proponowanego przez wnioskodawcę RSS, miała zmiana liczby pacjentów pediatrycznych kwalifikujących się do leczenia biologicznego. Zmiany tego parametru testowano, art. w wariantach A2 i A3, które jednocześnie odpowiadają wariantom skrajnym. W wariantach minimalnym i maksymalnym wydatki całkowite z perspektywy NFZ, w związku z finansowaniem ze środków publicznych wnioskowanej technologii, będą zawierać się między: [redacted] przy uwzględnieniu zaproponowanego przez wnioskodawcę RSS oraz [redacted] przy braku RSS.

### 6.3.3. Obliczenia własne Agencji

W związku z odnalezieniem nieprawidłowości w modelu wnioskodawcy, w roz. 6.2. i pkt. 6.3.2. niniejszej AWA, przedstawiono poprawione wyniki wnioskodawcy.

## 6.4. Komentarz Agencji

Wyniki AWB wnioskodawcy wskazują, że objęcie refundacją produktu leczniczego Humira we wnioskowanym wskazaniu związane będzie z dodatkowymi kosztami dla NFZ.

Warto zwrócić uwagę na niepewność oszacowań dotyczących docelowej populacji pacjentów oraz pacjentów, u których będzie stosowana wnioskowana technologia.

W AWA nr AOTM-OT-4351-23/2012 dotyczącej wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Enbrel w podobnym wskazaniu refundacyjnym (art. pacjenci od 6 do 18 roku życia z ciężką postacią łuszczycy plackowatej, z PASI > 18, CDLQI > 10, BSA > 10, u których nie uzyskano poprawy po leczeniu z zastosowaniem co najmniej jednej metody klasycznej terapii ogólnej, tj. metotreksatu, retinoidów, cyklosporyny lub u których występują przeciwwskazania lub działania niepożądane do stosowania ww. metod terapii ogólnej) roczna liczba dzieci, u których będzie stosowany ETA była zbliżona do liczby osób, u których będzie stosowany ADA wg oszacowań eksperta klinicznego, ankietowanego przez Agencję, niż oszacowań wnioskodawcy dla produktu leczniczego Humira. Natomiast dane NFZ dotyczące stosowania ETA w ww. wskazaniu w latach 2013-2015 były dużo niższe i nie potwierdziły przewidywań wnioskodawcy dla ETA.

## 7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Celem analizy racjonalizacyjnej (AR) wnioskodawcy było przedstawienie rozwiązań dotyczących refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, których wdrożenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z analizy AWB, dotyczącej finansowania w Polsce ze środków publicznych produktu leczniczego Humira (adalimumab) u dzieci i młodzieży z umiarkowaną lub ciężką łuszczyką plackowatą.

Proponowane rozwiązanie opiera się na wprowadzeniu odpowiednika/odpowiedników produktu leczniczego Lyrica (pregabalina). Niniejszy produkt jest refundowany w ramach grupy limitowej 242.0 – Leki działające na układ nerwowy – pregabalina od stycznia 2014 r. w leczeniu dorosłych pacjentów z bólem neuropatycznym spowodowanym procesem nowotworowym. W czerwcu 2015 r. EMA dopuściła do obrotu na terenie Unii Europejskiej 2 produkty zawierające pregabalinę, których wskazania rejestracyjne obejmują terapię pacjentów z bólem neuropatycznym (Pregabalin Mylan Pharma, Pregabalin Sandoz). W AR rozważono scenariusz, w którym produkty te będą refundowane od 1.01.2016 r. w Polsce we wspólnej grupie limitowej z lekiem Lyrica. Autorzy analizy wnioskodawcy uzasadnili włączenie odpowiednika/odpowiedników leków do grupy 242.0 następująco: „wszystkie analizowane preparaty – preparat Lyrica i jego odpowiedniki zawierają tę samą substancję czynną (pregabalina) i dostępne są w tej samej postaci (kapsułki)”.

W prognozach wartości refundacji preparatów pregabaliny wykorzystano ceny jednostkowe z obwieszczenia MZ z 24.06.2016 r.

Na podstawie ustawy o refundacji założono, że cena hurtowa odpowiednika lub odpowiedników preparatu oryginalnego pregabaliny będzie o 25% niższa niż cena obecnie refundowanego produktu leczniczego Lyrica i że limit refundacyjny, dla rozszerzonej grupy 242.0, ustalony będzie w oparciu o nowo wprowadzony lek.

Prognozę przyszłego zużycia preparatów pregabaliny przeprowadzono w oparciu o dane NFZ dotyczące liczby zrefundowanych opakowań tego leku w okresie styczeń 2014-kwiecień 2015 r. wg serwisu Ikar Pro. Prognozę zużycia poszczególnych opakowań wykonano metodą regresji liniowej w oparciu o dane miesięczne (oddzielnie dla każdego opakowania), ponieważ dopasowanie liniowe bardzo dobrze odpowiadało dotychczasowemu zużyciu leku. W analizie przyjęto, że ewentualna decyzja o refundacji odpowiednika lub odpowiedników produktu oryginalnego pregabaliny nie wpłynie na całkowite zużycie leku. Przyjęto ponadto, że refundacja nowych preparatów w grupie 242.0 nie zmieni struktury zużycia poszczególnych dawek i wielkości opakowań. Autorzy analizy wnioskodawcy uzasadnili to faktem, „że potencjalne odpowiedniki aktualnie refundowanego preparatu pregabaliny dostępne są w identycznych dawkach i wielkościach opakowań, jak preparat oryginalny.”

Jednocześnie w AR wnioskodawcy zwrócono uwagę, na ograniczenia wynikające z przyjętych założeń. W obliczeniach przyjęto konserwatywnie, że cena odpowiednika to maksymalna cena dopuszczona w zapisach Ustawy o refundacji. Objęcie finansowaniem ze środków publicznych odpowiednika lub odpowiedników produktu leczniczego Lyrica wymagać będzie złożenia wniosków o refundację przez właściwych przedstawicieli podmiotów odpowiedzialnych. Tym samym niepewny jest termin wprowadzenia ich do refundacji.

**Tabela 44. Wyniki analizy racjonalizacyjnej: oszacowania wnioskodawcy**

	2015 r.	2016 r.	2017 r.
Tylko preparat oryginalny	5,5 mln zł	11,2 mln zł	15,2 mln zł
Wprowadzenie odpowiednika	-	8,5 mln zł	11,5 mln zł
Oszczędności	-	2,7 mln zł	3,7 mln zł

W wyniku proponowanych rozwiązań systemowych uzyskane oszczędności mogą wynieść: 2,7 mln zł w 2016 r. i 3,7 mln zł w 2017 r. Środki te są wystarczające dla pokrycia wydatków związanych z refundacją ADA we wnioskowanym wskazaniu.



## 8. Uwagi do zapisów programu lekowego

W odniesieniu do badania Papp 2015 w kontekście zapisów proponowanego programu lekowego dla ADA – patrz rozdział 4.1.3.2., gdzie analitycy Agencji przedstawili swoje uwagi na ten temat w punktach 3 – 7.

