



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Humira (adalimumab)
w programie lekowym: „Leczenie reumatoidalnego
zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego
zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05,
M06, M08)”**

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4331.1.2018

Data ukończenia: 09 marca 2018 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem AbbVie Ltd 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 2016 poz. 1764) 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 Ltd

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 2016, poz. 1764 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 2016, poz. 922 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

ACR	Amerykańskie Kolegium Reumatologiczne, ang. <i>American College of Rheumatology</i>
ACR 20/50/70	20/50/70-precentowa poprawa w ocenie wskaźnika ACR, ang. <i>American College of Rheumatology 20/50/70% improvement</i>
ACR Pedi 30/50/70/90/100	kryteria poprawy według Gianniniego, umożliwiające ocenę odpowiedzi na leczenie w zakresie poprawy odpowiednich parametrów specyficznych dla MIZS; odpowiedź na leczenie określa się jako poprawę względem wartości początkowych o $\geq 30\%/50\%/70\%/90\%/100\%$ w co najmniej 3 z 6 ocenianych parametrów, przy braku pogorszenia o $\geq 30\%$ w zakresie więcej niż jednego z pozostałych wskaźników
ADA	adalimumab
ADRs	działania niepożądane (adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AIAT	aminotransferaza alaninowa, ang. <i>alanine aminotransferase</i>
AKL	analiza kliniczna
AR	analiza racjonalizacyjna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BASDAI	skala służąca do pomiaru aktywności choroby, ang. <i>Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index</i>
BASDAI 50	co najmniej 50% poprawa wyniku w skali BASDAI
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD	cena detaliczna
CDAI	kliniczny wskaźnik aktywności choroby, ang. <i>Clinical Disease Activity Index</i>
CEA	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
CER	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
CHAQ	kwestionariusz oceny stanu zdrowia dzieci, ang. <i>Children Health Assessment Questionnaire</i>
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CHQ	Dziecięca Skala Zdrowia, ang. <i>Childhood Health Questionnaire</i>
CI	przedział ufności (confidence interval)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
CRA	Stowarzyszenie Kanadyjskiej Reumatologów, ang. <i>Canadian Rheumatology Association</i>
CRP	białko C-reaktywne, ang. <i>C Reactive Protein</i>
csDMARDs	klasyczne systemowe leki modyfikujące przebieg choroby, ang. <i>clasic systemic disease-modifying antirheumatic drugs</i>
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CZN	cena zbytu netto
DAS/DAS 28	wskaźnik aktywności choroby, ang. <i>Disease Activity Score</i>
DDD	określona dawka dobowo / dzienna dawka leku (defined daily dose)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)

EQ-5D	formularz oceny jakości życia
ERA	zapalenie stawów z zapaleniem przyczepów ścięgniastych, ang. <i>enthesitis-related arthritis</i>
ETA	etanercept
EULAR	Europejska Liga Antyreumatyczna, ang. <i>European League Against Rheumatism</i>
FACIT-F	kwestionariusz oceny zmęczenia osób przewlekle chorych, ang. <i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue</i>
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
FSR	Francuskie Towarzystwo Reumatologiczne, ang. <i>French Society for Rheumatology</i>
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GKS	glikokortykosteroidy
GOL	golimumab
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAQ	kwestionariusz oceny zdrowia, ang. <i>Health Assessment Questionnaire</i>
HAQ-DI	wskaźnik niepełnosprawności w ramach kwestionariusza oceny zdrowia, ang. <i>Health Assessment Questionnaire Disability Index</i>
HAS	Haute Autorité de Santé
hDAS	wysoka aktywność choroby - RZS
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICD-10	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
ILAR	Międzynarodowa Liga ds. Walki z Reumatyzmem, ang. <i>International League Against Rheumatism</i>
INF	infliksymbab
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IS	istotność statystyczna
ITT	populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem, ang. <i>intention-to-treat</i>
JADAS	wskaźnik aktywności młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, ang. <i>Juvenile Arthritis Disease Activity</i>
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
LEF	leflunomid
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
LY	lata życia (life years)
MASES	skala służąca do oceny zapalenia przyczepów ścięgniastych, ang. <i>Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score</i>
MD	różnica średnich (mean difference)
mDAS	umiarkowana aktywność choroby - RZS
MIZS	młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów
MTX	metotreksat
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia

NICE	National Institute for Health and Care Excellence
nMIZS	nielicznostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
OB	odczyn Biernackiego
OR	iloraz szans (odds ratio)
pCODR	pan-Canadian Oncology Drug Review
PGE	polska grupa ekspertów
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PK	punkt końcowy
PKB	produkt krajowy brutto
PL	program lekowy
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PSR/RSPSSP	Pediatria Reumatologiczna Grupa Robocza Portugalskiego Towarzystwa Reumatologicznego i Reumatologiczna Sekcja Portugalskiego Towarzystwa Pediatricznego ang. <i>Pediatric Rheumatology Working Group of the Portuguese Society of Rheumatology and the Rheumatology Section of the Portuguese Society of Pediatrics</i>
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
RASG	Grupa Badawcza Reumatoidalnego Zapalenia Stawów Portugalskiego Towarzystwa Reumatologicznego, ang. <i>Rheumatoid Arthritis Study Group of the Portuguese Society of Rheumatology</i>
RB	korzyść względna (relative benefit)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
RD	różnica ryzyka, ang. <i>risk difference</i>
RF	czynnik reumatoidalny, ang. <i>rheumatoid factor</i>
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
RTX	rytuksymab
RZS	reumatoidalne zapalenie stawów
s.c.	podskórnice, łac. <i>sub cutem</i>
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SDAI	uproszczony wskaźnik aktywności choroby, ang. <i>Simplified Disease Activity Index</i>
SE	błąd standardowy (standard error)
SF-36	krótki kwestionariusz oceny stanu zdrowia, ang. 6-Item Short Form Health Survey

SMC	Scottish Medicines Consortium
SPARCC	Kanadyjskie Konsorcjum Badawcze Spondyloartropatii, ang. <i>Spondyloarthritis Research Consortium of Canada</i>
SSZ	sulfasalazyna
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TNF	czynnik martwicy nowotworów, ang. <i>tumor necrosis factor</i>
TOC	tocilizumab
UCZ	urzędowa cena zbytu
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.)
WDS	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
ZBN	zapalenie błony naczyniowej
ZEKK	zespół ekspertów przy konsultancie krajowym
ZZSK	zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	7
1. Informacje o wniosku	9
2. Przedmiot i historia zlecenia	10
2.1. Korespondencja w sprawie	10
2.2. Kompletność dokumentacji	10
3. Problem decyzyjny	12
3.1. Technologia wnioskowana	12
3.1.1. Informacje podstawowe	12
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	12
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	13
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	13
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	13
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	13
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	14
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	14
3.2. Problem zdrowotny	15
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	17
3.6. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	18
3.6.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	18
3.6.2. Opinie ekspertów klinicznych	20
3.7. Refundowane technologie medyczne	21
3.8. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	21
4. Ocena analizy klinicznej	23
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	23
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	23
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	25
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	25
4.1.3.1. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	29
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	31
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	33
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	33
Wyniki analizy skuteczności	33
4.2.1.1. Wyniki analizy bezpieczeństwa	43
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	50
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	50
4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	50

4.3.	Komentarz Agencji	51
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	53
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	53
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	53
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	55
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	57
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	57
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	58
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	58
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	63
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	64
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	66
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	67
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	68
5.4.	Komentarz Agencji	68
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	70
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	70
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	70
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	71
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	72
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	74
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	76
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	77
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	79
6.4.	Komentarz Agencji	79
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	81
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	82
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	84
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	86
11.	Kluczowe informacje i wnioski	87
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	91
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	92
14.	Źródła.....	93
15.	Załączniki.....	97
15.1.	Analizy wnioskodawcy.....	97
15.2.	Aktualnie refundowane technologie lekowe	98

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami	09.01.2018 r. PLR.4600.1399.2017.10.MC, PLR.4600.1395.2017.10.MC, PLR.4600.1398.2017.10.MC, PLR.4600.1396.2017.10.MC
---	--

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Humira (adalimumab), roztwór do wstrzykiwań, 40 mg/0,4 ml, 2 wstrzykiwacze + 2 gaziki, EAN: 8054083011912,
 - Humira (adalimumab), roztwór do wstrzykiwań, 40 mg/0,8 ml, 2 ampułko-strzykawki 0,8 ml + 2 gaziki, EAN: 5909990005055,
 - Humira (adalimumab), roztwór do wstrzykiwań, 40 mg/0,8 ml, 2 zestawy (1 fiolka 0,8 ml + 1 strzykawka + 1 igła + 1 nasadka na fiolkę + 2 gaziki), EAN: 5909990005031,
 - Humira (adalimumab), roztwór do wstrzykiwań, 40 mg/0,4 ml, 2 ampułko-strzykawki 0,4 ml + 2 gaziki nasączone alkoholem, EAN: 8054083011905
 - Wnioskowane wskazanie:

zgodne z zapisami programu lekowego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06, M08)”
-

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

- lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatny
-

Proponowana cena zbytu netto:

- dla każdego wnioskowanego produktu leczniczego
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

X TAK _ NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny

AbbVie Ltd

Maidenhead, SL6 4UB, Wielka Brytania

Wnioskodawca

AbbVie Ltd

AbbVie Hause, Vanwall Business Park, Vanwall Road, SL6 4UB, Maidenhead Berkshire, Wielka Brytania

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismami z dnia 09.01.2018 r., znak PLR.4600.1399.2017.10.MC, PLR.4600.1395.2017.10.MC, PLR.4600.1398.2017.10.MC, PLR.4600.1396.2017.10.MC (data wpływu do AOTMiT 10.01.2018 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r. poz. 1844, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Humira (adalimumab), roztwór do wstrzykiwań, 40 mg/0,4 ml, 2 wstrzykiwacze + 2 gaziki, EAN: 8054083011912,
- Humira (adalimumab), roztwór do wstrzykiwań, 40 mg/0,8 ml, 2 ampułko-strzykawkki 0,8 ml + 2 gaziki, EAN: 5909990005055,
- Humira (adalimumab), roztwór do wstrzykiwań, 40 mg/0,8 ml, 2 zestawy (1 fiolka 0,8 ml + 1 strzykawka + 1 igła + 1 nasadka na fiolkę + 2 gaziki), EAN: 5909990005031,
- Humira (adalimumab), roztwór do wstrzykiwań, 40 mg/0,4 ml, 2 ampułko-strzykawkki 0,4 ml + 2 gaziki nasączone alkoholem, EAN: 8054083011905.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 26.01.2018 r., znak OT.4331.1.2018.JM.KP.ALW.4. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 06.02.2018 r. pismem z dnia 06.02.2018 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- 1) Analiza problemu decyzyjnego dla leku Humira® (adalimumab) w leczeniu chorych na nielicznostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów oraz młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych, [REDAKTOWANE] Wersja 1.1, Warszawa, 05.01.2018 r.
- 2) Analiza efektywności klinicznej dla leku Humira® (adalimumab) w leczeniu chorych na nielicznostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów oraz młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych, [REDAKTOWANE] Wersja 1.1, Warszawa, 05.01.2018 r.
- 3) Analiza ekonomiczna dla leku Humira® (adalimumab) w leczeniu chorych na nielicznostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów oraz młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych, [REDAKTOWANE] Wersja 1.2, Warszawa, 02.02.2018 r.
- 4) Analiza wpływu na system ochrony dla leku Humira® (adalimumab) w leczeniu chorych na nielicznostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów oraz młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych, [REDAKTOWANE] Wersja 1.2, Warszawa, 02.02.2018 r.
- 5) Analiza racjonalizacyjna dla leku Humira® (adalimumab) w leczeniu chorych na nielicznostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów oraz młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych, [REDAKTOWANE] Wersja 1.2, Warszawa, 02.02.2018 r.
- 6) Analiza problemu decyzyjnego dla leku Humira® (adalimumab) w leczeniu chorych na reumatoidalne zapalenie stawów o umiarkowanej aktywności, u których nastąpiło niepowodzenie terapii co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi (w tym po niepowodzeniu terapii metotreksatem), [REDAKTOWANE] Wersja 1.1, Warszawa, 05.01.2018 r.
- 7) Analiza efektywności klinicznej dla leku Humira® (adalimumab) w leczeniu chorych na reumatoidalne zapalenie stawów o umiarkowanej aktywności, u których nastąpiło niepowodzenie terapii co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi (w tym po niepowodzeniu terapii

metotreksatem), [REDACTED] Wersja 1.1, Warszawa, 05.01.2018 r.

- 8) Analiza ekonomiczna dla leku Humira® (adalimumab) w leczeniu chorych na reumatoidalne zapalenie stawów o umiarkowanej aktywności, u których nastąpiło niepowodzenie terapii co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi (w tym po niepowodzeniu terapii metotreksatem), [REDACTED] Wersja 1.2, Warszawa, 02.02.2018 r.
- 9) Analiza wpływu na system ochrony dla leku Humira® (adalimumab) w leczeniu chorych na reumatoidalne zapalenie stawów o umiarkowanej aktywności, u których nastąpiło niepowodzenie terapii co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi (w tym po niepowodzeniu terapii metotreksatem), [REDACTED] Wersja 1.2, Warszawa, 02.02.2018 r.
- 10) Analiza racjonalizacyjna dla leku Humira® (adalimumab) w leczeniu chorych na reumatoidalne zapalenie stawów o umiarkowanej aktywności, u których nastąpiło niepowodzenie terapii co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi (w tym po niepowodzeniu terapii metotreksatem), [REDACTED] Wersja 1.2, Warszawa, 02.02.2018 r.

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]

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	<ul style="list-style-type: none"> Humira, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg/0,4 ml, 2 wstrzykiwacze + 2 gaz ki, EAN: 8054083011912, Humira, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg/0,8 ml, 2 ampułko-strzykawki 0,8 ml + 2 gaziki, EAN: 5909990005055, Humira, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg/0,8 ml, 2 zestawy (1 fiolka 0,8 ml + 1 strzykawka + 1 igła + 1 nasadka na fiolkę + 2 gaziki), EAN: 5909990005031, Humira, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg/0,4 ml, 2 ampułko-strzykawki 0,4 ml + 2 gaz ki nasączone a koholem, EAN: 8054083011905
Kod ATC	L04AB04 (Leki immunosupresyjne. Inhibitory czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF-α))
Substancja czynna	adalimumab
Wnioskowane wskazanie	Zgodne z zapisami programu lekowego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06, M08)”
Dawkowanie	<p>Leczenie produktem Humira powinni rozpoczynać i nadzorować lekarze specjaliści posiadający doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu wszystkich chorób, w których produkt Humira jest wskazany. Pacjenci leczeni produktem Humira powinni otrzymać specjalną kartę ostrzeżeń informującą o możliwych zagrożeniach.</p> <p>Po odpowiednim przeszkoleniu zapoznającym z techniką wstrzykiwania, pacjenci mogą sami wstrzykiwać sobie produkt Humira, jeśli lekarz uzna to za wskazane i w razie potrzeby zleci wizytę kontrolną.</p> <p>W czasie leczenia produktem Humira należy zoptymalizować stosowanie innego leczenia skojarzonego [np. kortykosteroidami i (lub) lekami immunomodulującym].</p> <p><u>Wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (wMIZS) u pacjentów w wieku od 2 lat oraz zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniętych [ERA]</u></p> <p>Dawka produktu zależy od masy ciała pacjenta: 10kg do <30kg – 20 mg co drugi tydzień, ≥30 kg – 40 mg co drugi tydzień. Produkt Humira może być dostępny w innych dawkach i (lub) postaciach w zależności od indywidualnych potrzeb terapeutycznych.</p> <p>W ChPL Humira nie podano dawkowania dla nielicznostawowej postaci MIZS (nMIZS).</p> <p><u>Reumatoidalne zapalenie stawów</u></p> <p>Zalecana dawka produktu Humira dla dorosłych wynosi 40 mg co drugi tydzień w pojedynczej dawce. W czasie leczenia produktem Humira należy kontynuować podawanie metotreksatu oraz można kontynuować podawanie glikokortykosteroidów, salicylanów, niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) lub leków przeciwbólowych. W przypadku monoterapii u niektórych pacjentów, u których wystąpi zmniejszenie odpowiedzi na leczenie, może być korzystne zwiększenie intensywności dawkowania adalimumabu do 40 mg raz w tygodniu.</p> <p>Z dostępnych danych wynika, że odpowiedź kliniczna następuje zazwyczaj w ciągu 12 tygodni leczenia. Należy rozważyć czy kontynuacja leczenia wskazana jest u pacjenta, który nie zareagował na leczenie w tym okresie.</p>
Droga podania	wstrzyknięcie podskórne
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Adalimumab wiąże się swoiście z TNF (ang. <i>tumor necrosis factor</i> , czynnik martwicy nowotworu) i neutralizuje biologiczną czynność TNF blokując jego interakcję z receptorami p55 i p75 na powierzchni komórki. Moduluje on również odpowiedzi biologiczne indukowane lub regulowane przez TNF, w tym zmiany w poziomach cząsteczek adhezji międzykomórkowej odpowiadających za migrację leukocytów (ELAM-1, VCAM-1 i ICAM-1, wartość IC ₅₀ wynosi 0,1-0,2 nM).