Ponadto, zauważyć można pewne nieścisłości w zapisach w/w programu – w części dotyczącej dawkowania, zarówno etanercept, jak i adalimumab, jako kategorię wiekową ma wskazaną dzieci w wieku 6 – 17 lat, w czasie gdy wnioskowana populacja dla adalimumabu mieści się w zakresie wiekowym 4 – 17 lat (co jest też wskazane w innych częściach programu i co dodatkowo wskazuje na jego niekonsekwencje).

Dodatkowo, zestawiając obecnie obowiązujący program lekowy dla ETA z tym proponowanym dla ADA, a w którym leczeniem dzieci z umiarkowaną do ciężkiej postaci łuszczycy stosowane mogą być ETA i ADA, zauważyć można pewne różnice. W kryteriach kwalifikacji obecnie obowiązującego programu wskazane są bowiem częściowo inne niż w proponowanym programie terapie, po których zastosowaniu i wykazaniu ich nieskuteczności (tj. po co najmniej jednej z nich) pacjent może zostać zakwalifikowany do stosowania leczenia biologicznego – w programie obecnie obowiązującym mowa jest o metotreksacie, cyklosporynie i o retinoidach (te ostatnie w dawce nie mniejszej niż 0,5 mg/kg m.c./ dobę, oceniane po dwóch miesiącach), natomiast w programie proponowanym – o metotreksacie, cyklosporynie i o fototerapii u dzieci do 14 roku życia i PUVA u dzieci powyżej 14 roku życia ocenianych po 3 miesiącach. Zmiana kryteriów kwalifikacji dla etanerceptu u dzieci powinna zostać zaakceptowana przez wnioskodawcę dla tej technologii.

## 9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Humira (adalimumab) we wnioskowanym wskazaniu przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 5-6.04.2016 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: Humira, adalimumab. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje pozytywne, w tym 2 z nich były ograniczone do populacji lub sytuacji klinicznej. W rekomendacjach tych zwrócono uwagę na korzyść kliniczną z zastosowania ADA w populacji zgodnej z zarejestrowanym wskazaniem. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 45. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Humira (adalimumab)

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
HAS 2016	Leczenie przewlekłej ciężkiej łuszczycy plackowatej u dzieci i młodzieży od 4 r.ż., w przypadku niewystarczającej odpowiedzi na leczenie miejscowe i fototerapie, lub gdy terapie te są niewłaściwe	Produkt leczniczy Humira (adalimumab) <b>jest rekomendowany</b> do umieszczenia na liście leków refundowanych w ramach narodowego ubezpieczenia oraz na liście leków dopuszczonych do stosowania w szpitalnictwie. Zaproponowana stawka zwrotu: 65%. Rzeczywistą korzyść (SMR) ADA określono jako ważną w leczeniu przewlekłej ciężkiej łuszczycy plackowatej u dzieci i młodzieży od 4 r.ż. określonych przez: - niepowodzenie (niewystarczająca odpowiedź lub nietolerancja czy przeciwwskazania) co najmniej dwóch spośród nie-biologicznych terapii ogólnych i fototerapii, - rozszerzoną formę i/lub znaczący wpływ psychospołeczny. Stwierdzono także, że ADA nie przynosi żadnej poprawy w rzeczywistej korzyści (ASMR V) w ww. populacji.
SMC 2015	Leczenie przewlekłej ciężkiej łuszczycy plackowatej u dzieci i młodzieży od 4 r.ż., którzy mieli nieodpowiednią odpowiedź na lub nie kwalifikują się do terapii miejscowej i fototerapii	Produkt leczniczy Humira (adalimumab) <b>jest rekomendowany do ograniczonego stosowania</b> w obrębie szkockiego NHS. Ograniczenia odnoszą się do osób z ciężką chorobą definiowaną jako PASI $\geq 10$ i DLQI $> 10$ . Leczenie ADA pediatrycznej populacji poprawia objawy łuszczycy i jakość życia.
AWMSG 2015	Leczenie ciężkiej łuszczycy plackowatej u dzieci i młodzieży od 4 r.ż., którzy mieli nieodpowiednią odpowiedź na lub nie kwalifikują się do terapii miejscowej i fototerapii	Produkt leczniczy Humira (adalimumab) <b>jest rekomendowany</b> jako opcja <b>do ograniczonego stosowania</b> w obrębie walijskiego NHS. Przepisywanie leku powinno być ograniczone do klinicznej sytuacji, jak określono w rekomendacji NICE dla dorosłych <sup>2</sup> .

Ponadto NICE jest w trakcie przygotowywania rekomendacji dla adalimumabu (etanerceptu i ustekinumabu) w leczeniu ciężkiej łuszczycy zwykłej u dzieci i młodzieży. Poinformowano, że planowany termin jej publikacji to: 26.07.2017 r.

<sup>2</sup> Wg rekomendacji NICE 2008 odnoszącej się do dorosłych pacjentów ADA jest rekomendowany jako opcja terapeutyczna w łuszczycy plackowatej, kiedy chory ma ciężką postać definiowaną przez PASI  $\geq 10$ , DLQI  $> 10$  oraz nie odpowiada na standardową terapię systemową, w tym cyklosporynę, metotreksat i PUVA (psoralen i naświetlanie długimi falami UV) lub nie toleruje, lub ma przeciwwskazania do ww. leczenia. Leczenie ADA powinno zostać przerwane u chorych z brakiem właściwej odpowiedzi (75% redukcja w PASI od rozpoczęcia leczenia lub 50% redukcja w PASI i 5-punktowa redukcja w DLQI od rozpoczęcia leczenia) po 16 tygodniach od rozpoczęcia leczenia (patrz AWA nr AOTMiT-OT-4351-30/2015).

## 10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 46. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Humira, 40 mg, 2 pudełka kartonowe			Humira, 40 mg, 2 ampułko-strzykawki		
	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	RSS	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	RSS
Austria	Brak refundacji			Brak refundacji		
Belgia	Brak refundacji			Brak refundacji		
Bulgaria	Brak refundacji			Brak refundacji		
Chorwacja	Brak refundacji			Brak refundacji		
Cypr	Nie dotyczy			Nie dotyczy		
Czechy	Brak refundacji			Brak refundacji		
Dania	100%	Brak	Nie	100%	Brak	Nie
Estonia	Brak refundacji			Brak refundacji		
Finlandia	Brak refundacji			Brak refundacji		
Francja	Brak refundacji			Brak refundacji		
Grecja	Nie dotyczy			Nie dotyczy		
Hiszpania	Brak refundacji			Brak refundacji		
Holandia	100%	Brak	Nie	100%	Brak	Nie
Irlandia	Brak refundacji			Brak refundacji		
Islandia	Brak refundacji			Brak refundacji		
Liechtenstein	Nie dotyczy			Nie dotyczy		
Litwa	Brak refundacji			Brak refundacji		
Luksemburg	Brak refundacji			Brak refundacji		
Łotwa	Brak refundacji			Brak refundacji		
Malta	Nie dotyczy			Brak refundacji		
Niemcy	100%	Brak	Nie	100%	Brak	Nie
Norwegia	100%	Brak	Nie	100%	Brak	Nie
Portugalia	Brak refundacji			Brak refundacji		
Rumunia	Nie dotyczy			Brak refundacji		
Słowacja	Brak refundacji			Brak refundacji		
Słowenia	Brak refundacji			Brak refundacji		
Szwajcaria	Nie dotyczy			Nie dotyczy		
Szwecja	100%	100%	Brak	100%	100%	Brak
Węgry	Brak refundacji			Brak refundacji		
Wielka Brytania	Brak refundacji			Brak refundacji		
Włochy	Brak refundacji			Brak refundacji		

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę, we wnioskach refundacyjnych (aktualne na 14.09.2015 r.), produkty lecznicze Humira są finansowane w 5 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). W krajach tych niniejsze leki są w 100% refundowane, bez żadnych ograniczeń. Nie są także stosowane żadne instrumenty podziału ryzyka. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

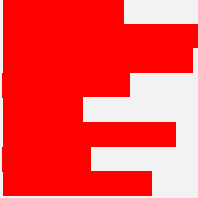
Natomiast w analizach wnioskodawcy (pierwotnych z sierpnia 2015 r. i aktualizowanych w marcu 2016 r.) poinformowano, że ADA jest aktualnie refundowany w leczeniu dzieci z łuszczycą, oprócz ww. krajów, także w Grecji i Szwajcarii. Nie wiadomo skąd wynikają rozbieżności między ww. źródłami danych.

Z wyszukiwań analityka Agencji wynika, że produkt leczniczy Humira we wnioskowanym wskazaniu nie jest refundowany w Szwajcarii, natomiast nie odnaleziono stosownych informacji dla Grecji.

## 11. Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów

### 11.1. Opinie ekspertów klinicznych

Tabela 47. Opinie ekspertów dotyczące finansowania wnioskowanej technologii

Ekspert	Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych	Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych	Stanowisko własne ws. Finansowania ze środków publicznych
	<p>„Łuszczyca jest schorzeniem uwarunkowanym genetycznie, o bardzo różnym przebiegu i odpowiedzi na leczenie. Obraz kliniczny jest różnorodny od pojedynczych blaszek poprzez zmiany plackowate występujące na różnych obszarach ciała, aż do zajęcia całej skóry. Zwykle nie wymaga leczenia ogólnego, w cięższych przypadkach najczęściej stosowane są środki immunosupresyjne: metotreksat, cyklosporyna oraz fototerapia. Istnieje jednak grupa pacjentów, która nie odpowiada na to leczenie i dla tej niezbyt wielkiej grupy pacjentów jedynym ratunkiem są leki biologiczne skierowane przeciwko cytokinom prozapalnym. Do tej właśnie grupy należy adalimumab (...). Wskazaniem do stosowania leku są przypadki ciężkiej przewlekłej łuszczyki zwykłej u dzieci i młodzieży po 4 roku życia, które nie wykazały wystarczającej odpowiedzi na leczenie miejscowe, fototerapię lub nie kwalifikują się do takiego leczenia.”</p>	<p>„Nie ma przesłanek do opiniowania, że leczenie powinno być finansowane ze środków publicznych.”</p>	<p>„Finansowanie ze środków publicznych preparatu Humira (adalimumab) w ramach programu lekowego jest bardzo uzasadnione, przyczyniając się do ratowania zdrowia i życia.”</p>

### 11.2. Opinie organizacji reprezentujących pacjentów

Nie uzyskano odpowiedzi od organizacji pacjenckiej, do której analitycy Agencji zgłosili się z prośbą o opinię.

## 12. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczyło przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego Humira (adalimumab), roztwór do wstrzykiwań, w dwóch wielkościach opakowań:

- 40mg, 2 ampułkostrzykawki + 2 gaziki nasączone alkoholem, kod EAN: 5909990005055 oraz
- 40mg, 2 pudełka kartonowe, każde pudełko zawiera: 1 fiolka + 1 strzykawka + 1 igła + 1 jałowa nasadka + 2 gaziki nasączone alkoholem, kod EAN: 5909990005031

w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)” do stosowania u dzieci w wieku 4 – 17 lat z PASI>10, BSA>10 i CDLQI>10. Proponowane warunki refundacji obejmują wprowadzenie wnioskowanych produktów leczniczych do istniejącej (1050.1 – blokery TNF – adalimumab) grupy limitowej w ramach katalogu B (leki dostępne w ramach programu lekowego) przy wysokości limitu finansowania na poziomie ceny hurtowej brutto oraz kwalifikację do poziomu refundacji 100% (kategoria odpłatności dla pacjenta: bezpłatne).

Wraz z wnioskiem refundacyjnym Agencja otrzymała komplet analiz HTA w przedmiotowym temacie. Ostatecznie zweryfikowane analizy (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały części wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. Wymagań minimalnych.

### Problem zdrowotny

Łuszczycyca plackowata, inaczej zwykła, jest najczęstszą postacią łuszczycy – zapalnej choroby skóry o charakterze przewlekłym, z okresami remisji i nawrotów, która charakteryzuje się hiperproliferyacją naskórka, rozrostem naczyń krwionośnych skóry oraz gromadzeniem się w niej komórek zapalnych.

Łuszczycę dzieli się w zależności od nasilenia na **postać łagodną, umiarkowaną i ciężką** i do oceny tego nasilenia u dzieci stosuje się zazwyczaj następujące wskaźniki: PASI, BSA, PGA, a w odniesieniu do jakości życia – skale CDLQI oraz PedsQL, przy czym im wyższe wartości PASI, BSA, PGA i CDLQI, tym nasilenie choroby jest większe, w przeciwieństwie do wyników skali PedsQL, w której im większy wynik, tym lepsza jakość życia. Przyjmuje się, że jeśli wynik PASI i/lub BSA wynosi >10, u pacjentów rozpoznaje się łuszczycę o postaci umiarkowanej do ciężkiej. W odniesieniu do skali CDLQI wynik 7 – 12 świadczy o umiarkowanym, 13 – 18 – bardzo dużym, a 19 – 30 – ogromnym wpływie choroby na życie pacjenta.

### Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego do terapii adalimumabem lub etanerceptem, tj. w subpopulacji pacjentów w wieku od 6 lat i z PASI powyżej 18, kwalifikowani mają być art. pacjenci pediatryczni, u których stwierdzono ściśle określony stopień zaawansowania choroby oraz u których w okresie poprzedzającym kwalifikację do programu nie uzyskano poprawy po leczeniu z zastosowaniem co najmniej jednej klasycznej terapii ogólnej lub u których występują przeciwwskazania do ich stosowania, lub u których wystąpiły działania niepożądane po ich stosowaniu uniemożliwiające kontynuowanie terapii. Przedmiotowy program jako klasyczne terapie ogólne wymienia: metotreksat, cyklosporynę, fototerapię u dzieci do 14 roku życia oraz PUVA u dzieci po 14 roku życia podawane w konkretnych dawkach i przez konkretny czas. Zatem wykorzystanie jednej z w/w terapii zakończone niepowodzeniem/brakiem poprawy lub brak możliwości zastosowania w/w terapii ze względu na przeciwwskazania lub działania niepożądane powoduje, że pacjent może zostać zakwalifikowany do terapii adalimumabem lub etanerceptem. Oznacza to także, że nadal, obok adalimumabu i etanerceptu, opcjami terapeutycznymi dla dziecka chorego na łuszczycę plackowatą pozostają te terapie klasyczne, które wcześniej nie były u niego stosowane lub rozważane – art. w przypadku zastosowania metotreksatu i zaobserwowaniu u pacjenta działań niepożądanych z nim związanych możliwe do zastosowania mogą być nie tylko adalimumab lub etanercept, ale też cyklosporyna, fototerapia u dzieci do 14 roku życia oraz PUVA u dzieci po 14 roku życia.

W odniesieniu do subpopulacji pacjentów w wieku od 4 do 5 roku życia oraz w wieku od 6 roku życia i PASI w zakresie od 10 do 18 (subpopulacji, w których etanercept nie jest refundowany) komparatorem dla adalimumabu, analogicznie jak zostało to opisane powyżej, zgodnie z zapisami przedmiotowego programu lekowego może być przynajmniej jedna z wymienionych przez ten program klasycznych terapii ogólnych, o ile

wcześniej nie została zastosowana i nie wykazała braku skuteczności, pacjent nie miał przeciwwskazań do jej stosowania lub istotnych działań niepożądanych uniemożliwiających dalsze jej stosowanie.

Wnioskodawca jako komparator dla adalimumabu wskazał natomiast: u dzieci od 4 do 5 roku życia – naturalny przebieg choroby rozumiany jako podanie placebo lub brak leczenia, u dzieci od 6 roku życia i PASI w zakresie od 10 do 18 – nierefundowany etanercept, a u dzieci od 6 roku życia i PASI powyżej 18 – etanercept refundowany w ramach istniejącego programu lekowego.

### Włączone badania

Do przeglądu systematycznego włączono dwa pierwotne, kontrolowane, randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe badania kliniczne, o kilkietapowym przebiegu, w tym:

- jedno dotyczące wnioskowanej technologii – rejestracyjne, trójramienne badanie Papp 2015 oceniające adalimumab w dwóch dawkach w porównaniu do metotreksatu, zaprojektowane w celu wykazania przewagi ADA (w dawce 0,8 mg/kg, ostatecznie zarejestrowanej) względem MTX w odniesieniu do prawdopodobieństwa uzyskania PASI75 oraz oceny PGA 0-1 w 16 tygodniu badania.
- jedno dotyczące etanerceptu – technologii będącej refundowanym komparatorem dla ADA dla subpopulacji pacjentów w wieku 6 – 17 lat i PASI>18 – rejestracyjne, dwuramienne badanie Paller 2008 oceniające etanercept w porównaniu do placebo, zaprojektowane w celu wykazania przewagi ETA nad PLC w odniesieniu do prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi PASI75 w 12 tygodniu leczenia.

Ze względu na brak wspólnego komparatora w obu w/w badaniach nie było możliwe przeprowadzenie porównania pośredniego, a jedynie zestawienie wyników, a ze względu na różnice metodologiczne obu badań – tylko w odniesieniu do ich pierwszych faz – randomizowanych, podwójnie zaślepionych, trwających 16 tygodni w badaniu Papp 2015 i 12 tygodni w badaniu Paller 2008.

Oceniając wyniki badania Papp 2015, dotyczącego wnioskowanej technologii, należy mieć na uwadze pewne jego ograniczenia, m.in. niewielką liczebność grup (38 osób w grupie ADA 0,8 mg/kg, 37 osób w grupie MTX, ponadto 39 osób w grupie ADA 0,4 mg/kg), dość nierówny rozkład cech klinicznych między grupami, relatywnie krótki okres obserwacji w pierwszej, randomizowanej, podwójnie zaślepionej fazie oceniającej ADA vs MTX (16 tygodni), czy znaczną liczbę pacjentów z odchyleniem od protokołu (w tym 16, którzy dostali niewłaściwy lek lub niewłaściwą dawkę leku).

W odniesieniu do badania Paller 2008 oceniającego etanercept, było ono już przedmiotem oceny Agencji w styczniu 2013 roku i jest to technologia refundowana obecnie w leczeniu dzieci z łuszczycą plackowatą w wieku 6 – 17 lat z PASI>18 w ramach programu lekowego (w odniesieniu do którego proponowane jest rozszerzenie właśnie o ADA u dzieci w wieku 4-17 lat z PASI>10).

### Skuteczność – pierwsze fazy badania

**Badanie Papp 2015 – ADA vs MTX:** po 16 tygodniach ADA 0,8 mg/kg w porównaniu do MTX u istotnie statystycznie większego odsetka pacjentów prowadził do osiągnięcia PASI 75 (pierwszorzędowy punkt końcowy), a także PASI 100, przy czym w odniesieniu do tego drugiego, tylko w przeliczeniach RD. Nie uzyskano istotności statystycznej w odniesieniu do pomiarów PGA 0-1 (drugi, po PASI 75, pierwszorzędowy punkt końcowy) oraz PASI 90. Po tym czasie ADA 0,8 mg/kg w porównaniu do MTX prowadził do istotnie statystycznie lepszej poprawy jakości życia w skali PedsQL, istotności takiej nie uzyskano jednak w odniesieniu do pomiarów z zastosowaniem skali CDLQI.

**Badanie Paller 2008 – ETA vs PLC:** po 12 tygodniach ETA w porównaniu do PLC u istotnie statystycznie większego odsetka pacjentów prowadził do osiągnięcia PASI 75 (pierwszorzędowy punkt końcowy), a także PASI 50, PASI 90 oraz PGA 0-1. Po tym czasie ETA w porównaniu do PLC prowadził do istotnie statystycznie lepszej poprawy jakości życia w skali CDLQI, istotności takiej nie uzyskano jednak w odniesieniu do pomiarów z zastosowaniem skali PedsQL.