Do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej dopuszczone są także inne dawki (20 mg, 80 mg), zawartości stężenia i wielkości opakowań produktu Humira niż te wnioskowane [EMA].

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

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

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 08 września 2003 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 08 września 2008 r. Data rejestracji leku we wnioskowanych wskazaniach: 01.09.2014 r. (ERA), 25.02.2013 r. (nMIZS), 08 września 2003 r. (RZS) Urząd wydający pozwolenie: EMA
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<ul style="list-style-type: none"> • reumatoidalne zapalenie stawów u dorosłych (RZS)¹, • wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów w wieku od 2 lat, • zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniętych u pacjentów w wieku 6 lat i starszych², • zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK) u dorosłych; • osiowa spondyloartropatia bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK u dorosłych; • łuszczykowe zapalenie stawów u dorosłych; • łuszczyca u dorosłych; • łuszczyca zwyczajna (plackowata) u dzieci i młodzieży; • ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych u dorosłych i młodzieży; • choroba Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży oraz dorosłych; • wrzodziejące zapalenie jelita grubego u dorosłych; • zapalenie błony naczyniowej oka u dzieci i młodzieży oraz dorosłych
Status leku sierocego	nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Podmiot odpowiedzialny jest zobligowany do przedkładania okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania produktu. Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków. Niniejszy produkt leczniczy jest dodatkowo monitorowany (oznaczono go znakiem odwróconego trójkąta), co umożliwia szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie.

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Humira w ocenianych podgrupach pacjentów (ERA, nMIZS, umiarkowany RZS) jest po raz pierwszy przedmiotem oceny Agencji.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	program lekowy
Poziom odpłatności	bezpłatny
Grupa limitowa	istniejąca grupa limitowa: 1050.1, blokery TNF – adalimumab
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	

¹ Humira w skojarzeniu z metotreksatem jest wskazana m.in. w leczeniu czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych pacjentów, gdy odpowiedź na leki modyfikujące przebieg choroby, w tym metotreksat, okazała się niewystarczająca. Produkt Humira można stosować w monoterapii, jeśli metotreksat jest źle tolerowany lub gdy dalsze leczenie metotreksatem jest niewskazane. Wykazano, że produkt leczniczy Humira stosowany z metotreksatem zmniejsza szybkość postępu uszkodzenia stawów, mierzonego radiologicznie oraz powoduje poprawę stanu czynnościowego.

² Produkt Humira jest wskazany w leczeniu czynnej postaci zapalenia stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniętych u pacjentów w wieku 6 lat i starszych, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na standardowe leczenie lub gdy nie było ono tolerowane.

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

W związku z obszernością dokumentów poniżej podano jedynie zmiany w uzgodnionym projekcie programu lekowego w porównaniu z tymi już obowiązującymi (patrz załącznik B.33. do obwieszczenia MZ z dnia 26.02.2018 r.).

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Zgodne z zapisami programu lekowego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06, M08)”
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	<p><u>Reumatoidalne zapalenie stawów</u></p> <p>2) Do terapii inhibitorem TNF alfa (...) kwalifikuje się pacjentów z rozpoznaniem RZS, u których nastąpiło niepowodzenie terapii co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi, takimi jak metotreksat, leflunomid, sulfasalazyna oraz leki antymalaryczne, zgodnie z obowiązującymi zaleceniami EULAR, z których każdy zastosowany był przez co najmniej 4 miesiące w monoterapii lub terapii łączonej (w tym po niepowodzeniu terapii metotreksatem w postaci doustnej lub podskórnej), m.in.:</p> <p>b) z umiarkowaną aktywnością choroby (dotyczy wyłącznie terapii adalimumabem), udokumentowaną w trakcie dwóch badań lekarskich w odstępie 1-3 miesięcy. Umiarkowaną aktywność choroby stwierdza się, gdy jest spełnione jedno z poniższych kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> - wartość DAS 28 – większa niż 3,2, ale $\leq 5,1$ a bo - wartość DAS – większa niż 2,4 ale $\leq 3,7$ albo - wartość SDAI – większa niż 11 ale ≤ 26. <p><u>Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów</u></p> <p>2) Do programu kwalifikuje się pacjentów od 2 roku życia (do terapii adalimumabem (...), spełniających kryteria rozpoznania, m.in.:</p> <p>b) nielicznostawowej postaci MIZS, rozszerzającej się i przetrwałej ponad 6 miesięcy, przy występujących czynnikach złej prognozy (wg ACR) i z obecnością co najmniej (...) 1 (w przypadku terapii adalimumabem) stawu obrzękniętego lub z ograniczoną ruchomością i bolesnością i oceną przez lekarza aktywności choroby na co najmniej 5 w 10-punktowej skali z towarzyszącym bólem, tkliwością lub obiema tymi cechami, mimo leczenia dwoma, wymienionymi w programie lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi w obowiązujących dawkach (w tym metotreksatem) przez minimum 3 miesiące każdym.</p> <p>3) Ponadto do terapii adalimumabem kwalifikują się pacjenci od 6 roku życia, z rozpoznaniem czynnego zapalenia stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniętych (rozpoznanie na podstawie kryteriów ILAR z 2001 r.), z obecnością co najmniej 3 stawów obrzękniętych lub z ograniczoną ruchomością i bolesnością oraz zapaleniem przyczepów ścięgniętych w co najmniej jednej lokalizacji, u których nie odnotowano odpowiedzi na leczenie lub wykazano nietolerancję na leczenie co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi w obowiązujących dawkach (w tym metotreksatem) przez minimum 3 miesiące każdy.</p>
Kryteria wyłączenia z programu	<p><u>Reumatoidalne zapalenie stawów</u></p> <p>1) nie stwierdzenie po 3 miesiącach (± 14 dni) od pierwszego podania inhibitora TNF alfa (...) osiągnięcia m.in. co najmniej DAS 28 $\leq 3,2$ albo DAS $\leq 2,4$ albo SDAI ≤ 11 (dotyczy chorych z umiarkowaną aktywnością choroby).</p> <p><u>Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów</u></p> <p>7) u pacjentów zakwalifikowanych do leczenia na podstawie pkt 1 ppkt 3 (zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniętych) niespełniających jednocześnie kryteriów kwalifikacji określonych w pkt 1 ppkt 2a) i 2b) oraz 3a) i 3b) – brak adekwatnej odpowiedzi na leczenie, stwierdzony po 3 pierwszych miesiącach (+ 14dni) terapii adalimumabem. Adekwatną odpowiedź na leczenie definiujemy jako:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) uzyskanie kryteriów poprawy ACR Pediatric 30 wymienionych w pkt 1 ppkt a) oraz b) redukcja liczby przyczepów ścięgniętych objętych stanem zapalnym;
Dawkowanie	3. W przypadku chorych z rozpoznaniem czynnego zapalenia stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniętych, należy rozważyć podawanie adalimumabu z innymi, wymienionymi w programie lekiem modyfikującym przebieg choroby/immunosupresyjnym w obowiązującej dawce.

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Przedmiotowy wniosek dotyczy rozszerzenia kryteriów kwalifikacji w już istniejącym programie lekowym: „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06, M08)”, głównie o RZS z umiarkowaną aktywnością choroby, nielicznostawowy MIZS z obecnością 1 stawu obrzękniętego lub z ograniczoną ruchomością i bolesnością oraz MIZS z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniętych, po niepowodzeniu co najmniej 2 leków modyfikujących przebieg choroby (csDMARDs)/leków immunosupresyjnych. Warto zauważyć, że nielicznostawowa postać MIZS nie jest wskazaniem zarejestrowanym wg ChPL Humira.

W przedłożonych przez wnioskodawcę analizach (klinicznej i ekonomicznej) zawarto dowody naukowe obejmujące szersze populacje pacjentów niż to wynika z rozszerzenia kryteriów kwalifikacji w przedmiotowym programie lekowym. Ponadto w analizie ekonomicznej dla MIZS, z powodu braku odpowiednich, dostępnych danych, przyjęto założenie o takiej samej skuteczności leku w grupie pacjentów z nMIZS co z ERA. W związku z powyższym niepewna jest rzeczywista korzyść z zastosowania tego produktu we wnioskowanych subpopulacjach pacjentów. W analizie wpływu na budżet dla MIZS przedstawiono ogólne oszacowania populacji docelowej, bez uwzględniania odsetka pacjentów z niepowodzeniem po co najmniej dwóch csDMARDs/lekach immunosupresyjnych.

Produkt leczniczy Humira ma być dostępny w ramach programu lekowego, co pozwoli na włączenie/wyłączenie z niego dokładnie określonej populacji, która potencjalnie może osiągnąć największą korzyść z jego stosowania oraz ogranicza możliwości jego nadużywania. Program lekowy umożliwi także systematyczne monitorowanie leczenia. Ze względu na kategorię dostępności refundacyjnej lek, jak i wszystkie świadczenia realizowane w ramach programu lekowego, będą bezpłatne dla pacjenta. Wnioskodawca proponuje finansowanie leku w ramach już istniejącej grupy limitowej: 1050.1, blokery TNF – adalimumab. Zaproponowany przez wnioskodawcę RSS jest możliwy do wprowadzenia.

Eksperti kliniczni, ankietowani przez Agencję jako potencjalne problemy w związku ze stosowaniem ocenianej technologii lekowej wskazali:

- „wzrost liczby leczonych może zwiększyć bezpośrednie koszty leczenia z równoczesnym zmniejszeniem kosztów pośrednich” (prof. A. Filipowicz-Sosnowska).
- „leki biologiczne w ramach programów lekowych powinny być stosowane zgodnie z rekomendacjami. Problemem jest wprowadzanie do terapii II leku DMARD, po nieskuteczności I. Wielokrotnie przedłuża to czas aktywności choroby oraz okres leczenia glikokortykosterydami. Czas od pierwszych objawów do uzyskania remisji jest najważniejszym czynnikiem prognostycznym aktywności choroby w dalszym życiu pacjenta.” ([REDACTED]).
- „konieczność stawiania się w ośrodku terapii biologicznej odległym dla części pacjentów w znacznej odległości lub ze słabą dostępnością komunikacyjną z miejsca zamieszkania. Dla części pacjentów sposób podania leku – zastrzyki” (J. Grygielska – Prezes Stowarzyszenia Reumatyków i ich Sympatyków).

3.2. Problem zdrowotny

Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

ICD-10: M 08 (młodzieńcze zapalenie stawów)

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS) jest najczęstszą, przewlekłą chorobą tkanki łącznej wieku rozwojowego o podłożu immunologicznym. Według definicji ILAR MIZS to heterogenna grupa zapaleń stawów rozpoczynających się przed 16. rokiem życia i trwających co najmniej 6 tygodni.

Wg klasyfikacji ILAR z 2001 r. wyróżnia się kilka postaci MIZS: zapalenie stawów o początku uogólnionym, zapalenie stawów o początku nielicznostawowym (nMIZS), zapalenie stawów o początku wielostawowym, łuszczycowe zapalenie stawów, zapalenie stawów z zapaleniem przyczepów ścięgien (ERA), nieodróżnicowane zapalenie stawów. Poniżej omówiono te rodzaje MIZS oceniane w niniejszej AWA.

nMIZS jest najczęstszą postacią MIZS (50% przypadków choroby). Pacjenci nie mają objawów ogólnych, a wskaźniki zapalenia są zwykle prawidłowe [Puszczewicz 2010]. Proces zapalny obejmuje nie więcej niż 4 stawy przez cały czas choroby (postać przetrwała) lub po pierwszych 6 miesiącach choroby rozszerza się na większą liczbę stawów (postać rozszerzająca się). U ok. 80% pacjentów zajęte są stawy kolanowe. Często stwierdzanemu zapaleniu jednostawowemu, zwłaszcza u małych dziewczynek, przebiegającemu z obecnością w surowicy przeciwciał przeciwjądrowych w wysokim mianie, może towarzyszyć zapalenie błony naczyniowej oka o tzw. zimnym, bezobjawowym przebiegu. W zapaleniu stawów u chłopców z obecnością antygenu HLA-B27 może wystąpić ostre zapalenie tęczówki [PGE 2012].

ERA (enthesitis) to jedyna postać, która częściej dotyka chłopców niż dziewczynek. Stanowi 10-5% przypadków MIZS. U większości pacjentów stwierdza się antygen HLA-B27. Zapalenie stawów najczęściej dotyczy kończyn dolnych (np. przyczepu ścięgna Achillesa do guza kości piętowej), czasem spotyka się zapalenie stawu mostkowo-obojczykowego lub stawu śródstopno-paliczkowego I. Zapalenie błony naczyniowej oka może powodować ostry ból i zaczerwienienie gałki ocznej [Puszczewicz 2010].

Epidemiologia

MIZS jest chorobą rzadką. Według dostępnych danych w Polsce liczba nowych zachorowań wynosi 7/100 000 dzieci rocznie. MIZS może wystąpić w każdym wieku, ale zachorowania <6 miesiąca życia są niezwykle rzadkie.

Szczyt zachorowań na nMIZS obserwuje się między 1-3 rokiem życia, głównie u dziewczynek [Puszczewicz 2010], a na ERA powyżej 8. roku życia, częściej u chłopców [PGE 2012].

Przebieg naturalny i rokowanie

MIZS ma charakter przewlekły, z nawracającymi okresami zaostrzeń i poprawy. U dzieci, które zachorowały we wczesnym dzieciństwie, często dochodzi do zaburzeń rozwojowych (niskorosłość, asymetryczne zaburzenia wzrastania kośćca) [PGE 2009].

Wg ACR do czynników złej prognozy w zapaleniu ≤ 4 stawów zalicza się: zapalenie stawu biodrowego lub zmiany zapalne w obrębie kręgosłupa szyjnego, zapalenie stawu nadgarstkowego lub skokowego, utrzymujące się długotrwale podwyższone wskaźniki laboratoryjne ostrej fazy, radiologiczne cechy uszkodzenia stawów (zwięźnienie szpary stawowej, obecność nadżerek, cechy destrukcji) [ACR 2011, PGE 2012]. Do czynników złej prognozy w zapaleniu ≥ 5 stawów należą: zapalenie stawu biodrowego lub zmiany zapalne w obrębie kręgosłupa szyjnego, obecność czynnika reumatoidalnego (RF) lub przeciwciał przeciwko cyklicznemu cytrulinowanemu peptydowi (ACPA), radiologiczne cechy uszkodzenia stawów [ACR 2011].

Rokowanie choroby w nMIZS jest najlepsze. Wskaźnik remisji po 6-10 latach od początku choroby wnosi 23-47%. Duże jest jednak ryzyko powikłań związanych z zapaleniem błony naczyniowej oka, które może prowadzić do keratopatii taśmowej, zaćmy (zwiększone ryzyko o 50%), jaskry (zwiększone ryzyko o ponad 20%), zrostów tylnych lub nawet utraty wzroku [Puszczewicz 2010, ZEKK 2013]. Obserwowano, że zmiany zapalne w narządzie wzroku utrzymywały się mimo leczenia, zwłaszcza w nMIZS, u 75% chorych po 7 latach i prawie u 50% po 24 latach trwania choroby [ZEKK 2013, Puszczewicz 2010].

Rozszerzająca się nMIZS w wieku dorosłym może być traktowana jako reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) [ZEKK 2013]. Zarówno niektóre przypadki nMIZS (starsi chłopcy, HLA-B27+, z nawracającym zapaleniem tęczówki), jak i ERA po latach mogą przejść w pełnoobjawowe ZZSK, z częstszym niż u chorych dorosłych zajęciem stawów obwodowych przy podobnej aktywności choroby mierzonej BASDAI [ZEKK 2013, Puszczewicz 2010]. Powikłaniem ERA może być zapalenie wsierdzia, zapalenie aorty z rozwojem wady zastawki aortalnej i skrobiawica [PGE 2012].

Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

ICD-10: M 05 (sero-dodatnie reumatoidalne zapalenie stawów), M 06 (inne reumatoidalne zapalenie stawów)

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS, gościec) jest przewlekłą chorobą układową tkanki łącznej o podłożu immunologicznym. Charakteryzuje się nieswoistym zapaleniem symetrycznym stawów, występowaniem zmian pozastawowych i powikłań układowych. Prowadzi ona do niepełnosprawności, inwalidztwa i przedwczesnej śmierci. W zależności od obecności lub braku autoprzeciwciał w surowicy (RF) wyróżnia się serologicznie dodatni lub ujemny RZS [Gajewski 2017].

Epidemiologia

Częstość występowania RZS wynosi 0,3-1,5% w populacji ogólnej; w Europie 0,8% w populacji dorosłych. Szczyt zachorowalności przypada na 4. i 5. dekadę życia. Kobiety chorują 3 razy częściej niż mężczyźni [Gajewski 2017]. W Polsce częstość występowania RZS wynosi 0,9% (95% CI: 0,6-1,2%), w tym u kobiet 1,06% i 0,74% u mężczyzn [PPZ].

Przebieg naturalny i rokowanie

Przebieg RZS bywa różny pod względem dynamiki, postępu zmian destrukcyjnych i czasu, w jakim dochodzi do niepełnosprawności. U ok 70% chorych obserwuje się przebieg postępujący z okresami zaostrzeń i względnych remisji, lecz ze stale postępującą destrukcją stawów. U ok 15% chorych przebieg jest łagodny, z umiarkowaną aktywnością choroby, zajęciem kilku stawów i ich wolno postępującą destrukcją. U ok 10% chorych remisje są długotrwale, nawet kilkuletnie. Bardzo rzadko przebieg jest epizodyczny lub samoograniczający się.

Dane historyczne wskazują, że u $>70\%$ chorych z czynnym seropozytywnym RZS zajmującym wiele stawów w ciągu 2 lat od początku choroby dochodzi do uszkodzenia stawów. Dotychczas prawie co 4. chory wymagał wszczęcia endoprotezy dużego stawu. Po 5 latach trwania choroby zdolność do pracy traciło ok 50%, a po 10 latach – blisko 100%. Przewiduje się, że strategie wczesnego rozpoznania i intensywnego leczenia zmierzającego do osiągnięcia remisji poprawią te wskaźniki, ponieważ to pierwsze 2 lata choroby mają największy wpływ na rozwój niepełnosprawności.

Chorzy żyją ok 7 lat krócej w porównaniu z populacją ogólną, głównie z powodu częstszego i wcześniejszego występowania chorób układu sercowo-naczyniowego (RZS przyspiesza rozwój miażdżycy), które stanowią najczęstszą przyczynę zgonu [Gajewski 2017]. W przebiegu RZS może dojść do uszkodzenia narządów wewnętrznych (m.in. nerek, serca, płuc i narządu wzroku) oraz zakażeń (4-krotnie częściej dochodzi do zakażeń

gruźlicą, a 2-krotnie częściej do zakażenia półpaścem). Zwiększa się również ryzyko wystąpienia choroby limfoproliferacyjnej i depresji [PPZ].

Do niekorzystnych czynników rokowniczych zalicza się: starszy wiek, płeć męską, utrzymującą się dużą aktywność RZS i/lub wysokie wskaźniki stanu zapalnego, obecność RF/ACPA i uszkodzenie stawów. RZS, w sposób niezależny od leczenia immunosupresyjnego, łączy się ze zwiększonym ryzykiem nowotworów, zwłaszcza chłoniaków i białaczek (2-3-krotnie częściej).

W okresie nasilenia choroby chory może wymagać odpoczynku, zwolnienia chorobowego z pracy, zmiany wykonywanej pracy lub całkowicie jej zaniechania. W miarę postępu zmian destrukcyjnych w stawach chory ma coraz większe trudności w wykonywaniu codziennych czynności, np. samoobsługa, chodzenie [Gajewski 2017].

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Tabela 5. Oszacowania liczebności populacji wg ekspertów klinicznych, ankietowanych przez Agencję


Ekspert	Prof. A. Filipowicz-Sosnowska – Przewodnicząca Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych	[REDACTED]
nMIZS		
Obecna liczba chorych w Polsce	„~15 000”	„Liczba dzieci w Polsce [wg 4, rok 2016]: 7677 tys., na MIZS bardzo rzadko chorują dzieci w 1 r.ż. - wskaźniki liczone są w odniesieniu do całej populacji dzieci. Wsk chorobowości (prevalence rate) dla MIZS początek nielicznostawowy: [wg 2, dla EULAR] 17,6; Razem: 1351 chorych. Należy wziąć pod uwagę fakt późnego /braku właściwego rozpoznania (ocena własna).”
Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	„~3000”	„Wsk. zachorowalności (incidence rate): [wg 2, dla EULAR]: 6,0; Razem: 460 chorych Dane te są zbliżone do wyników wg [1], zapadalność na MIZS 9,5, z tej liczby 54% to postać o początku nielicznostawowym, razem szacunkowy wsk. zapadalności na tę postać 5,13.”
Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	„~1000 (~10%)”	„Wg [3] ok. 6,6% dzieci z postacią nielicznostawową potrzebuje terapii biologicznej. Razem: 81 pacjentów”.
ERA		
Obecna liczba chorych w Polsce	„~10 000”	„Liczba dzieci w Polsce [wg 4, rok 2016]: 7677 tys., na tę postać choroby zapadają najczęściej chłopcy po 6 r.ż. (kryterium rozpoznania), ale wskaźniki liczone są w odniesieniu do całej populacji. Wsk chorobowości (prevalence rate) dla MIZS z zajęciem przyczepów śc.: [wg 2, dla EULAR] 1,5; [wg 2, ogólnie], 4,9. Razem: 376 chorych Należy wziąć pod uwagę fakt późnego /braku właściwego rozpoznania”.

³ 1. Żuber Z. et al. Analysis of Clinical Symptoms and Laboratory Profiles in Children with Juvenile Idiopathic Arthritis in Malopolska Region (Poland) in the Years 2007-2010. Maced J Med Sci. 2014; 15; 2(1):56-61.

2. Thierry S. et al. Prevalence and incidence of juvenile idiopathic arthritis: a systematic review. Joint Bone Spine. 2014; 81(2):112-7.

3. Guzman J et al. The outcomes of juvenile idiopathic arthritis in children managed with contemporary treatments: results from the ReACCh-Out cohort. Ann Rheum Dis. 2015; 74:1854-60.

4. Dane GUS

Ekspert	Prof. A. Filipowicz-Sosnowska – Przewodnicząca Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych	
Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	„~1000”	„Wsk. zachorowalności (incidence rate): [wg 2, dla EULAR]: 0,4; Razem: 20 chorych Dane te są mniejsze niż wyniki wg [1], zapadalność na MIZS 9,5, z tej liczby 10,8% to postać z przyczepów śc., razem szacunkowy wsk. Zapadalności na tę postać 1,0. Razem: 77 pacjentów”.
Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	„~600~800 (~10%)”	„Wg [3] ok. 20 % dzieci z postacią z zajęciem przyczepów ścięgniętych potrzebuje terapii biologicznej. Razem: 75 pacjentów”.
RZS		
Obecna liczba chorych w Polsce	„>80.000”	„Brak informacji”
Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	„~8 000-10 000”	
Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	„~2000~4000 (~20%)”	

Poniżej podano niepowtarzające się liczby pacjentów leczonych w aktualnie obowiązującym programie lekowym: „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06, M08)”, tj. w RZS z ciężką aktywnością choroby oraz z wMIZS, nMIZS (> 1 stawem), MIZS z dominującym zapaleniem błony naczyniowej oka, po niepowodzeniu ≥ 2 csDMARDs/leków immunosupresyjnych.

Tabela 6. Liczba pacjentów aktualnie leczona ADA w ramach programu lekowego B.33. wg danych NFZ

Substancje czynne	Liczba pacjentów (niepowtarzające się identyfikatory pacjentów)				
	2014	2015	2016	2017	łącznie
adalimumab	< 18 lat				
	103	152	188	199	304
	≥ 18 lat				
	636	932	1 166	1 152	1 627

3.6. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.6.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej przeszukano następujące źródła danych:

- National Guideline Clearinghouse (www.guideline.gov);
- Trip (www.tripdatabase.com);
- Polskie Towarzystwo Reumatologiczne (PTR) (<http://www.reumatologia.ptr.net.pl/>);
- European League Against Rheumatism (EULAR) (<https://www.eular.org/>);
- American College of Rheumatology (ACR) (<https://www.rheumatology.org/>);
- portal Termedia <https://www.termedia.pl/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono w 02.03.2018 r. Zastosowano słowa kluczowe: juvenile idiopathic arthritis, rheumatoid arthritis. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów	
PGE 2016 (Polska)	<p>W nMIZS o ciężkim lub nawrotowym przebiegu powinno się podawać: metotreksat, a przy czynnikach złej prognozy (zapalenie stawu biodrowego lub zmiany zapalne w obrębie kręgosłupa szyjnego, zapalenie stawu nadgarstkowego lub skokowego, utrzymujące się długotrwale podwyższone wskaźniki laboratoryjne ostrej fazy, radiologiczne cechy uszkodzenia stawów, obecność RF lub przeciwciał ACPA, utrzymujące się przez 6 miesięcy objawy układowej choroby, gorączka, konieczność leczenia systemowego glikokortykosteroidami) konieczne może być podanie inhibitorów TNF-α.</p> <p>W ERA o ciężkim lub nawrotowym przebiegu powinno się podawać: metotreksat lub sulfasalazynę, konieczne może być także podanie inhibitorów TNF-α.</p>
ZEKK 2013 i 2009 (Polska)	U chorych z MIZS z dużą aktywnością choroby, jeżeli nie uzyska się poprawy po leczeniu (csDMARD, glikokortykosteroidami), można wprowadzić terapię biologiczną.
ACR 2013 (USA)	W MIZS bez aktywnych cech układowych i z różnym stopniem zapalenia błony maziowej zaleca się rozpoczęcie leczenia inhibitorem TNF- α u pacjentów z >0 liczbą aktywnych stawów po leczeniu metotreksatem lub leflunomidem (poziom dowodów: C), anakinrą (poziom dowodów: D) lub tocilizumabem (poziom dowodów: D).
CRA 2016 (Kanada)	Zaleca się zastosowanie inhibitorów TNF- α (etanerceptu, infliksymabu, adalimumabu) u pacjentów z nMIZS lub wMIZS, którzy nie odpowiedzieli przez 3-6 miesięcy na leczenie csDMARD.
PSR/RSPSSP 2012 (Portugalia)	Aktywne zapalenie stawów kwalifikuje do leczenia biologicznego, gdy zajęte jest ≥ 5 stawów w 2 odrębnych okazjach z ≥ 3 miesięcznym odstępem, pomimo standardowej terapii. Decyzja o rozpoczęciu leczenia biologicznego wcześniej lub u pacjentów z małą liczbą aktywnych stawów, zapaleniem przyczepów ścięgien lub objawami ogólnymi powinna być podejmowana indywidualnie na podstawie czynników prognostycznych, stanu funkcjonalnego i działań niepożądanych leków. Wybór leku biologicznego zależy od podtypu MIZS, wieku dziecka, indywidualnej oceny ryzyka i dostępności leku (rejestracji).
Reumatoidalne zapalenie stawów	
EULAR 2016 (Europa)	Jeżeli zastosowanie pierwszego csDMARD nie pozwoliło na osiągnięcie celu terapeutycznego, a są obecne czynniki złej prognozy (tj. aktywność choroby umiarkowana do ciężkiej wg złożonych punktów końcowych, niepowodzenie ≥ 2 csDMARDs, wysoki poziom reaktantu ostrej fazy, duża liczba obrzękniętych stawów, obecność czynnika RF i/lub ACPA, obecność wczesnych erozji), powinno się rozważyć dodanie bDMARD lub tsDMARD (poziom dowodów: 1b, siła rekomendacji: A); aktualna praktyka wskazuje, aby zacząć od bDMARD (poziom dowodów: 5, siła rekomendacji: D). W przypadku braku obecności czynników złej prognozy powinno się rozważyć inny csDMARDs (poziom dowodów: 5, siła rekomendacji: D).
ACR 2015 (USA)	<p>We wczesnym RZS (objawy choroby trwają < 6 miesięcy), jeżeli umiarkowana lub ciężka aktywność choroby utrzymuje się pomimo monoterapii csDMARD (z lub bez glikokortykosteroidów) powinno się zastosować skojarzenie csDMARDs lub inhibitor TNF-α, lub inny lek biologiczny (z lub bez metotreksatu, bez preferencji, który powinien być wybrany jako pierwszy) bardziej niż kontynuowanie monoterapii csDMARD (poziom dowodów: niski, rekomendacja: silna). Jeżeli aktywność choroby pozostaje umiarkowana do ciężkiej, pomimo csDMARDs zaleca się zastosowanie monoterapii inhibitorem TNF-α (nad monoterapią tofacityn b) lub inhibitora TNF-α z metotreksatem (nad tofacityn b) z metotreksatem) (poziom dowodów: niski, rekomendacja: warunkowa).</p> <p>W ustalonym RZS (objawy choroby trwają ≥ 6 miesięcy lub są spełnione kryteria określone przez ACR 1987 r.), jeżeli umiarkowana lub ciężka aktywność choroby utrzymuje się pomimo monoterapii csDMARD powinno się zastosować csDMARDs lub dodać inhibitor TNF-α, lub inny lek biologiczny lub tofacityn b (z lub bez metotreksatu, bez preferencji, który powinien być wybrany jako pierwszy) bardziej niż kontynuowanie monoterapii csDMARD (poziom dowodów: bardzo niski-umiarkowany, rekomendacja: silna).</p>
NICE 2015 i NICE 2016 (Wielka Brytania)	Powinno się ocenić kosztową-efektywność leków biologicznych w leczeniu wczesnego RZS. ADA jest rekomendowany jako opcja leczenia RZS, tylko jeżeli choroba jest ciężka (DAS28 >5,1) i nie odpowiedziała na intensywną terapię skojarzoną csDMARDs.
RASG 2016 (Portugalia)	Pacjenci z niewłaściwą odpowiedzią na metotreksat w optymalnych dawkach, stosowany przez odpowiedni czas lub ≥ 1 inny csDMARD lub w przypadku przeciwwskazania bądź nietolerancji na metotreksat powinni być rozważeni do leczenia biologicznego (stopień zgodności ekspertów: 9,3 (SD: 1,3)). Terapia biologiczna powinna być rozpoczęta od jakiegokolwiek leku: inhibitora TNF- α , tocilizumabu lub abataceptu. Leki biologiczne powinny być podawane w skojarzeniu z metotreksatem. W przypadku przeciwwskazań od niego lub nietolerancji leki biologiczne powinny być zastosowane w monoterapii (stopień zgodności ekspertów: 8,9 (SD: 1,4)).