### Bezpieczeństwo – pierwsze fazy badania

**Badanie Papp 2015 – ADA vs MTX:** po 16 tygodniach odsetek pacjentów, którzy doświadczyli jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego wymagającego leczenia, był dość podobny między grupami badania, tak jak odsetek pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie niepożądane przynajmniej prawdopodobnie związane z podanym lekiem. Nieco więcej osób z grup ADA niż z grupy MTX doznało zdarzenia o ostrym nasileniu, a u 8% pacjentów z grupy ADA 0,4 mg/kg odnotowano ciężkie zdarzenia, przy czym zdarzeń tego typu nie zaobserwowano ani w grupie ADA 0,8 mg/kg, ani w grupie MTX. W żadnej z grup nie odnotowano zdarzeń prowadzących do przedwczesnej utraty z badania ani zgonu. Nie było istotniejszych różnic między grupami w zakresie poszczególnych zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania, przy czym te zdarzenia, które

zaobserwowano, były rzadkie. Do końca fazy I badania nie zaobserwowano wśród pacjentów przypadków gruźlicy czy nowotworów, a także chorób autoimmunologicznych czy zgonów. Zakażenia i zarażenia stanowiły najczęściej raportowane zdarzenia i najczęściej dotyczyły one obszaru górnych dróg oddechowych, przy czym ryzyko ich wystąpienia było porównywalne między grupami.

**Badanie Paller 2008 – ETA vs PLC:** po 12 tygodniach u podobnego odsetka osób obserwowano zdarzenia niepożądane, nie stwierdzono przy tym żadnych ciężkich zdarzeń niepożądanych w żadnej z grup. Zdarzenia nieinfekcyjne występowały u podobnego odsetka chorych, z kolei infekcje – częściej w grupie ETA niż PLC (różnica ok. 12%). Nie stwierdzono zgonów. Zapalenia górnych dróg oddechowych stanowiły najczęściej raportowane zdarzenia, przy czym ryzyko ich wystąpienia było dość porównywalne między grupami. Ogółem, nie było istotniejszych różnic między grupami w zakresie poszczególnych zdarzeń niepożądanych.

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

Analizę ekonomiczną wykonano w celu oceny opłacalności ADA (produkt leczniczy Humira) finansowania w ramach proponowanego programu lekowego (PL) w porównaniu z alternatywnymi opcjami terapeutycznymi stosowanymi w leczeniu dzieci w wieku od 4 do 17 lat z umiarkowaną lub ciężką postacią łuszczycy, z PASI >10, BSA >10% i CDLQI >10, którzy nie mogą przyjmować z powodu braku skuteczności, przeciwwskazań lub działań niepożądanych terapii ogólnych w postaci metotreksatu lub cyklosporyny, lub fototerapii lub PUVA zgodnie z zapisami programu lekowego.” Analiza została przeprowadzona z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz perspektywy wspólnej, jednak przyjęto założenie, że perspektywy są tożsame. Analizę podstawową przeprowadzono w pięcioletnim horyzoncie czasowym, z zastosowaniem techniki minimalizacji kosztów (przyjęto założenie o braku różnic w skuteczności klinicznej między porównywanymi interwencjami).

Adalimumab jest technologią droższą od etanerceptu w leczeniu łuszczycy plackowatej w populacji pediatrycznej zarówno w wariantcie bez RSS jak i z RSS. Różnica kosztów wynosi odpowiednio 58 358 i [redacted] złotych. W analizie wrażliwości zakres zmian różnicy kosztów w porównaniu do analizy podstawowej wyniósł od [redacted] (założenie o braku ograniczeń czasu trwania terapii biologicznej) do [redacted] (przyjęcie dziesięcioletniego horyzontu analizy) w wariantcie z RSS.

W związku z przedstawieniem przez wnioskodawcę w analizie klinicznej wyników badania z randomizacją potwierdzającego wyższość technologii wnioskowanej nad technologią opcjonalną refundowaną ze środków publicznych (metotreksat we wskazaniu zawierającym się we wnioskowanym wskazaniu), w opinii analityków Agencji nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

Ze względu na brak danych wskazujących na różnice lub brak różnic w efektywności ADA i ETA we wnioskowanej populacji pacjentów przeprowadzone zestawienie kosztów terapii (uwzględniono koszty różniące: substancji czynnych i ich podania) wskazuje, że koszt ADA w 16 tyg. leczenia wynosi [redacted], natomiast koszt ETA w 12 tyg. leczenia wynosi 13,84 tys. zł.

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

Analizę wpływu na budżet (AWB) wnioskodawcy przeprowadzono w celu określenia przewidywanych wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych ADA (produktu Humira) w populacji pediatrycznej określonej w proponowanym programie lekowym.

Analizę podstawową wykonano z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w 2 letnim horyzoncie czasowym (począwszy od 1 stycznia 2016 r.). W analizie porównano dwa scenariusze: aktualny (ADA we wnioskowanej populacji nie będzie finansowany ze środków publicznych, natomiast ETA będzie dostępny zgodnie z obecnym statusem refundacyjnym) i nowy (ADA będzie finansowany w ramach proponowanego programu lekowego, a sposób finansowania ETA nie ulegnie zmianie względem stanu aktualnego). Autorzy AWB wnioskodawcy założyli, że ADA nie będzie przejmował udziałów ETA.

W związku z odnalezieniem błędów (głównie nieprawidłowy okres trwania terapii ADA i cena ADA w wariantcie bez RSS) zarówno w opisie AWB, jak i modelu finansowym wnioskodawcy, poniżej przedstawiono poprawione wyniki. Rozszerzenie wskazań refundacyjnych dla ADA o wnioskowaną populację pacjentów w kolejnych dwóch latach analizy podstawowej spowoduje wzrost wydatków z perspektywy NFZ odpowiednio o: [redacted] w wariantcie z RSS oraz [redacted] w wariantcie bez RSS. Wzrost kosztów inkrementalnych wynika całkowicie z objęcia finansowaniem ze środków publicznych ADA w nowej grupie pacjentów.

W wariantach skrajnych wydatki całkowite z perspektywy NFZ w dwóch kolejnych latach, w związku z finansowaniem ze środków publicznych wnioskowanej technologii lekowej, będą zawierać się odpowiednio między: [redacted] z RSS oraz [redacted] bez RSS.

Warto zwrócić uwagę na niepewność oszacowań liczby pacjentów, u których będzie stosowana wnioskowana technologia, co wpływa na wydatki NFZ.