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
FSR 2014 (Francja)	U pacjentów z niewłaściwą odpowiedzią na metotreksat i obecnością czynników złej prognozy można rozważyć dodanie leczenia biologicznego (antagonistów TNF- α , abataceptu, tocilizumabu lub w szczególnych sytuacjach rytuksymabu). Natomiast u tych, bez czynników złej prognozy dobrymi opcjami leczenia są: terapia skojarzona scDMARDs (metotreksat/sulfasalazyna/hydroksychlorochina) lub zmiana na inny scDMARD (leflunomid lub sulfasalazyna). Jeżeli nastąpi niepowodzenie tych opcji leczenia lub będą istniały przeciwwskazania do ich zastosowania powinno się rozważyć terapię biologiczną (poziom dowodów D, zgodność ekspertów: 9,0 (SD:1,4)).
CRA 2012 (Kanada)	Leczenie biologiczne powinno być rozważone u pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej aktywności choroby, pomimo niewłaściwej odpowiedzi na ≥ 2 cDMARDs (w tym metotreksatem) w monoterapii lub skojarzeniu po 3 miesiącach ich stosowania w odpowiednio dobranych dawkach (poziom dowodów: IV, siła rekomendacji: D). Terapia anti-TNF zalecana jest w leczeniu pacjentów z RZS po niewłaściwej odpowiedzi na DMARD (poziom dowodów: I, siła rekomendacji A).


Odnaleziono 6 wytycznych klinicznych, w tym 2 wydane przez tę samą grupę ekspertów, które zalecały lub dopuszczały możliwość stosowania inhibitorów TNF- α w leczeniu nMIZS lub ERA. W wytycznych polskich zalecano je u pacjentów z ciężkim i nawrotowym nMIZS z czynnikami złej prognozy lub ERA, po nieskuteczności csDMARD. W wytycznej kanadyjskiej rekomendowano je u chorych z nMIZS po nieskuteczności csDMARD, a w amerykańskiej – po niepowodzeniu csDMARDs, anakiną lub tocilizumabem. W wytycznej portugalskiej podano, że decyzja o leczeniu biologicznym u pacjentów z nMIZS lub ERA powinna być podejmowana indywidualnie.

Odnaleziono 6 wytycznych klinicznych, które zalecały stosowanie leków biologicznych (w tym inhibitorów TNF- α) w leczeniu RZS. W wytycznej europejskiej i francuskiej zalecano je po niepowodzeniu 1 csDMARD i przy obecności czynników złej prognozy (np. umiarkowanej aktywności choroby, czy niepowodzeniu ≥ 2 csDMARDs). W amerykańskiej i kanadyjskiej wytycznej inhibitory TNF- α rekomendowano w umiarkowanej-ciężkiej aktywności choroby, także po niepowodzeniu 1 csDMARD. W wytycznej portugalskiej leki biologiczne zalecano po niepowodzeniu ≥ 1 csDMARD lub w sytuacji nietolerancji/przeciwwskazań do ich zastosowania. Dodatkowo we francuskiej rekomendowano je przy braku czynników złej prognozy po o niepowodzeniu ≥ 2 csDMARDs lub przeciwwskazań do ich zastosowania. Wytyczne brytyjskie zalecały stosowanie ADA tylko w ciężkiej aktywności choroby, po niepowodzeniu konwencjonalnej terapii.

3.6.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 7 ekspertów klinicznych. Otrzymano 3 odpowiedzi, z których 2 przedstawiono w tabeli poniżej. 1 opinia nie została dopuszczona do dalszych prac analitycznych, z powodu konfliktu interesu.

Tabela 8. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Prof. A. Filipowicz-Sosnowska – Przewodnicząca Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych	
nMIZS		
Aktualnie stosowane technologie medyczne (% pacjentów je stosujących)	„TNFi + inne leki biologiczne” (ok 2%)	etanercept (1%), adalimumab (1%) jako terapie niestandardowe, tocilizumab (0%)
Technologia najtańsza	„?”	„brak danych”
Technologia najskuteczniejsza	„Odpowiedź na leczenie jest indywidualna”.	„podobna skuteczność”
ERA		
Aktualnie stosowane technologie medyczne (% pacjentów je stosujących)	„TNFi + inne leki biologiczne” (ok 2-3%)	etanercept (1%), adalimumab (1%) jako terapie niestandardowe
Technologia najtańsza	„?”	„brak danych”
Technologia najskuteczniejsza	„Odpowiedź na leczenie jest indywidualna”.	„podobna skuteczność”
RZS		
Aktualnie stosowane technologie medyczne (% pacjentów je stosujących)	„TNFi + inne leki biologiczne” (?)	nie podano informacji
Technologia najtańsza	„?”	

Ekspert	Prof. A. Filipowicz-Sosnowska – Przewodnicząca Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych	[REDACTED]
Technologia najskuteczniejsza	„Odpowiedź na leczenie jest indywidualna”.	

Ponadto jako problem związany ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji terapeutycznych eksperci wskazali:

- csDMARDs „są mało skuteczne w powyższych wskazaniach. Niewielki odsetek chorych uzyskuje remisję (ok 10%) lub niską aktywność choroby” (prof. A. Filipowicz-Sosnowska),
- „Brak dostępności w ramach programów lekowych terapii biologicznej dla postaci MIZS o początku nielicznostawowym, postaci z zajęciem przyczepów ścięgniastych oraz łuszczycowego zapalenia stawów. Terapia biologiczna anty-TNF, jest zalecana w w/w postaciach MIZS, w rekomendacjach od 2011⁴” ([REDACTED]).
- „W leczeniu biologicznym problemem jest automatycznie zaprzestanie leczenia po 18 miesiącach terapii (24 u dzieci) – zejście z pełnej dawki do 0 – bez powolnego wydłużania okresów pomiędzy dawkami stosowanego leku. Również w leczeniu biologicznym – odstępianie od administracyjnych decyzji zakupu leku, traktując lek według farmaceutycznej nazwy cząsteczki, a nie handlowej nazwy leku – prowadzi to do wielokrotnej zamiany pomiędzy lekami w ramach jednej cząsteczki – utrudnia to ocenę działań ubocznych leku” (J. Grygielska – Prezes Stowarzyszenia Reumatyków i ich Sympatyków).

3.7. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z aktualnie obowiązującym obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26.02.2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (DZ. URZ. Min. Zdr. 2018.13) obecnie we wnioskowanych podgrupach pacjentów nie są finansowane ze środków publicznych żadne leki biologiczne w programie lekowym B.33.

Jednak następujące substancje czynne są refundowane w szerszych wskazaniach niż wnioskowane: azatiopryna (choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL), chlorochina (RZS, choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL), cyklofosfamid (choroby autoimmunizacyjne), cyklosporyna (choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL), leflunomid (RZS), metotreksat (RZS, choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL), sulfasalazyna (RZS, choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL). Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli w załączniku do niniejszej AWA.

3.8. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

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

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
	Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów	
csDMARDs: metotreksat (MTX), sulfasalazyna (SSZ), cyklosporyna (CSA), chlorochina, azatiopryna (AZA), cyklofosfamid	„Spośród sDMARDs, MTX, AZA, cyklofosfamid, chlorochina, SSZ oraz CSA są obecnie refundowane w Polsce m.in. w chorobach autoimmunizacyjnych.” Ponadto ww. substancje czynne, z wyjątkiem cyklofosfamidu, wymieniono w programie lekowym „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)” jako opcje terapeutyczne możliwe do stosowania razem z m.in. ADA. „Mimo, iż cyklofosfamid nie został wymieniony jako opcja terapeutyczna dla leczenia skojarzonego w programie lekowym dotyczącym leczenia MIZS, wytyczne kliniczne (w tym polskie) wymieniają go jako jeden z sDMARDs, który może być stosowany u chorych na MIZS. Ponadto, jest on finansowany ze środków publicznych w Polsce. Jednakże, działania niepożądane, które mogą wystąpić w trakcie terapii tym lekiem (oprócz zahamowania czynności szpiku kostnego, charakterystycznego dla wielu leków cytotoksycznych, obserwuje się toksyczne działanie na pęcherz moczowy) powodują, że unika się jego podawania, zwłaszcza u osób niepełnoletnich, z wyjątkiem sytuacji nagłych, np. tocznia rumieniowatego układu lub innych zapaleń naczyń krwionośnych zagrażających życiu. Biorąc pod uwagę powyższe, można wnioskować, iż w praktyce klinicznej cyklofosfamid stosowany jest u niewiekiego odsetka chorych.”	Biorąc pod uwagę, brak refundacji w Polsce leków biologicznych w ramach programu lekowego we wnioskowanych podgrupach pacjentów (które były zalecane w wytycznych klinicznych i wskazywane przez ekspertów klinicznych jako komparatory) uznano, że, csDMARDs wybrano poprawnie jako technologie aktualnie refundowane w szerszych wskazaniach niż wnioskowane.

⁴ Powołano się na wytyczne ACR 2011.

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Reumatoidalne zapalenie stawów		
<p>csDMARDs: MTX w skojarzeniu z innym csDMARDs oraz ŚSZ, leflunomid i chlorochina stosowane w monoterapii lub w skojarzeniu z innym csDMARDs</p>	<p>Wybrane leki stanowią aktualną praktykę kliniczną i są finansowane w Polsce. Wnioskodawca uznał, że w związku z faktem, że wnioskowana podgrupa pacjentów nie kwalifikuje się w Polsce do otrzymania w ramach terapii refundowanej: inhibitorów TNF-α, TCZ, czy RTX, najprawdopodobniej kontynuuje „stosowanie csDMARDs (u chorego podaje się inny csDMARDs lub dodaje do terapii kolejny lek z tej grupy).”</p>	

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy (AKL) było wykonanie analizy skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Humira stosowanego w leczeniu ERA oraz nMIZS w porównaniu z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną.

Tabela 10. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	„Chorzy na ERA oraz chorzy na nMIZS, spełniający kryteria włączenia zawarte w projekcie programu lekowego Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)”.	„Niezgodna z kryteriami włączenia, np. chorzy na RZS, brak danych na temat uprzednio stosowanej przez chorych terapii csDMARDs.”	Brak uwag
Interwencja	„Adalimumab w postaci iniekcji s.c., stosowany zgodnie z dawkowaniem określonym dla chorych na ERA i nMIZS w ramach projektu programu lekowego Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08).”	„Inna niż wymieniona”	Brak uwag
Komparatory	„Leki modyfikujące przebieg choroby / leki immunosupresyjne, w dawkach zgodnych z zaleceniami w odpowiednich ChPL, tj.: <ul style="list-style-type: none"> • metotreksat – 10-20 mg/m²/tydzień (maksymalnie 30 mg/tydzień); • sulfasalazyna – 20-50 mg/kg masy ciała (mc.)/dzień; • cyklosporyna A – 3-5 mg/kg mc./dzień; • chlorochina (ewentualnie hydroksychlorochina) – 4-6 mg/kg mc./dzień; • azatiopryna – 1,0-2,5 mg/kg mc./dzień; • cyklofosfamid – 3-6 mg/kg mc./dzień (w leczeniu długotrwałym). Brak w przypadku badań jednoramiennych włączonych do analizy.”	„Niezgodne z założonymi”	Brak uwag
Punkty końcowe	„Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.: <ul style="list-style-type: none"> • jakość życia zależna od zdrowia; • odpowiedź na leczenie w zakresie objawów i aktywności choroby; • czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie; • ocena stanu chorobowego w przyczepach ścięgniastych; • ocena nasilenia bólu; • ocena zaostrzeń choroby; • ocena liczby jednocześnie stosowanych leków (np. glikokortykosteroidów (GKS)); • ocena sztywności stawów; • profil bezpieczeństwa”. 	„Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki, oceny właściwości immunogennych stosowanej terapii.”	Zgodnie z zapisami wnioskowanego PL ocena skuteczności leczenia będzie dokonywana na podstawie uzyskania odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami ACR Pedi30/50. Jest to jeden z PK uwzględnionych w AKL wnioskodawcy. Przedstawione PK pokrywają się z informacjami przedstawionymi w wytycznych klinicznych oraz opiniach ekspertów i na ich podstawie możliwa jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa terapii.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Typ badań	„Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa). Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i oceny bezpieczeństwa). Przedłużenia badań z grupą kontrolną. Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji). Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych na ERA lub nMIZS w grupie. ”	„Opisy przypadków, badania, w których niemożliwe było wyodrębnienie wyników dla populacji docelowej leczonej ADA”	Brak uwag
Inne kryteria	„Publikacje pełnotekstowe Publikacje w językach: polskim i angielskim ”	„Publikacje inne niż opublikowane w pełnym tekście. Publikacje w językach innych niż polski i angielski.	Wnioskodawca nie przedstawił uzasadnienia dla uwzględnienia w AKL jedynie publikacji pełnotekstowych.

Reumatoidalne zapalenie stawów

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy (AKL) było wykonanie analizy skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Humira stosowanego w leczeniu umiarkowanej postaci RZS w porównaniu z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną.

Tabela 11. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy - RZS

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	„Dorośli chorzy na reumatoidalne zapalenie stawów o umiarkowanej aktywności, u których nastąpiło niepowodzenie terapii, co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi (w tym po niepowodzeniu terapii metotreksatem w postaci doustnej lub podskórnej). Do analizy włączono jedynie badania, w których wyszczególniono dane dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, tj. chorych, u których: <ul style="list-style-type: none"> wartość DAS 28 wynosi > 3,2 ale ≤ 5,1 albo; wartość DAS wynosi > 2,4 ale ≤ 3,7 albo; wartość SDAI wynosi > 11,0 ale ≤ 26,0. Rozpatrywana w ramach niniejszej analizy populacja obejmuje jedynie chorych uprzednio nieleczonych inhbitorami TNF alfa, tocilizumabem i rytuksymabem.”	„Nie zgodna z kryteriami włączenia, np. chorzy na łuszczycę.”	W warunkach włączenia do wnioskowanego PL wskazano precyzyjnie wymagany czas leczenia wcześniejszymi terapiami. Z tego powodu kryteria włączenia z AKL wnioskodawcy są szersze niż populacja docelowa przedmiotowego wniosku. Brak uwag
Interwencja	40 mg ADA podawane co drugi tydzień w pojedynczej dawce we wstrzykiwaczu podskórnym; Zgodnie z PL ADA podaje się w skojarzeniu z metotreksatem (w postaci doustnej lub podskórnej). W przypadku wystąpienia przeciwwskazań do stosowania metotreksatu należy rozważyć podawanie adalimumabu łącznie z sulfasalazyną lub leflunomidem w obowiązujących dawkach.	„Inna niż wymieniona”	Wskazane dawkowanie interwencji jest zgodne z zapisami z ChPL ADA oraz z napisami wnioskowanego PL.
Komparatory	„csDMARDs (...) tj. metotreksat (stosowany w skojarzeniu z innym csDMARDs) oraz sulfasalazyna, leflunomid i chlorochina (stosowane w monoterapii lub w terapii skojarzonej z innymi csDMARDs).”	„Nie zgodny z założonymi”	Jako potencjalny komparator można uznać również MTX w monoterapii.
Punkty końcowe	„Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.: <ul style="list-style-type: none"> ocena odpowiedzi na leczenie (na podstawie kryteriów ACR, wskaźników DAS, DAS 28, SDAI, CDAI); ocena ogólnego stanu zdrowia chorego (np. radiologiczne kryteria oceny zmian stawowych wg Steinbrockera, stopień sprawności fizycznej wg Steinbrockera, kwestionariusz HAQ, w tym 	„Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki itp. lub niezgodne z założonymi.”	Zgodnie z zapisami wnioskowanego PL ocena skuteczności leczenia będzie dokonywana na podstawie uzyskania odpowiedniej oceny w skali DAS 28, DAS lub SDAI. Przedstawione PK pokrywają się z informacjami przedstawionymi w wytycznych klinicznych oraz opiniach ekspertów i na

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	ocena niepełnosprawności – wynik kwestionariusza HAQ-DI); <ul style="list-style-type: none"> ocena progresji radiologicznej choroby (np. w skali Sharpa zmodyfikowanej przez van der Heijde); ocena natężenia bólu; ocena jakości życia; profil bezpieczeństwa (np. zgony, działania i zdarzenia niepożądane (w szczególności występowanie zakażeń, nowotworów złośliwych, reakcji alergicznych, zaburzeń neurologicznych)." 		ich podstawie możliwa jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa terapii. Skala CDAI nie jest uwzględniona w PL, lecz stanowi jedną z przyjętych metod oceny stanu pacjentów z RZS.
Typ badań	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną. Przedłużenia badań z grupą kontrolną Badania obserwacyjne z grupą kontrolną. Badania jednoramienne Badania przeprowadzone z udziałem co najmniej 10 chorych z populacji docelowej w grupie (zarówno badania z grupą kontrolną, jak i badania jednoramienne).	„Badania wtórne, opracowania poglądowe, opisy przypadków.”	Brak uwag
Inne kryteria	„Publikacje w językach: polskim i angielskim. Publikacje pełnotekstowe i materiały konferencyjne.”	„Publikacje w językach innych niż polski i angielski. Niezgodne z założeniami.”	Brak uwag

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów i reumatoidalne zapalenie stawów

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w PubMed (Medline), EMBASE oraz The Cochrane Library. Dodatkowo przeszukano również strony SDRReports, EMA, FDA, URPLWMIpB, WHO oraz rejestry badań klinicznych. W ramach przeglądu systematycznego wnioskodawcy przeszukano odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach włączonych po selekcji abstraktów. Jako datę wyszukiwania dla wszystkich powyższych źródeł podano 13.07.2017 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach PubMed (Medline), EMBASE oraz The Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących ocenianej technologii lekowej. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 26.01.2018 r.

W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które spełniały kryteria selekcji do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 2 pierwotne badania z randomizacją, w tym 1 badanie porównujące ADA z PLC w populacji pacjentów na ERA (Burgos-Vargas 2015) i 1 badanie porównujące ADA z PLC w populacji pacjentów nMIZS (SYCAMORE 2017). Nie odnaleziono żadnych dodatkowych badań dotyczących efektywności praktycznej analizowanej interwencji.

Reumatoidalne zapalenie stawów

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 3 pierwotne badania z randomizacją oraz 2 pierwotne jednoramienne badania obserwacyjne, w tym

- 3 badania RCT porównujące ADA z PLC w populacji pacjentów chorych na RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej (ALTARA, STAR, DE019). W badaniu DE019 wyszczególniono wyniki dla subpopulacji pacjentów z umiarkowaną aktywnością RZS leczonych ADA, jednak nie przedstawiono wyników pacjentów z umiarkowaną aktywnością RZS leczonych PLC.

- 2 badania jednoramienne (ReAct/ReAlise, Kleinert 2012). W tych badaniach opublikowano wyniki dla subpopulacji pacjentów z umiarkowaną aktywnością RZS. Wyodrębnione subpopulacje były zgodne z kryteriami włączenia do przeglądu systematycznego winoskodawcy.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Młodzięcze idiopatyczne zapalenie stawów

Tabela 12. Skrótowa charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
ERA			
Burgos-Vargas 2015 <u>Źródło finansowania:</u> AbbVie	<ul style="list-style-type: none"> - badanie wieloośrodkowe (16 ośrodków w 9 krajach: Kanada, Francja, Niemcy, Włochy, Meksyk, Polska, Hiszpania, Szwecja i Szwajcaria); - w I okresie (12 tyg.) badanie dwuramienne, podwójnie zaslepione (z możliwością jego wcześniejszego ukończenia (ang. early escape)), w II okresie (12- 204 tyg.) badanie otwarte, - pacjenci z grupy PLC z I etapu zostali włączeni do grupy ADA; - randomizacja centralna bez stratyfikacji, w stosunku 2:1 do dwóch grup stosujących ADA ± sDAMRDs i PLC ± sDAMRDs; - hipoteza badawcza – <i>superiority</i>; Grupa ADA - iniekcje ADA s.c. w dawce 24 mg/m² pc. co drugi tydzień, przy czym jednorazowa dawka maksymalna to 40 mg/m² pc. Grupa PLC – iniekcje PLC s.c. w dopasowanej dawce. 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p>wiek ≥6. r.ż. do <18. r.ż. w momencie rozpoczęcia badania;</p> <p>diagnoza ERA zgodna z kryteriami klasyfikacji ILAR postawiona przed 16. r.ż.;</p> <p>aktywna choroba, zdefiniowana jako co najmniej 3 stawy objęte chorobą (obrzęki nie związane z deformacjami lub stawy pozbawione ruchomości oraz ból i/lub tkliwość), udokumentowane w przeszłości lub obecnie, na początku badania, zapalenie przyczepów ścięgniastych w co najmniej jednym miejscu;</p> <p>zła odpowiedź na leczenie co najmniej jednym NLPZ i co najmniej jednym sDAMRDs (SSZ lub MTX) lub ich nietolerancja (lub przeciwwskazanie do stosowania SSZ/MTX)</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <p>diagnoza innej postaci MIZS niż ERA wg kryteriów ILAR;</p> <p>diagnoza choroby stawów przebiegającej z ostrym stanem zapalnym niezwiązanym z ERA;</p> <p>obecność RF (ang. rheumatoid factor – czynnik reumatoidalny) w klasie IgM (ang. immunoglobulin type M – immunoglobulina typu M);</p> <p>nieswoiste zapalenie jelit stwierdzone w wywiadzie;</p> <p>stwierdzona w wywiadzie łuszczyca u chorego lub jego krewnego pierwszego stopnia;</p> <p>wcześniejsza terapia lekami biologicznymi, włącznie z anty-TNF;</p> <p><u>Liczba pacjentów</u></p> <p>I etap Grupa ADA: 31 Grupa PLC: 15</p> <p>II etap Grupa ADA: 46 (w 52 tyg.)</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <p>procentowa zmiana liczby zaatakowanych czynną chorobą stawów między 0. i 12. tyg.</p> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <p>odpowiedź na leczenie oraz częstość wystąpienia odpowiedzi zgodnie z kryteriami ACR 30/50/70</p> <p>aktywność choroby w skali BASDAI oraz częstość występowania wyniku BASDAI 50</p> <p>liczba stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych;</p> <p>liczba drażliwych stawów;</p> <p>liczba stawów z zapaleniem;</p> <p>liczba palców objętych stanem zapalnym;</p> <p>ocena nasilenia bólu;</p> <p>częstość przerywania leczenia objawowego;</p> <p>profil bezpieczeństwa.</p>
nMIZS			
SYCAMORE 2017 (Ramanan 2017) <u>Źródło finansowania:</u> AbbVie	<ul style="list-style-type: none"> - badanie wieloośrodkowe (14 ośrodków w Wielkiej Brytanii); - badanie dwuramienne, podwójnie zaslepione; - randomizacja metodą bloków permutowanych, ze stratyfikacją względem ośrodka badawczego, w stosunku 2:1 do dwóch grup stosujących ADA + MTX i PLC + MTX; - czas stosowania leczenia wynosił 18 miesięcy. Od momentu 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p>dzieci w wieku od 2. r.ż. do 18. r.ż. włącznie;</p> <p>MIZS zdiagnozowane zgodnie z kryteriami ILAR;</p> <p>aktywne zapalenie błony naczyniowej oka związane z MIZS;</p> <p>nieskuteczne leczenie MTX;</p> <p>brak terapii immunosupresyjnymi lekami modyfikującymi przebieg choroby innymi niż MTX</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <p>Niepowodzenie leczenia zapalenia błony naczyniowej oka powiązanego z MIZS*</p> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <p>jakość życia związana ze stanem zdrowia (kwestionariusz CHAQ oraz CHQ);</p> <p>odpowiedź na leczenie (ocena na podstawie kryteriów ACR);</p>

	<p>randomizacji okres obserwacji wynosił 2 lata. W przypadku przerwania badania przez chorego z powodu niepowodzenia terapii, pacjenci byli obserwowani przez 6 miesięcy;</p> <p>- hipoteza badawcza – <i>superiority</i>;</p> <p>Grupa ADA - iniekcje ADA s.c. co drugi tydzień w dawce 20 mg/0,8 ml w przypadku chorych o masie ciała <30 kg lub 40 mg/0,8 ml w przypadku chorych o masie ciała ≥30 kg.</p> <p>Grupa PLC - iniekcje PLC s.c. co drugi tydzień w dopasowanej dawce.</p>	<p><u>Kryteria wykluczenia (m.in.):</u> MIZS bez zdiagnozowanego zapalenia błony naczyniowej oka; wcześniejsze lub obecne leczenie ADA</p> <p><u>Liczba pacjentów</u> Grupa ADA: 60 Grupa PLC: 30</p>	<p>aktywność choroby (w skali JADAS), częstość występowania minimalnej aktywności choroby oraz nasilenia objawów choroby; liczba chorych, u których konieczne było zastosowanie pulsów steroidowych; profil bezpieczeństwa.</p>
--	---	---	---

* pierwszorzędowy punkt końcowy z badania SYCAMORE 2017 nie został uwzględniony w AKL wnioskodawcy. Jako uzasadnienie wskazano: „niepowodzenie leczenia, gdyż dotyczyło wystąpienia schorzeń związanych z zapaleniem błony naczyniowej oka lub nieprawidłowego stosowania ADA/PLC, nie można na podstawie tego punktu końcowego wnioskować na temat skuteczności ADA w nMIZS”.

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale 7.2. AKL wnioskodawcy.

Reumatoidalne zapalenie stawów

Tabela 13. Skrócowa charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>ALTARAA (Kennedy 2014) <u>Źródło finansowania:</u> Genentech, Inc</p>	<p>- badanie wieloośrodkowe (47 ośrodków w 10 krajach, w tym USA, z obszaru Europy i Ameryki Łacińskiej);</p> <p>- badanie trójramienne, podwójnie zaślepienie. W AKL wnioskodawcy nie uwzględniono ramiona pateklizumabu;</p> <p>- badanie randomizowane, nie przedstawiono metody randomizacji;</p> <p>- okres obserwacji w badaniu wynosił 12 tyg. (85 dni);</p> <p>- hipoteza badawcza – <i>superiority</i>;</p> <p>Grupa ADA - ADA s.c. w dawce 40 mg, podawany co drugi tydzień;</p> <p>Grupa PLC - iniekcje PLC s.c. co drugi tydzień w dopasowanej dawce.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> wiek ≥18 r.ż.; RZS trwające ≥6 mies. (zgodnie z kryteriami ACR z 1987 roku); choroba aktywna w chwili kwalifikacji i w chwili rozpoczęcia badania; niewystarczająca odpowiedź na ≥1 csDMARDs (MTX lub LEF); stosowanie csDMARDs podawanych doustnie w chwili włączenia do badania.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia (m.in.):</u> uprzednia terapia biologiczna RZS;</p> <p><u>Liczba pacjentów</u> Grupa ADA - 85 Grupa PLC - 44</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> zmiana wskaźnika DAS 28 (4)-ESR w 85. dniu</p> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u> odpowiedź ACR; obrzęknięte i bolesne stawy; ocena ogólnego stanu zdrowia; nasilenie bólu; CRP OB; HAQ; profil bezpieczeństwa</p>
<p>STAR (Furst 2003) <u>Źródło finansowania:</u> Abbott Laboratories</p>	<p>- badanie wieloośrodkowe (69 placówek badawczych w USA i Kanadzie);</p> <p>- badanie dwuramienne, podwójnie zaślepienie;</p> <p>- badanie randomizowane, nie przedstawiono metody randomizacji;</p> <p>- okres obserwacji 24 tyg.;</p> <p>- hipoteza badawcza – <i>superiority</i>;</p> <p>Grupa ADA – ADA s.c. w dawce 40 mg, podawany co drugi tydzień;</p> <p>Grupa PLC - iniekcje PLC s.c. co drugi tydzień w dopasowanej dawce.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> wiek ≥ 18 r.ż.; aktywne RZS podczas wizyty kwalifikacyjnej i w chwili rozpoczęcia badania (6 obrzękniętych stawów i co najmniej 9 bolesnych stawów - z wykluczeniem stawów międzypaliczkowych dalszych); RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia (m.in.):</u> chorzy leczeni przeciwciałami anti-CD4 lub biologicznymi DAMRDs czynne zapalenie stawów inne niż RZS w wywiadzie</p> <p><u>Liczba pacjentów</u> Grupa ADA – 318 Grupa PLC – 318</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> profil bezpieczeństwa w skład którego wchodziła ocena częstotliwości występowania:</p> <p>- zdarzeń niepożądanych; - ciężkich zdarzeń niepożądanych; - zdarzenia niepożądane zagrażające życiu; - zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia;</p> <p>- zakażenia; - poważne zakażenia;</p> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u> odpowiedź ACR (dla 12 i 24 tyg.); obrzęknięte i bolesne stawy; nasilenie bólu; CRP; HAQ;</p>
<p>DE019 (Keystone 2004) <u>Źródło finansowania:</u> AbbVie Inc</p>	<p>- badanie wieloośrodkowe (89 placówek badawczych w USA i Kanadzie);</p> <p>- badanie trójramienne, podwójnie zaślepienie. W AKL wnioskodawcy nie</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> wiek ≥18 r.ż.; rozpoznanie aktywne RZS (aktywność umiarkowana do</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> odpowiedź zgodna z ACR 20 w 24 tyg. – punkt nieuwzględniony w AKL wnioskodawcy, gdyż nie przedstawiono oddzielnych</p>