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

Analizując charakterystykę badania Papp 2015, szczególnie w zakresie kryteriów włączenia i wyłączenia, a także charakterystykę kliniczną pacjentów ostatecznie włączonych do tego badania można zauważyć, że jego populacja nie spełnia całkowicie wymogów stawianych zapisami proponowanego dla ADA programu lekowego. Wymaga on bowiem, aby pacjenci do niego kwalifikowali nie wykazali poprawy po przynajmniej jednej z wymienionych przez program klasycznej terapii ogólnej, mieli przeciwskazania do ich stosowania lub nie mogli ich przyjmować ze względu na ich profil bezpieczeństwa. Tymi wymienionymi terapiami był metotreksat, cyklosporyna, fototerapia u pacjentów do 14 roku życia lub PUVA u pacjentów po 14 roku życia, podane w konkretnych dawkach przez konkretny czas wskazany w przedmiotowym programie. Kryteria kwalifikacji do badania Papp 2015 nie wymagały jednak tego – wymagały „jedynie”, aby terapia miejscowa stosowana u kwalifikowanych pacjentów była nieskuteczna i aby pacjenci ci byli „dopiero” kandydatami do leczenia ogólnoustrojowego. Analizując dalej dostępne dane wskazać należy, że zgodnie z charakterystyką kliniczną pacjentów ostatecznie włączonych do tego badania, od 27% do 45% z nich, w zależności od grupy, przed rozpoczęciem terapii ADA stosowało terapie ogólne, w tym ETA, acytretynę, cyklosporynę lub metotreksat, a od 50% do 67%, również w zależności od grupy – różnego rodzaju fototerapię. Z kolei niestosowanie tych terapii, oprócz MTX, w czasie trwania badania wynikało nie z braku ich skuteczności, przeciwskazań lub kwestii bezpieczeństwa, ale z tego, że „wymycie” (ang. wash-out) pacjentów z wcześniej stosowanych leków lub innych terapii ogólnoustrojowych, w tym fototerapii i PUVA, konieczne było do oceny efektywności klinicznej ADA (tj. prowadziło to do usunięcia czynników zakłócających tą ocenę w postaci innych terapii). Na tej podstawie wywnioskować można, że pacjenci włączeni do badania Papp 2015 znajdowali się raczej na wcześniejszym etapie choroby niż pacjenci, którzy byliby kwalifikowani do leczenia ADA w ramach przedmiotowego programu lekowego – kwalifikowali się bardziej do 2, niż do 3, jak wymaga tego w/w program, linii leczenia. Populacja badania Papp 2015 byłaby bardziej zbieżna z populacją spełniającą kryteria kwalifikacji do w/w programu, gdyby w 100% była po wcześniejszym stosowaniu terapii ogólnych. Jakkolwiek, nie można jednoznacznie wykluczyć tego, że w badaniu Papp 2015 nie uczestniczyli, przynajmniej pojedynczy, pacjenci po niepowodzeniu terapii ogólnych (klasycznych lub ETA), lub tacy, którzy nie mogli ich stosować z powodu przeciwskazań lub kwestii bezpieczeństwa – brak jest tak szczegółowych danych.

Proponowany program lekowy daje możliwość stosowania ADA przez 96 tygodni, w czasie gdy brak jest badań uzasadniających tak długie ciągle stosowanie.

Proponowany program lekowy umożliwia zakwalifikowanie do leczenia ADA pacjentów w wieku od 4 lat, w czasie gdy, jak wynika z charakterystyki demograficznej pacjentów włączonych do badania Papp 2015, pomimo kryteriów kwalifikacji mówiących o wieku od 4 lat, ostatecznie nie został do niego włączony żaden 4-letni pacjent. Ponadto, do badania tego weszło tylko: 2 pacjentów w wieku 5 lat i 4 pacjentów w wieku 6 lat i to do grupy ADA 0,4 mg/kg (niezarejestrowanej ostatecznie dawki ADA), 6 pacjentów w wieku 7 lat po 2 do każdego ramienia badania oraz 5 pacjentów w wieku 8 lat – po 1 do grupy MTX i ADA 0,4 mg/kg i 3 do grupy ADA 0,8 mg/kg. Brak jest dalszych szczegółowych danych o liczebności konkretnych grup wiekowych w ramach badania, wiadomo jedynie, że pacjentów w wieku 9 – 17 lat było 34 w grupie MTX, 30 w grupie ADA 0,4 mg/kg i 33 w grupie ADA 0,8 mg/kg. Zatem brak jest doświadczeń w stosowaniu ADA wśród 4-letnich pacjentów i jest ono niewielkie w odniesieniu do pacjentów w wieku 5 – 8 lat. Zauważyć przy tym należy, że do badania Paller 2008, który również w kryteriach kwalifikacji, w odniesieniu do wieku, wskazywał na min. 4 lata pacjenta, ostatecznie włączono: w wieku 4 lat – 2 pacjentów do grupy PLC i 3 pacjentów do grupy ETA, w wieku 5 lat – 3 pacjentów do grupy PLC i 1 do grupy ETA, w wieku 6 lat – 1 pacjenta do grupy PLC i 2 do grupy ETA, w wieku 7 lat – 2 pacjentów do grupy PLC i 5 do grupy ETA, 8 lat – 9 pacjentów do grupy PLC i 6 do grupy ETA.

Proponowany program lekowy umożliwia zakwalifikowanie do leczenia ADA pacjentów z PASI na poziomie przynajmniej 10, w czasie gdy w badaniu Papp 2015 mediana PASI u pacjentów w grupie ADA 0,8 mg/kg wynosiła 15,3 (zakres 10,2 – 50,4). Zauważyć należy przy tym, że w/w program dla ETA wymaga od pacjentów PASI na poziomie przynajmniej 18, w czasie gdy w badaniu Paller 2008 mediana PASI w grupie ETA wynosiła 16,7 (zakres 12,0 – 51,6).

Proponowany program lekowy wskazuje, że „terapię i udział pacjenta w programie należy przerwać w przypadku nieuzyskania adekwatnej odpowiedzi na leczenie po 16 i 28 tygodniach od podania pierwszej dawki adalimumabu. (...)” Zauważyć należy, że o ile tydzień 16 w ocenie skuteczności leczenia ADA jest słuszny jako punkt czasowy, ponieważ do tego czasu oceniano efektywność kliniczną tej substancji w ramach I fazy badania Papp 2015 (randomizowanej, podwójnie zaślepionej), o tyle nie jest jasne, z jakiego powodu pojawia się tydzień 28 – w takim punkcie czasowym nie była oceniana efektywność kliniczna tej substancji podawanej w sposób ciągły w badaniu Papp 2015 u osób odpowiadających na leczenie.



**Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Odnaleziono 3 rekomendacje refundacyjne (francuska, szkocka, walijska), które zalecały finansowanie produktu leczniczego Humira w leczeniu ciężkiej łuszczycy plackowatej u dzieci i młodzieży od 4 r.ż., którzy mieli nieodpowiednią odpowiedź na lub nie kwalifikują się do terapii miejscowej i fototerapii. W 2 rekomendacjach ograniczono refundację do łuszczycy ciężkiej definiowanej jako PASI  $\geq 10$  i DLQI  $> 10$ .