	<p>uwzględniono ramienia ADA 20 mg co tydzień;</p> <p>- badanie randomizowane, nie przedstawiono metody randomizacji;</p> <p>- okres obserwacji: 52 tyg. (faza podwójnie zaślepienia); 9 lat (otwarta faza badania – wyników nie uwzględniono w AKL wnioskodawcy, ponieważ nie wyszczególniono w nich danych dla postaci umiarkowanej RZS);</p> <p>- hipoteza badawcza – <i>superiority</i>;</p> <p>Grupa ADA - ADA s.c. w dawce 40 mg, podawany co drugi tydzień;</p> <p>Grupa PLC - iniekcje PLC s.c. co tydzień w dopasowanej dawce;</p> <p>Wszyscy chorzy stosowali w trakcie badania MTX.</p> <p>Inne csDMARDs musiały być odstawione na co najmniej 28 dni przed włączeniem chorego do badania.</p>	<p>ciężkiej) zgodnie z kryteriami ACR z 1987 r.;</p> <p>oporność na csDMARDs;</p> <p>leczenie MTX ≥ 3 mies. niezmienną dawką 12,5-25 mg/tydzień lub ≥ 4 mies. dawką ≥ 10 mg/tydzień u chorych z nietolerancją MTX.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia (m.in.):</u></p> <p>przebyta terapia przeciwciałami anti-CD4 lub antagonistami TNF;</p> <p>choroby reumatoidalne na tle zapalnym inne niż RZS, czynna listerioza lub mykobakterioza w wywiadzie;</p> <p><u>Liczba pacjentów</u></p> <p>Grupa ADA – 207;</p> <p>Grupa PLC – 200.</p>	<p>wyników dla postaci umiarkowanej RZS.</p> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <p>wynik HAQ;</p> <p>progresa radiologiczna;</p> <p>Oba powyższe pochodzą z abstraktu konferencyjnego z wynkami dla podgrupy pacjentów z umiarkowaną postacią RZS.</p>
<p>ReAct/ReAlise</p> <p>(niepub. post Burmester 2012)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p> <p>Abbott Laboratories</p>	<p>- badanie wieloośrodkowe (448 ośrodków w 12 państwach – ReAct, 10 krajów europejskich i Australia - ReAlise);</p> <p>- badanie jednoramienne, otwarte, interwencyjne, faza IIIb (porejestryjne badanie marketingowe) - ReAct;</p> <p>- badanie obserwacyjne, jednoramienne, faza przedłużona badania ReAct – ReAlise;</p> <p>- okres obserwacji: 12 tyg. (ReAct), do 5 lat (ReAlise);</p> <p>Pacjenci otrzymywali ADA s.c. w dawce 40 mg co 2 tygodnie;</p> <p>Chorzy mogli kontynuować dotychczasowe leczenie reumatologiczne obejmujące csDMARDs (definiowane jako MTX, LEF, sulfasalazyna, leki antymalaryczne, azatiopryna i podawane pozajelitowo lub doustnie preparaty złota) lub jakąkolwiek kombinację csDMARDs, kortykosteroidów (10 mg/dobę) i NLPZ, jeśli schemat leczenia nie był zmieniany do 12. tygodnia.</p> <p>Chorzy mogli kontynuować stosowane leczenie w ramach obserwacyjnego badania ReAlise.</p>	<p>ReAct</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p>wiek ≥ 18 r.ż;</p> <p>rozpoznane aktywne RZS (zgodnie z kryteriami ACR z 1987) trwające przez okres nie krótszy niż 3 miesiące;</p> <p>wskaznik DAS 28 $\geq 3,2$, nie przedstawiono górnej granicy;</p> <p>nieprowadzenie terapii co najmniej 1 csDMARDs;</p> <p><u>Kryteria wykluczenia (m.in.):</u></p> <p>wcześniejsza leczenie innymi anty-TNF do 2 miesięcy przed rekrutacją do badania;</p> <p><u>Liczba pacjentów</u></p> <p>6 610.</p> <p>ReAlise</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p>wiek ≥ 18 r.ż;</p> <p>stosowanie adalimumabu przez co najmniej 3 miesiące (5 wizyt) w ramach badania ReAct;</p> <p>dobrowolne zgłoszenie się do badania w przeciągu 12 miesięcy od ostatniej wizyty w ramach badania ReAct;</p> <p>dobry stan zdrowia</p> <p><u>Liczba pacjentów</u></p> <p>3435</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <p>Pierwszorzędowym celem badania była ocena profilu bezpieczeństwa oraz utrzymania odpowiedzi na leczenie w horyzoncie czasowym badania</p> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <p>odpowiedź ACR;</p> <p>niska aktywność RZS;</p> <p>minimalna aktywność RZS;</p> <p>remisja;</p> <p>wskaznik DAS 28;</p> <p>wynik HAQ;</p>
<p>Kleinert 2012</p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p> <p>Abbott GmbH & Co</p>	<p>- badanie wieloośrodkowe (374 ośrodków reumatologicznych w Niemczech);</p> <p>- badanie prospektywne, obserwacyjne;</p> <p>- badanie jednoramienne;</p> <p>- okres obserwacji 12 miesięcy;</p> <p>Pacjenci otrzymywali ADA s.c. w dawce 40 mg co 2 tygodnie.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p>wiek ≥ 18 r.ż;</p> <p>aktywne RZS – nie przedstawiono wymaganego stopnia ciężkości;</p> <p>kliniczne wskazania do leczenia inhbitem TNF-α oraz brak przeciwwskazań;</p> <p>brak wcześniejszej terapii ADA;</p> <p>chorzy, którzy posiadali dokumentację medyczną w czasie 14 dni przed rozpoczęciem terapii;</p> <p>wskaznik DAS $\geq 3,2$ na początku badania.</p> <p><u>Liczba pacjentów</u></p> <p>3404</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <p>Ocena czynników wpływających na powodzenie leczenia ADA po 12 miesiącach leczenia;</p> <p>W AKL wnioskodawcy uwzględniono średni wynik DAS 28 po 12 miesiącach terapii w podgrupie chorych z umiarkowaną aktywnością RZS (DAS 28 $\geq 3,2$ i $\leq 5,1$)</p>

4.1.3.1. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W ramach AKL wnioskodawcy przeprowadzono ocenę jakości uwzględnionych badań RCT (Burgos-Vargas 2015, SYCAMORE 2017, ALTARA, STAR, DE019). Została ona przeprowadzona z wykorzystaniem kryteriów Cochrane Handbook .

Analitycy Agencji przeprowadzili weryfikację oceny badań randomizowanych przeprowadzonej przez wnioskodawcę metodą Cochrane, służącą do oceny ryzyka błędu. Poniższa tabela przedstawia stanowisko analityków Agencji.

Tabela 14. Ocena błędów systematycznych wg Cochrane na podstawie AKL wnioskodawcy oraz analityka Agencji

Badanie	Rodzaj błędu						
	Selekcji		Wykonania	Detekcji	Utraty	Raportowanie	Inny
	losowy przydział do grup	utajnienie kodu randomizacji					
Burgos-Vargas 2015	niskie	wysokie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
SYCAMORE 2017	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
ALTARA	nieznane	nieznane	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
STAR	nieznane	nieznane	nieznane	nieznane	niskie	niskie	wysokie
DE019	nieznane	nieznane	nieznane	nieznane	niskie	niskie	wysokie

W przypadku badania Burgos-Vargas 2015 wskazano na wysokie ryzyko pod względem utajnienia kodu randomizacji ze względu na brak stratyfikacji. W badaniach STAR oraz DE019 wskazano na ograniczenia związane z sposobem publikacji (abstrakty konferencyjne) oraz przedstawienia danych (wykresy). Nie dla wszystkich PK z tych badań opublikowano kompletne wyniki (brak wskazania liczebności grup pacjentów (N)). Analitycy Agencji zgadzają się z oceną przeprowadzoną przez wnioskodawcę.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów

- „w badaniu Burgos-Vargas 2015 brała udział nieliczna grupa chorych, co jednakże może to być związane ze stosunkowo rzadkim występowaniem analizowanego schorzenia;
- w badaniu Burgos-Vargas 2015 w dowolnym czasie badania, w ciągu 52 tygodni, w grupie badanej 67,7% chorych stosowało adalimumab w skojarzeniu MTX (51,6% chorych) lub SSZ (19,4% chorych), natomiast w grupie kontrolnej leki te przyjmowało 73,3% chorych (53,3% chorych stosowało MTX, natomiast 20,0% SSZ);
- w badaniu Burgos-Vargas 2015 nie u wszystkich chorych odnotowano podwyższone stężenie markerów zapalnych na początku badania, mimo aktywnej choroby, co może ograniczyć wnioski dotyczące obserwowanego stężenia hsCRP;
- w badaniu SYCAMORE 2017 mediana stawów objętych stanem zapalnym (AJC, SJC) wynosiła w grupie badanej 0 (zakres: 0; 0 staw), a grupie kontrolnej 0 (zakres: 0; 2) staw. Z kolei, aktywność choroby oceniona przez lekarza była stosunkowo niska. Wynosiła średnio w grupie ADA + MTX i PLC + MTX, odpowiednio: 0,76 (SD: 1,48) oraz 0,83 (SD: 1,09). Natomiast populacja docelowa, określona w projekcie programu lekowego, obejmuje chorych z obecnością co najmniej 1 stawu obrzękniętego lub z ograniczoną ruchomością i bolesnością oraz oceną przez lekarza aktywności choroby na co najmniej 5 w 10-punktowej skali, przez co populacja chorych z badania SYCAMORE 2017 jest nieznacznie rozbieżna w stosunku do populacji docelowej. Niższe wartości początkowe mogły sugerować podejście, które nie jest konserwatywne, jednakże trzeba mieć na uwadze, że tak niskie wartości sprawiają, że osiągnięcie znaczącej poprawy dla ocenianych efektów zdrowotnych w czasie, a tym bardziej wykazanie różnicy względem ocenianego komparatora jest problematyczne. W związku z powyższym, wnioskowanie na podstawie badania SYCAMORE 2017 jest ograniczone, jednak biorąc pod uwagę niezaspokojoną potrzebę leczenia

oraz fakt, iż populację chorych stanowią dzieci, w niniejszej analizie uwzględniono najlepsze dostępne dowody naukowe dotyczące zastosowania ADA w tej populacji;

- w badaniu SYCAMORE 2017 10 (16,7%) chorych z grupy badanej oraz 6 (20,0%) chorych z grupy kontrolnej nie było chorych na nMIZS;
- w badaniu SYCAMORE 2017 dla większości punktów końcowych dotyczących oceny skuteczności, nie przedstawiono wyników w postaci wartości ciągłych lub dychotomicznych, a jedynie na podstawie obliczeń przedstawionych przez autorów badania;
- dla części wyników Burgos-Vargas 2015 zaobserwowano rozbieżność pomiędzy obliczeniami własnymi a obliczeniami autorów badania. Nie można jednoznacznie wyjaśnić przyczyn rozbieżności.”

Reumatoidalne zapalenie stawów

- badania ALTARAA, STAR i DE019 opisano jako podwójnie zaślepienie, jednak tylko w publikacji do badania ALTARAA przedstawiono szczegółowe informacje na temat zaślepienia chorych i zespołu oceniającego wyniki. Dlatego też ryzyko błędu systematycznego związanego z oceną punktów końcowych w badaniu STAR i DE019 uznano za niemożliwe do oszacowania;
- w badaniu STAR dane dotyczące odpowiedzi ACR po 12 tygodniach przedstawiono jedynie na wykresie, co wiąże się z ryzykiem niepewności odnośnie wiarygodności tych danych;
- dla części punktów końcowych w badaniu STAR przedstawiono analizę w podgrupach. Podgrupa chorych stosujących w czasie trwania badania ≥ 3 leki z grupy csDMARDs i chorych stosujących w czasie trwania badania inne csDMARDs np. sole złota, penicylinę była mało liczna, w związku z czym wyniki dla tych podgrup obarczone są ryzykiem niepewności. W publikacji EMA 2004 wskazano, iż analiza w podgrupach w badaniu STAR stanowiła analizę eksploracyjną;
- w raporcie, z badań STAR i ALTARAA przedstawiono dodatkowo wyniki, dla których nie były dostępne pełne dane np. wartości średnie bez SD, co uniemożliwiało wykonanie obliczeń dla istotności statystycznej różnic między grupami dla tych punktów końcowych. Wyniki te przedstawiono w ramach analizy uzupełniającej;
- odnotowano rozbieżności między niektórymi danymi dla badania STAR przedstawionymi w publikacji Furst 2003, a danymi przedstawionymi np. w publikacji EMA 2004 – wyjaśnienie rozbieżności jest utrudnione (rozbieżności nie wpływały na wnioskowanie – komentarz analityka Agencji);
- powtarzające się wyniki z posteru i abstraktu konferencyjnego Burmester 2012 przedstawiono w analizie na podstawie posteru gdyż dane tam podane są dokładniejsze. Przyczyna rozbieżności danych z abstraktu i z posteru dla okresu obserwacji wynoszącego 60 miesięcy jest nieznaną;
- w badaniach włączonych do analizy dla części punktów końcowych nie przedstawiono dokładnej informacji dla ilu chorych przedstawiono dany wynik. W takich sytuacjach w raporcie przyjęto, iż zgodnie z opisem w publikacji Kennedy 2014, w badaniu ALTARA wyniki skuteczności przedstawiono dla populacji mITT. W badaniu STAR przyjęto, iż jeśli w publikacji nie wskazano inaczej, wyniki skuteczności zostały przedstawione dla populacji ITT (N=318 chorych w grupie badanej i w grupie kontrolnej). Wyjątek stanowiła publikacja Pincus 2008 (publikacja dotycząca bezpieczeństwa z badania STAR – komentarz analityka Agencji), w której wskazano, iż analizę wyników po 24 tygodniach przedstawiono tylko dla chorych dla których wykonano pomiary w chwili rozpoczęcia badania i dla których odnotowano wyniki po 24 tygodniach leczenia. Na posterze Burmester 2012 dla części punktów końcowych przedstawiono zaokrąglone odsetki i wartość N. Liczbę chorych, u których wystąpił dany punkt końcowy obliczano więc samodzielnie. W przypadku zidentyfikowania rozbieżności pomiędzy odsetkiem chorych obliczonym samodzielnie dla przyjętej wartości liczby chorych, u których wystąpił dany punkt końcowy a odsetkiem wskazanym przez autorów publikacji, konserwatywnie przyjęto przyjmowanie dla pozytywnych punktów końcowych najmniejszej możliwej liczby chorych, u których wystąpiło zdarzenie (n) w grupie badanej i największej w grupie kontrolnej (w przypadku negatywnych punktów końcowych postępowano odwrotnie);
- w badaniu ALTARAA ocena skuteczności ADA stanowiła drugorzędowy punkt końcowy. Jako pierwszorzędowy punkt oceniano zmianę wartości wskaźnika DAS 28(4)-ESR po 12 tyg. dla porównania pateklizumab vs ADA (w badaniu grupy stosujące ADA (aktywna kontrola) i PLC stanowiły grupy kontrolne dla grupy otrzymującej pateklizumab). W badaniu STAR (publikacja Furst 2003) pierwszorzędowy punkt końcowy stanowiła ocena bezpieczeństwa. Skuteczność oceniano w ramach drugorzędowych punktów końcowych;
- wyniki przedstawione na posterze Burmester 2012 stanowią analizę post-hoc.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:**Młdzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów**

Populacje pacjentów z badań uwzględnionych w AKL wnioskodawcy są szersze niż populacja docelowa ocenianego PL.

W badaniu dla populacji ERA (Burgos-Vargas 2015) mogli wziąć udział pacjenci u których wystąpiła zła odpowiedź na leczenie co najmniej jednym NLPZ i co najmniej jednym csDMARDs (SSZ lub MTX) lub ich nietolerancja (lub przeciwwskazanie do stosowania SSZ/MTX). W PL nie ma zapisów umożliwiających udział pacjenta z przeciwwskazaniami do leczenia MTX. W badaniu nie wyszczególniono również wyników dla pacjentów stosujących wcześniej min. 2 csDMARDs, co jest wskazane w kryteriach włączenia do PL.

W badaniu dla populacji nMIZS (SYCAMORE 2017) mogli wziąć udział pacjenci z chorobą zdiagnozowaną na podstawie kryteriów LIAR, po niepowodzeniu leczenia MTX. W badaniu nie wyszczególniono wyników dla podgrupy chorych czyli z nMIZS z 1 stawem, po niepowodzeniu 1 csDMARDs. Dodatkowo wszyscy pacjenci z powyższego badania mieli zapalenie błony naczyniowej (ZBN) oka i z tego powodu kwalifikują się do leczenia ADA w ramach aktualnie obowiązującego PL, który obejmuje leczenie ZBN. Część populacji powyższego badania stanowili pacjenci z wielostawowa postacią RZS, natomiast wnioskowane wskazanie obejmuje jedynie pacjentów z skąpostawowa postacią MIZS.

Wskazane rozbieżności dla interpretacji wyników były niewielkie, choć czasami zmieniały kierunek wnioskowania.

Reumatoidalne zapalenie stawów

Populacje pacjentów z badań uwzględnionych w AKL wnioskodawcy są szersze niż populacja docelowa ocenianego PL.