## 13. Źródła

### Problem decyzyjny i zdrowotny

ChPL Humira	<a href="http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000481/WC500050870.pdf">http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000481/WC500050870.pdf</a> (data dostępu 31.03.2016)
ChPL Enbrel	<a href="http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000262/WC500027361.pdf">http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000262/WC500027361.pdf</a> (data dostępu 04.04.2016)
Cardif	<a href="http://sites.cardiff.ac.uk/dermatology/quality-of-life/childrens-dermatology-life-quality-index-cdlqi/cdlqi-information-and-instructions/">http://sites.cardiff.ac.uk/dermatology/quality-of-life/childrens-dermatology-life-quality-index-cdlqi/cdlqi-information-and-instructions/</a> (data dostępu 31.03.2016)
Humira ZO	<a href="http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_All_Authorised_presentations/human/000481/WC500050866.pdf">http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_All_Authorised_presentations/human/000481/WC500050866.pdf</a> (data dostępu 31.03.2016)
Humira EC	<a href="http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h256.htm">http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h256.htm</a> (data dostępu 31.03.2016)
OMZ 26.08.2015	<a href="http://www.mz.gov.pl/wp-content/uploads/2015/08/Zalacznik-do-obwieszczenia13390.pdf">http://www.mz.gov.pl/wp-content/uploads/2015/08/Zalacznik-do-obwieszczenia13390.pdf</a>
OMZ 25.02.2016	<a href="http://www.mz.gov.pl/wp-content/uploads/2016/02/Zalacznik-do-obwieszczenia16820.pdf">http://www.mz.gov.pl/wp-content/uploads/2016/02/Zalacznik-do-obwieszczenia16820.pdf</a>
Puzenat 2010	Puzenat E. et al. What are the best outcome measures for assessing plaque psoriasis severity? A systemic review of the literature. <i>JEADV</i> 24:10–16.
Wielowieyska-Szybińska 2012	Wielowieyska-Szybińska D, Wojas-Pelc A, Przebieg i postępowanie w łuszczycy zwykłej, <i>Post Dermatol Alergol</i> 2012;XXIX, 2:123-127 Poznań, 2012
NFZ JGP	<a href="https://prog.nfz.gov.pl/APP-JGP/Grupa.aspx?id=G6E5p7mEx%2fw%3d">https://prog.nfz.gov.pl/APP-JGP/Grupa.aspx?id=G6E5p7mEx%2fw%3d</a> (dostęp 04.04.2016)

### Wytyczne praktyki klinicznej i rekomendacje refundacyjne

PTD 2012	Szepietowski J, Adamski Z, Chodorowska G, Gliński W. (2012) Wytyczne PTD. Leczenie łuszczycy zwyczajnej – rekomendacje ekspertów Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. Część I: łuszczycza łagodna, łuszczycza wieku dziecięcego. <i>Przeegl Dermatol</i> (99):83–96.
EDF 2015	European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris Update 2015 EDF in cooperation with EADV and IPC
NICE 2012	National Clinical Guideline Centre. (2012) Wytyczne NICE. Psoriasis: The assessment and management of psoriasis. NICE guidelines [CG153]. NICE dostęp: <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/cg153/resources/guidance-psoriasis-pdf">https://www.nice.org.uk/guidance/cg153/resources/guidance-psoriasis-pdf</a>
AAD 2008 - 2011	Menter A., Gottlieb A., Feldman R.S., Van Voorhees A.S., Leonardi C.L., Gordon K.B., Lebwohl M., Koo J.Y.M., Elmets C.A., Korman N.J., Beutner K.R., Bhushan R. (2008) Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. <i>Journal of the American Academy of Dermatology</i> 58(8):26–50. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, Gottlieb A, Koo JYM, Lebwohl M, Lim HW, Van Voorhees AS, Beutner KR, Bhushan R. (2009) Wytyczne AAD. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 3. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with topical therapies. <i>Journal of the American Academy of Dermatology</i> 60(4):643–659. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, Gottlieb AB, Koo JYM, Lebwohl M, Lim HW, Van Voorhees AS, Beutner KR, Bhushan R. (2009) Wytyczne AAD. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 4. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with traditional systemic agents. <i>Journal of the American Academy of Dermatology</i> 61(3):451–485. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, Gottlieb A, Koo JYM, Lebwohl M, Lim HW, Van Voorhees AS, Beutner KR, Bhushan R. (2010) Wytyczne AAD. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 5. Guidelines of care for the treatment of psoriasis with phototherapy and photochemotherapy. <i>Journal of the American Academy of Dermatology</i> 62(1):114–135. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, Gottlieb A, Koo JYM, Lebwohl M, Leonardi CL, Lim HW, Van Voorhees AS, Beutner KR, Ryan C, Bhushan R. (2011) Wytyczne AAD. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 6. Guidelines of care for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: Case-based presentations and evidence-based conclusions. <i>Journal of the American Academy of Dermatology</i> 65(1):137–174.
AWMSG 2015	All Wales Medicines Strategy Group, Adalimumab (Humira), Reference No. 2571, Publication date: 09/12/2015 <a href="http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/2571">http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/2571</a>
HAS 2016	Haute Autorite de Sante, Commission de la Transparence, Avis, 2 mars 2016, adalimumab, <a href="http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-03/humira_pic_ei_psoenfant_avis1_modifiele14032016_ct14596.pdf">http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-03/humira_pic_ei_psoenfant_avis1_modifiele14032016_ct14596.pdf</a>
NICE	Psoriasis (plaque, chronic, severe, children, young people) - adalimumab, etanercept and ustekinumab [ID854] <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10021">https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10021</a>
SMC 2015	Scottish Medicines Consortium, Product Update: adalimumab (Humira®) 40 mg/0.8 ml solution injection (Humira®), SMC No. (1068/15) <a href="https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/adalimumab_Humira_Abbreviated_FINAL_June_2015_for_website.pdf">https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/adalimumab_Humira_Abbreviated_FINAL_June_2015_for_website.pdf</a>

### Badania pierwotne

**Adalimumab**

AR Humira 1 [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR - Assessment Report - Variation/human/000481/WC500186769.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000481/WC500186769.pdf)

AR Humira 2 [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR - Assessment Report - Variation/human/000481/WC500196443.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000481/WC500196443.pdf)

CT Humira <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01251614> (data dostępu 05.04.2016)

**Etanercept**

Paller 2008 Paller AS, Siegfried EC, Langley RG, Gottlieb AB, Pariser D, Landells I, Hebert AA, Eichenfield LF, Patel V, Creamer K, Jahreis A. (2008) Etanercept treatment for children and adolescents with plaque psoriasis. *N.Engl.J.Med.* 358(1533-4406 (Electronic)):241–251.

Paller 2010a Paller AS, Eichenfield LF, Langley RG, Leonardi CL, Siegfried EC, Creamer K et al.: Subgroup analyses of etanercept in pediatric patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2010, 63: e38-e41

Paller 2010b Paller AS, Siegfried EC, Eichenfield LF, Pariser D, Langley RG, Creamer K, Kricorian G. (2010) Long-term etanercept in pediatric patients with plaque psoriasis. *J.Am.Acad.Dermatol.* 63(1097-6787 (Electronic)):762–768.

Siegfried 2010 Siegfried EC, Eichenfield LF, Paller AS, Pariser D, Creamer K, Kricorian G. (2010) Intermittent etanercept therapy in pediatric patients with psoriasis. *J.Am.Acad.Dermatol.* 63(1097-6787 (Electronic)):769–774.