W badaniach ALATRA i STAR mogli wziąć udział pacjenci z umiarkowaną i ciężką postacią RZS. Nie wyodrębniono w nich wyników dla subpopulacji chorych na postać umiarkowaną RZS. Dodatkowo w uwzględnionych badaniach nie ma oddzielnych wyników dla subpopulacji chorych po niepowodzeniu leczenia min. 2 csDMARDs, co jest wymagane w zapisach PL. W badaniach ALTARA, STAR i ReAct/ReAlise mogli wziąć udział pacjenci po niepowodzeniu standardowej terapii (STAR) lub po niepowodzeniu leczeniem min. 1 csDMARDs. W badaniu Kleinert 2012 mogli wziąć udział pacjenci bez wcześniejszej terapii csDMARDs.

Wyniki dla pacjentów z umiarkowaną postacią RZS z badań ReAct/ReAlise są analizą post-hoc (poster Burmester 2012) i nie zostały wcześniej opublikowane.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy**Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:****Młdzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów**

- „mała liczba odnalezionych dowodów naukowych (po jednym badaniu randomizowanym przeprowadzonym w populacji docelowej chorych na ERA oraz nMIZS);
- nie odnaleziono badań oceniających skuteczność praktyczną adalimumabu, spełniających kryteria włączenia do analizy;
- nie odnaleziono badań umożliwiających porównanie terapii ADA z innymi sDMARDs niż MTX lub SSZ (oba leki przyjmowali chorzy w badaniu Burgos-Vargas 2015, natomiast wyłącznie MTX stosowali chorzy w badaniu SYCAMORE 2017).

Reumatoidalne zapalenie stawów

- „w ramach II etapu przeglądu odnaleziono jedynie 3 abstrakty konferencyjne do randomizowanego badania DE019 porównującego ADA+MTX vs MTX, w których wyszczególniono wyniki dla podgrupy chorych z umiarkowanym RZS. Badanie DE019 potencjalnie mogło być wykorzystane do porównania pośredniego, ale wśród abstraktów przedstawiających wyniki dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, jedynie w przypadku abstraktu konferencyjnego Keystone 2004 przedstawiono dane zarówno dla grupy badanej i kontrolnej, przy czym dane te dotyczyły jedynie 3 wyników dla progresji radiograficznej a dla wskazanych wartości średnich w abstrakcie nie podano wartości SD (wnioskodawca nie przedstawił żadnych innych informacji na temat rozważanego porównania pośredniego – komentarz analityka Agencji). Wykonanie porównania na podstawie danych z tego abstraktu nie było zatem możliwe. W związku z powyższym, w ramach analizy klinicznej przedstawiono ocenę skuteczności ADA+csDMARDs vs PLC+csDMARDs u chorych na RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej, na podstawie 2 randomizowanych, podwójnie zaślepionych badań klinicznych. W ramach analizy wykonano zatem bezpośrednie porównanie skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji względem refundowanego w Polsce komparatora w populacji

niewielkiej niż populacja wskazana we wniosku refundacyjnym (w badaniach ALTARA i STAR nie podano jaki % pacjentów miało umiarkowaną postać RZS – komentarz analityka Agencji). Przedstawione dane stanowią jednak najlepsze dostępne dowody. Dodatkowo, w ramach analizy uzupełniającej, przedstawiono wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa ADA+csDMARDs z publikacji do odnalezionych badań jednoramiennych i badania DE019, w których wyszczególniono dane dla chorych na RZS o umiarkowanej aktywności (wartość wskaźnika DAS 28 mieściła się w zakresie od $\geq 3,2$ do $\leq 5,1$). Należy także zauważyć iż przedstawienie w ramach analizy, wyników porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa adalimumabu względem csDMARDs w populacji chorych do której włączono także chorych z dużą aktywnością RZS, czyli chorych którzy potencjalnie mogą zaniżyć skuteczność badanej interwencji, jest podejściem konserwatywnym. Przedstawione wyniki dla skuteczności ADA, w przypadku populacji chorych z umiarkowaną aktywnością RZS byłyby najprawdopodobniej bardziej korzystne (szczegółowo zagadnienie to omówiono w rozdziale 6);

- część wyników nie została opublikowana w formie pełnotekstowych publikacji, dlatego też w ramach analizy przedstawiono dane pochodzące z dokumentu EMA 2004, ACBD 2003, abstraktu i posteru konferencyjnego Burmester 2012 oraz abstraktów konferencyjnych Keystone 2004, van Vollenhoven 2009 i van Vollenhoven 2010;
- nie odnaleziono badań obserwacyjnych pozwalających na bezpośrednie lub pośrednie porównanie skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa ocenianej interwencji względem wybranych komparatorów w populacji docelowej;
- zgodnie z zapisami Programu lekowego leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym kwalifikuje się chorych z rozpoznaniem RZS, u których nastąpiło niepowodzenie terapii co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi, takimi jak metotreksat, leflunomid, sulfasalazyna oraz leki antymalaryczne, zgodnie z obowiązującymi zaleceniami EULAR, z których każdy zastosowany był przez co najmniej 4 miesiące w monoterapii lub terapii łączonej (w tym po niepowodzeniu terapii metotreksatem w postaci doustnej lub podskórnej). Do badania ALTARAA włączono chorych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na ≥ 1 csDMARDs (MTX lub LEF). W publikacji nie przedstawiono jednak szczegółowych danych na temat liczby i rodzaju stosowanych uprzednio csDMARDs. W badaniu STAR co najmniej 2 leki z grupy csDMARDs zastosowano uprzednio u 182 (57,2%) chorych w grupie badanej i u 191 (60,1%) chorych z grupy kontrolnej. W badaniu Kleinert 2012 w populacji ogólnej MTX uprzednio zastosowano u 83% chorych (nie podano informacji o ilości pacjentów po terapii co najmniej 2 lekami – komentarz analityka Agencji);
- populacja docelowa obejmuje chorych uprzednio nieleczonych inhibitorami anty-TNF. W badaniu Kleinert 2012, w populacji ogólnej uprzednio leczenie przynajmniej jednym lekiem biologicznym zastosowano u 30,0% chorych. W badaniu ReAct w populacji ogólnej uprzednio infliksymab (INF) lub etanercept (ETA) zastosowano u 14% chorych. Należy jednak zauważyć iż zarówno w badaniu Kleinert 2012 jak i badaniu ReAct nie wskazano u ilu chorych z podgrupy z umiarkowanym RZS stosowano uprzednio leki biologiczne. Co więcej w publikacji Kleinert 2012 wskazano iż u chorych włączonych do badania wskaźnik DAS28 w chwili rozpoczęcia badania był tym wyższym im więcej chory stosował uprzednio leków biologicznych. Można zatem przypuszczać iż podgrupy chorych z umiarkowanym RZS wyszczególnione w badaniu Kleinert 2012 i badaniu ReAct, głównie obejmowały chorych uprzednio nieleczonych biologicznie;
- zgodnie z zapisami Programu lekowego leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym, ADA w programie należy stosować w skojarzeniu z MTX lub leflunomidem lub sulfasalazyną (w przypadku występowania przeciwwskazań do stosowania MTX). W badaniach włączonych do analizy, jedynie w przypadku badania DE019 w grupie badanej ADA podawano wyłącznie w skojarzeniu z MTX. W pozostałych badaniach ADA mógł być stosowany w skojarzeniu z MTX, leflunomidem, sulfasalazyną, preparatami złota i/lub lekami przeciwmalarycznymi. W publikacji do badania ALTARAA wskazano jednak informację, iż chwili randomizacji MTX stosowało od 84 do 87% chorych. W badaniu STAR w grupie badanej MTX stosowało 56,0% chorych, w tym jako ADA+MTX 36% chorych, a w grupie badanej 17,9% chorych nie stosowało csDMARDs (część chorych otrzymywała zatem ADA w monoterapii). W badaniu Kleinert 2012, MTX stosowało w ramach terapii skojarzonej z ADA 54% chorych. W badaniu ReAct, ADA+csDMARDs w podgrupie chorych z umiarkowanym RZS stosowało 78,5% chorych (część chorych otrzymywała zatem ADA w monoterapii). W badaniu ReAlise, csDMARDs w populacji ogólnej w ramach leczenia towarzyszącego stosowało 76,7% chorych (b/d dla podgrupy chorych z umiarkowanym RZS);
- jako komparator w analizie wskazano MTX stosowany w skojarzeniu z innymi csDMARDs oraz leflunomidem, sulfasalazyną i chlorochiną stosowane w monoterapii lub w terapii skojarzonej. W publikacji Furst 2003 wskazano, iż w badaniu STAR w grupie kontrolnej MTX w monoterapii otrzymało 36% chorych, a 15%

chorych w grupie kontrolnej nie stosowało csDMARDs (chorzy otrzymywali tylko PLC). W badaniu ALTARA nie przedstawiono szczegółowych danych na temat stosowanego leczenia towarzyszącego. Umieszczono jedynie informację, iż chorzy kontynuowali stosowanie stabilnego (przez ≥ 3 mies.) schematu terapii RZS, w ramach, której podawano leki przeciwmalaryczne, NLPZ, paracetamol i/lub kortykosteroidy stosowane doustnie (< 10 mg prednizon lub jego ekwiwalentu/dobę) oraz że chorzy kontynuowali w czasie trwania badania także stosowanie MTX lub LEF w stabilnych dawkach zdefiniowanych zgodnie z protokołem;

- zgodnie z zapisami Programu lekowego leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym, czas leczenia daną substancją czynną w ramach programu przy pierwszym podawaniu leku biologicznego nie może być dłuższy niż 18 miesięcy. Na posterze Burmester 2012 przedstawiono wyniki dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa ADA dla okresu obserwacji wynoszącego do 60 miesięcy. Należy jednak zauważyć, że w raporcie uwzględniono także cząstkowe wyniki z tego posteru przedstawione po 3., 6. czy 12 miesiącach leczenia. W przypadku pozostałych publikacji przedstawiających dane dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, okres obserwacji dla analizowanych punktów końcowych nie przekraczał 12 miesięcy. W badaniach STAR i ALTARAA wyniki analizowano po 3 i 6 miesiącach okresu obserwacji, co odpowiada zaleceniom odnośnie czasu oceny zmiany aktywności choroby u chorych na RZS, wskazanym w aktualnie obowiązującym Programie lekowym leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym.”

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów

Badanie SYCAMORE 2017 obejmowało jedynie pacjentów z ZBN i z tego powodu chorzy mogliby zostać zakwalifikowani do leczenia w ramach ocenianego PL, lecz na warunkach dotyczących pacjentów z ZBN. W ramach przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań z populacjami w pełni zgodnymi z kryteriami kwalifikacji do PL. W związku z tym wnioskowanie na podstawie uwzględnionych badań o skuteczności i bezpieczeństwie terapii w populacjach docelowych wniosku jest ograniczone.

Reumatoidalne zapalenie stawów

W badaniach w których wyodrębniono wyniki dla populacji pacjentów z umiarkowaną postacią RZS mogli zostać uwzględnieni pacjenci nie spełniający innych kryteriów włączenia do ocenianego PL. W żadnym z badań nie przedstawiono oddzielnych wyników dla pacjentów po niepowodzeniu leczenia ≥ 2 csDMARDs. Czas leczenia ADA w ramach PL jest ściśle określony: leczenie jest przerywane po nie uzyskaniu remisji lub po uzyskaniu niskiej aktywności choroby. Dostępne dowody nie uwzględniają tych zapisów PL

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Wyniki analizy skuteczności

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów – ERA

W badaniu Burgos-Vargas 2015 67,7% pacjentów w grupie badawczej stosowało ADA w skojarzeniu z sDAMRDs (MTX/SSZ), natomiast w grupie kontrolnej sDAMRDs (MTX/SSZ) były stosowane przez 73,3% chorych. Pozostali pacjenci stosowali ADA / PLC w monoterapii.

Wyniki dla których osiągnięto IS różnicę zaznaczono pogrubieniem.

Tabela 15. Wyniki analizy skuteczności dla populacji MIZS-ERA – badanie Burgos-Vargas 2015 – odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami ARC, zaślepią faza badania (12 tyg.)

Punkt końcowy	Okres obserwacji	ADA + sDAMRDs (N=31)	PLC + sDAMRDs (N=15)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)
		n (%)	n (%)			
ACR Pedi 30	12 tyg.	22 (71,0)	9 (60,0)	1,63 (0,45; 5,93)	0,11 (-0,19; 0,40)	n/d
ACR Pedi 50		21 (67,7)	6 (40,0)	3,15 (0,88; 11,31)	0,28 (-0,02; 0,57)	n/d

Punkt końcowy	Okres obserwacji	ADA + sDAMRDs (N=31)	PLC + sDAMRDs (N=15)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)
		n (%)	n (%)			
ACR Pedi 70		17 (54,8)	3 (20,0)	4,86 (1,14; 20,70)	0,35 (0,08; 0,62)	3 (2; 13)
ACR Pedi 90		13 (41,9)	2 (13,3)	4,69 (0,90; 24,46)	0,29 (0,04; 0,53)	4 (2; 25)

Odpowiedz na leczenie zgodna z kryteriami ACR Pedi 30/50/70/90 występowała numerycznie częściej w grupie ADA + sDAMRDs względem PLC + sDAMRDs. Wykazano IS różnicę na korzyść ADA + sDAMRDs względem PLC + sDAMRDs dla występowania odpowiedzi zgodnej z kryteriami ACR Pedi 70 i 90 (w przypadku ACR Pedi 90 jedynie dla RD). W publikacji źródłowej z badania wskazano na występowanie IS przewagi dla kryteriów ACR Pedi 70 (p=0,031)

Po 12 tyg. następowało zakończenie zaślepionej fazy badania i wszyscy pacjenci z grupy PLC rozpoczęli terapię ADA. Pacjenci od początku leczenia ADA kontynuowali dotychczasowe leczenie. W poniższej tabeli przedstawiono wyniki dotyczące częstości występowania odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami ACR Pedi w fazie otwartej badania Burgos-Vargas 2015 (tyg. 24-156, dla ARC 90 dostępne są jedynie dane dla 52 tyg.) Poniższe wyniki dotyczą populacji ITT.

Tabela 16. Wyniki analizy skuteczności dla populacji MIZS-ERA – badanie Burgos-Vargas 2015 – częstość występowania odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami ARC w otwartej fazie badania (24-156 tyg.)

Okres obserwacji	Podgrupa	ADA ± sDAMRDs	
		n (%)	N
ACR Pedi 30			
12 tyg.	ADA	22 (71)	31
	PLC	9 (60)	15
24 tyg.	ADA od początku	27 (87,1)	31
	ADA od 12 tyg.	13 (86,7)	15
	Łącznie	40 (87,0)	46
52 tyg.	ADA od początku	27 (87,1)	31
	ADA od 12 tyg.	12 (80,0)	15
	Łącznie	39 (84,8)	46
108 tyg.	ADA od początku	26 (83,9)	31
	ADA od 12 tyg.	12 (80,0)	15
	Łącznie	38 (82,6)	46
156 tyg.	ADA od początku	25 (80,6)	31
	ADA od 12 tyg.	11 (73,3)	15
	Łącznie	36 (78,3)	46
ACR Pedi 50			
12 tyg.	ADA	21 (67,7)	31
	PLC	6 (40)	15
24 tyg.	ADA od początku	27 (87,1)	31
	ADA od 12 tyg.	13 (86,7)	15
	Łącznie	40 (87,0)	46
52 tyg.	ADA od początku	27 (87,1)	31
	ADA od 12 tyg.	12 (80,0)	15
	Łącznie	39 (84,8)	46
108 tyg.	ADA od początku	26 (83,9)	31
	ADA od 12 tyg.	12 (80,0)	15
	Łącznie	38 (82,6)	46
156 tyg.	ADA od początku	24 (77,4)	31
	ADA od 12 tyg.	11 (73,3)	15
	Łącznie	35 (76,1)	46
ACR Pedi 70			

Okres obserwacji	Podgrupa	ADA ± sDAMRDs	
		n (%)	N
12 tyg.	ADA	17 (54,8)	31
	PLC	3 (20,0)	15
24 tyg.	ADA od początku	24 (77,4)	31
	ADA od 12 tyg.	10 (66,7)	15
	Łącznie	34 (73,9)	46
52 tyg.	ADA od początku	24 (77,4)	31
	ADA od 12 tyg.	11 (73,3)	15
	Łącznie	35 (76,1)	46
108 tyg.	ADA od początku	24 (77,4)	31
	ADA od 12 tyg.	12 (80,0)	15
	Łącznie	36 (78,3)	46
156 tyg.	ADA od początku	24 (77,4)	31
	ADA od 12 tyg.	11 (73,3)	15
	Łącznie	35 (76,1)	46
ACR Pedi 90			
12 tyg.	ADA	13 (41,9)	31
	PLC	2 (13,3)	15
52 tyg.	Łącznie	28 (60,9)	46

W trakcie otwartej fazy badania zaobserwowano stopniowy wzrost częstości występowania odpowiedzi zgodnie z kryteriami ACR Pedi 30/50/70 między 12 i 24 tyg. badania, w 52 tyg. wynik się utrzymywał w populacji „ADA od początku” natomiast w populacji „ADA od 12 tyg.” następował powolny spadek. Od 108 tyg. dochodziło do powolnego spadku w całej populacji. Należy zwrócić uwagę, iż pacjenci z grupy kontrolnej zaślepionej fazy badania Burgos-Vargas 2015 po przejściu na leczenie ADA w fazie otwartej szybko uzyskiwali wyniki zbliżone do pacjentów stosujących ADA od początku badania (skokowy wzrost między 12 i 24 tyg., prawie zrównanie wyników w 52 tyg.). Dla parametru ACR Pedi 90 przedstawiono jedynie wyniki dla 52 tyg. obserwacji i populacji łącznej otwartej fazy badania. Dla powyższego parametru również zaobserwowano poprawę ilości odpowiedzi względem wyników z zaślepionej fazy badania.