Landells 2010 Landells I, Paller AS, Pariser D, Kricorian G, Foehl J, Molta C et al.: Efficacy and safety of etanercept in children and adolescents aged (greater-than or equal to) 8 years with severe plaque psoriasis. *Eur J Dermatol* 2010, 20: 323-328

Langley 2011 Langley RG, Paller AS, Hebert AA, Creamer K, Weng HH, Jahreis A, Globe D, Patel V, Orlow SJ. (2011) Patient-reported outcomes in pediatric patients with psoriasis undergoing etanercept treatment: 12-week results from a phase III randomized controlled trial. *J.Am.Acad.Dermatol.* 64(1097-6787 (Electronic)):64–70.

AR Enbrel 1 [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR - Assessment Report - Variation/human/000262/WC500027362.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000262/WC500027362.pdf)

AR Enbrel 2 [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR - Assessment Report - Variation/human/000262/WC500113064.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000262/WC500113064.pdf)

AR Enbrel 3 [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR - Assessment Report - Variation/human/000262/WC500137357.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000262/WC500137357.pdf)

AWA Enbrel [http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2012/102/AWA/102\\_AWA\\_OT\\_4351\\_23\\_ENBREL\\_2013.01\\_18.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/102/AWA/102_AWA_OT_4351_23_ENBREL_2013.01_18.pdf)

**Komunikaty**

URPL 2008 [http://www.urpl.gov.pl/system/files/PL/Produkty\\_lecznicze/PIKomunikatyArch/200807\\_humira.pdf](http://www.urpl.gov.pl/system/files/PL/Produkty_lecznicze/PIKomunikatyArch/200807_humira.pdf)

MHRA 2014 <https://www.gov.uk/drug-safety-update/tumour-necrosis-factor-alpha-inhibitors>

FDA 2009 <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm191946.htm>

FDA 2013 <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm194134.htm>

**Analiza ekonomiczna**

Abubara 2010 Abuabara K et al. Cause-specific mortality in patients with severe psoriasis: a population-based cohort study in the U.K. *Br J Dermatol.* 2010 Sep;163(3):586-92. doi: 10.1111/j.1365-2133.2010.09941.x.

Boffetta 2001 Boffetta P et al. Cancer risk in a population-based cohort of patients hospitalized for psoriasis in Sweden. *J Invest Dermatol.* 2001 Dec;117(6):1531-7.

Gniadecki 2015 Gniadecki R et al. Comparison of long-term drug survival and safety of biologic agents in patients with psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol.* 2015 Jan;172(1):244-52. doi: 10.1111/bjd.13343.

NFZ 36/2015/DGL Zarządzenie nr 36/2015/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 lipca 2015 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe)

NFZ 79/2014/DSOZ Zarządzenie nr 79/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna

obwieszczenie MZ z 24.06.2015 r. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2015 r. <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia>

obwieszczenie MZ z 25.02.2016 r. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 lutego 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2016 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2016 r. poz. 27) <http://www.mz.gov.pl/wp-content/uploads/2016/02/Zalacznik-do-obwieszczenia16820.pdf>

Poikolainen 1999 Poikolainen K et al. Excess mortality related to alcohol and smoking among hospital-treated patients with psoriasis. *Arch Dermatol.* 1999 Dec;135(12):1490-3.

Salahadeen 2014 Salahadeen E et al. Nationwide population-based study of cause-specific death rates in patients with psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015 May;29(5):1002-5. doi: 10.1111/jdv.12523.

Stern 2011 Stern RS, Huibregtse A. Very severe psoriasis is associated with increased noncardiovascular mortality but not with increased cardiovascular risk. *J Invest Dermatol.* 2011 May;131(5):1159-66. doi: 10.1038/jid.2010.399.

**Analiza wpływu na budżet**

Augustin 2013	Augustin M., et al., Drug supply for children with psoriasis in Germany, Journal of the German Society of Dermatology, 2013; 11(8):751–755
AWA Remsima 2015	Analiza weryfikacyjna AOTMiT do wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Remsima (infliksymab) w ramach programu lekowego: „Leczenie infliksymabem umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej AOTMiT-OT-4351-4/2015, data ukończenia: 13 marca 2015 r. <a href="http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2015/009/AWA/009_AWA_OT-4351-4_REMSIMA_luszczycza_plackowata_2015.03.13.pdf">http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2015/009/AWA/009_AWA_OT-4351-4_REMSIMA_luszczycza_plackowata_2015.03.13.pdf</a>
DGL I-XII.2015 r.	Komunikat DGL z dnia 23.03.2016 r. – wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii (styczeń - grudzień 2015) <a href="http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl.6839.html">http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl.6839.html</a>
GUS	Prognoza ludności na lata 2014-2050 (opracowana 2014 r.), Główny Urząd Statystyczny, Warszawa, 2014
Matusiewicz 2014	Matusiewicz D., et al., Childhood Psoriasis-An Analysis of German Health Insurance Data, Pediatric Dermatology. 2014; 31(1):8–13
NFZ 10/2016/DGL	Zarządzenie nr 10/2016/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 18 lutego 2016 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe)
NFZ 36/2015/DGL	Zarządzenie nr 36/2015/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 lipca 2015 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe)
obwieszczenie MZ z 24.06.2015 r.	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2015 r. <a href="http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia">http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia</a>
obwieszczenie MZ z 25.02.2016 r	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 lutego 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2016 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2016 r. poz .27) <a href="http://www.mz.gov.pl/wp-content/uploads/2016/02/Zalacznik-do-obwieszczenia16820.pdf">http://www.mz.gov.pl/wp-content/uploads/2016/02/Zalacznik-do-obwieszczenia16820.pdf</a>
Sejm – 5. PP	5 posiedzenie Parlamentarnego Zespołu ds. Łuszczycy. iTV Sejm. <a href="http://www.sejm.gov.pl/sejm7.nsf/transmisje_arch.xsp#768CD7D2D4E6E9C3C1257D4E004D3ABD">http://www.sejm.gov.pl/sejm7.nsf/transmisje_arch.xsp#768CD7D2D4E6E9C3C1257D4E004D3ABD</a>

## 14. Załączniki

Zał. 1. Analiza kliniczna z elementami analizy problemu decyzyjnego, adalimumab w leczeniu dzieci z umiarkowaną lub ciężką postacią łuszczycy plackowatej, [REDACTED]

[REDACTED], Kraków, lipiec 2015

Zał. 2. Analiza ekonomiczna adalimumab w leczeniu dzieci z ciężką postacią łuszczycy plackowatej, [REDACTED]

[REDACTED] Kraków, marzec 2016

Zał. 3. Analiza wpływu na budżet, adalimumab w leczeniu dzieci z ciężką postacią łuszczycy plackowatej, [REDACTED]

[REDACTED], Kraków, sierpień 2015

Zał. 4. Analiza racjonalizacyjna, adalimumab w leczeniu dzieci z ciężką postacią łuszczycy plackowatej, [REDACTED]

[REDACTED], Kraków, sierpień 2015