Pierwszorzędownym punktem końcowym badania Burgos-Vargas 2015 była procentowa zmiana liczby zaatakowanych aktywną chorobą stawów (stawy z obrzękiem z innego powodu niż zniekształcenie lub stawy, w których wystąpiło ograniczenie ruchomości oraz ból i/lub tkliwość) między 0 i 12 tyg. badania. Powyższy parametr stanowi jedną ze składowych odpowiedzi na leczenie ACR Pedi. Wyniki dla poszczególnych komponentów ACR Pedi 30 przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności dla populacji MIZS-ERA - badanie Burgos-Vargas 2015 – dla poszczególnych komponentów odpowiedzi ACR Pedi 30 po fazie zaślepionej badania (12 tyg.)

Punkt końcowy	Okres obserwacji	ADA + sDAMRDs (N=31)	PLC + sDAMRDs (N=15)	MD (95% CI)
		średnia (SD)	średnia (SD)	
Liczba zaatakowanych czynną chorobą stawów (%)	12 tyg.	-62,6 (59,5)	-11,6 (100,5)	-51,00 (-97,24; -4,76)
Liczba stawów z ograniczeniem ruchomości (0-66)		-3,3 (3,9)	-1,1 (3,8)	-2,20 (-4,56; 0,16)
Ogólna ocena aktywności choroby przez lekarza (0-100)		-31,4 (24,8)	-22,1 (23,3)	-9,30 (-23,97; 5,37)
Ocena ogólnego samopoczucia chorego przez rodziców (1-100)		-29,2 (29,8)	-16,5 (10,5)	-12,70 (-28,3; 2,9)
Ocena niepełnosprawności CHAQ (0-3)		-0,2 (0,6)	-0,1 (0,4)	-0,10 (-0,39; 0,19)
Stężenie hsCRP [mg/l]		0,4 (16,4)	-4,8 (23,1)	5,20 (-7,84; 18,24)

Dla wszystkich ocenianych komponentów odpowiedzi na leczenie zgodnej z kryteriami ACR Pedi 30 wykazano numeryczną przewagę dla grupy ADA + sDAMRDs względem PLC + sDAMRDs. W AKL wnioskodawcy wskazano, iż istotną statystycznie (IS) przewagę na korzyść grupy badanej uzyskano dla parametru „ocena ogólnego samopoczucia chorego przez rodziców”, jednak autorzy publikacji Burgos-Vargas 2015 nie wskazali powyższej różnicy jako IS ($p=0,142$). Po zweryfikowaniu wykazano brak IS różnicy dla tego parametru.

Dodatkowo wykazano IS przewagę dla parametru „liczba zaatakowanych czynną chorobą stawów” (w AKL wnioskodawcy błędnie wskazano na brak IS różnicy dla tego PK).

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki dotyczące poszczególnych komponentów odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami ACR Pedi w fazie otwartej badania Burgos-Vargas 2015. Dla liczby zaatakowanych czynną chorobą stawów dostępne były dane dla 24-156 tyg. z podziałem na podgrupy, natomiast dla pozostałych komponentów dostępne są dane jedynie wyniki dla tyg. 52 w całkowitej badanej populacji.

Tabela 18. Wyniki analizy skuteczności dla populacji MIZS-ERA – badanie Burgos-Vargas 2015 - dla poszczególnych komponentów odpowiedzi ACR Pedi w fazie otwartej badania (24-156 tyg.)

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Podgrupa	Zmiana względem wartości początkowej (SD)	N
Liczba zaatakowanych czynną chorobą stawów (%)	12 tyg.	ADA	-62,6 (59,5)	31
		PLC	-11,6 (100,5)	15
	24 tyg.	ADA od początku	-87,7 (19,2)	31
		ADA od 12 tyg.	-80,0 (30,2)	15
		Łącznie	-85,2 (23,3)	46
	52 tyg.	ADA od początku	-89,1 (27,5)	31
		ADA od 12 tyg.	-87,7 (24,0)	15
		Łącznie	-88,7 (26,1)	46
	108 tyg.	ADA od początku	-89,6 (27,6)	31
		ADA od 12 tyg.	-92,4 (21,8)	15
		Łącznie	-90,5 (25,6)	46
	156 tyg.	ADA od początku	-87,4 (28,9)	31
		ADA od 12 tyg.	-90,2 (25,9)	15
		Łącznie	-88,3 (27,7)	46
	Liczba stawów z ograniczeniem ruchomości (0-66)	52 tyg.	Łącznie	-3,4 (3,8)
Ogólna ocena aktywności choroby przez lekarza (0-100)	-45,7 (23,9)			46
Ocena ogólnego samopoczucia chorego przez rodziców (1-100)	-35,5 (28,2)			46
Ocena niepełnosprawności CHAQ (0-3)	-0,4 (0,6)			46
Stężenie hsCRP [mg/l]	-7,1 (16,0)			46

W trakcie otwartej fazy badania trwającej między 12 i 156 tyg. zaobserwowano utrzymującą się poprawę dla liczby zaatakowanych czynną chorobą stawów. Należy zwrócić uwagę, iż pacjenci z grupy kontrolnej po przejściu na leczenie ADA w 52 tyg. uzyskali wyniki zbliżone do pacjentów stosujących ocenianą interwencję od początku badania i poprawa utrzymywała się w tej grupie do końca okresu obserwacji (nastąpił lekki spadek w obu grupach w 156 tyg.). Dla pozostałych składowych odpowiedzi ACR Pedi zaobserwowano poprawę parametrów w 52. tygodniu badania w porównaniu do tych z 12 tyg. badania. Wyniki dla tych składowych przedstawiono dla populacji łącznej fazy otwartej badania.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki dotyczące oceny stanu chorobowego w przyczepach ścięgniastych, liczby palców objętych stanem zapalnym oraz nasilenia bólu w zaślepięnej fazie badania.

Tabela 19. Wyniki analizy skuteczności dla populacji MIZS-ERA – badanie Burgos-Vargas 2015 - wyniki dla oceny stanu chorobowego w przyczepach ścięgniastych, liczby palców objętych stanem zapalnym oraz nasilenia bólu w zaślepięnej fazie badania (12 tyg.)

Punkt końcowy	Okres obserwacji	ADA + sDAMRDs (N=31)	PLC + sDAMRDs (N=15)	MD (95% CI)
		średnia (SD)	średnia (SD)	
Liczba przyczepów ścięgniastych objętych zapaleniem (0-35)	12 tyg.	-4,4 (6,2)	-2,7 (5,0)	-1,70 (-5,04; 1,64)
Zapalenie przyczepów ścięgniastych wg kryteriów MASES (0-13)		-1,7 (2,6)	-0,7 (2,3)	1,00 (-2,48; 0,48)
Zapalenie przyczepów ścięgniastych wg wskaźnika SPARCC (0-16)		-2,6 (3,3)	-2,4 (2,7)	-0,20 (-1,99; 1,59)

Punkt końcowy	Okres obserwacji	ADA + sDAMRDs (N=31)	PLC + sDAMRDs (N=15)	MD (95% CI)
		średnia (SD)	średnia (SD)	
Liczba palców objętych stanem zapalnym (0-20)		-0,4 (1,5)	0,0 (0,0)	Nieemożliwe do obliczenia
Ocena ogólnego bólu pleców przez chorego (0-100)		-14,6 (24,2)	-9,5 (23,9)	-5,10 (-19,89; 9,69)
Ogólna ocena bólu przez rodziców chorego (0-100)		-32,5 (29,0)	-19,9 (21,7)	-12,60 (-27,59; 2,39)

Dla wszystkich ocenianych parametrów wykazano numeryczną przewagę w grupie ADA + sDAMRDs względem PLC + sDAMRDs, natomiast różnice nie były IS.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki dotyczące oceny stanu chorobowego w przyczepach ścięgniastych, liczby palców objętych stanem zapalnym oraz nasilenia bólu dla otwartej fazy badania Burgos-Vargas 2015. Dla liczby przyczepów ścięgniastych objętych zapaleniem były dostępne dane dla okresu 24-256 tyg. z podziałem na pacjentów leczonych od początku ADA i PLC, natomiast dla pozostałych parametrów opublikowane jedynie dane dla 52 tyg. i łącznej populacji otwartej fazy badania.

Tabela 20. Wyniki analizy skuteczności dla populacji MIZS-ERA – badanie Burgos-Vargas 2015 - wyniki dla oceny stanu chorobowego w przyczepach ścięgniastych, liczby palców objętych stanem zapalnym oraz nasilenia bólu w otwartej fazie badania (24-156 tyg.)

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Podgrupa	Zmiana względem wartości początkowej (SD)	N
Liczba przyczepów ścięgniastych objętych zapaleniem (0-35)	12 tyg.	ADA	-4,4 (6,2)	31
		PLC	-2,7 (5,0)	15
	24 tyg.	ADA od początku	-6,9 (8,1)	31
		ADA od 12 tyg.	-6,5 (5,7)	15
		Łącznie	-6,8 (7,4)	46
	52 tyg.	ADA od początku	-7,1 (8,4)	31
		ADA od 12 tyg.	-5,5 (5,8)	15
		Łącznie	-6,6 (7,6)	46
	108 tyg.	ADA od początku	-6,9 (7,9)	31
		ADA od 12 tyg.	-4,9 (5,9)	15
		Łącznie	-6,3 (7,3)	46
	156 tyg.	ADA od początku	-7,0 (8,0)	31
		ADA od 12 tyg.	-3,9 (7,0)	15
		Łącznie	-6,0 (7,7)	46
	Zapalenie przyczepów ścięgniastych wg kryteriów MASES (0-13)	12 tyg.	ADA	-1,7 (2,6)
PLC			-0,7 (2,3)	15
52 tyg.		Łącznie	-2,6 (3,3)	46
Zapalenie przyczepów ścięgniastych wg wskaźnika SPARCC (0-16)	12 tyg.	ADA	-2,6 (3,3)	31
		PLC	-2,4 (2,7)	15
	52 tyg.	Łącznie	-3,7 (3,2)	46
Liczba palców objętych stanem zapalnym (0-20)	12 tyg.	ADA	-0,4 (1,5)	31
		PLC	0,0 (0,0)	15
	52 tyg.	Łącznie	-0,1 (1,7)	46
Ocena ogólnego bólu pleców przez chorego (0-100)	12 tyg.	ADA	-14,6 (24,2)	31
		PLC	-9,5 (23,9)	15
	52 tyg.	Łącznie	-21,5 (33,0)	46
Ogólna ocena bólu przez rodziców chorego (0-100)	12 tyg.	ADA	-32,5 (29,0)	31
		PLC	-19,9 (21,7)	15
	52 tyg.	Łącznie	-40,2 (30,5)	46

Dla liczby przyczepów ścięgniastych objętych zapaleniem wykazano wzrost poprawy w 24 tyg. a następnie nastąpił powolny spadek (z -6,8 w 24 tyg. do -6,0 w 156 tyg. dla łącznej populacji otwartej fazy badania).

Należy zwrócić uwagę, iż w podgrupie pacjentów stosującej w zaślepionej fazie badania PLC, w fazie otwartej najpierw nastąpiła szybka poprawa (z -2,7 w 12 tyg. do -6,5 w 24 tyg.), lecz w przeciwieństwie do pacjentów leczonych od początku ADA, poprawa się nie utrzymała (-3,9 w 156 tyg.). Wyniki pacjentów z podgrupy od początku leczonej ADA utrzymywały się na podobnym poziomie przez całą fazę otwartą badania (- 6,9 w 24 tyg.; -7,0 w 156 tyg.). Wykazano postępującą w czasie (do 52 tyg.) poprawę dla parametrów dotyczących występowania zapalenia przyczepów ścięgniowych oraz dla ogólnej oceny bólu.

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów – nMIZS

W badaniu SYCAMORE 2017 okres obserwacji wynosił maksymalnie 103,2 tygodnie (2 lata) (chorych leczono przez 77,4 tygodnie (18 miesięcy)). W przypadku wcześniejszego zaprzestania stosowania przypisanej interwencji, pacjent był obserwowany przez kolejne 6 miesięcy.

Należy zwrócić uwagę, iż pierwszorzędowy PK jak i część drugorzędowych PK badania SYCAMORE 2017 odnosiła się do oceny leczenia zapalenia błony naczyniowej oka występującej w przebiegu MIZS. Powyższe PK nie zostały uwzględnione w AKL wnioskodawcy. Wnioskodawca wskazał iż na podstawie PK odnoszących się do oceny leczenia ZBN nie można wnioskować o skuteczności ADA w leczeniu nMIZS.

W AKL wnioskodawcy wskazano, iż w publikacjach źródłowych z badania SYCAMORE 2017 dla większości uwzględnionych w analizie PK nie przedstawiono danych jednostkowych w związku z czym „niniejszą analizę skuteczności oparto na informacjach podanych w sposób opisowy przez autorów publikacji Ramanan 2017”. Ze względu na brak danych liczbowych dotyczących opisanych poniżej PK nie była możliwa ich weryfikacja.

Jakość życia związana ze stanem zdrowia

W AKL wnioskodawcy wskazano: „Zgodnie z informacjami przedstawionymi przez autorów badania, analiza zmian względem wartości początkowych wyników dotyczących jakości życia związanej ze stanem zdrowia na podstawie CHQ (komponenty PsS oraz PhS) oraz CHAQ wykazała, iż nie zaobserwowano znamienych statystycznie zmian między grupami ADA + MTX oraz PLC + MTX.”

Wystąpienie odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami ACR Pedi 30/50/70/90/100

W AKL wnioskodawcy wskazano: „Ze względu na występujące u większości chorych na początku badania minimalne nasilenie stanu zapalnego stawów, wyniki ACR Pedi 30, 50, 70, 90 i 100 uległy niewielkiej zmianie względem wartości początkowych. Z tego też powodu, w przypadku większości ocenianych parametrów ACR Pedi, różnice między grupami nie były znamienne statystycznie.”

Aktywność choroby w skali JADAS

W AKL wnioskodawcy wskazano: „Podobnie jak wartości ACR, wyniki JADAS uległy niewielkiej zmianie względem wartości początkowych ze względu na włączenie do badania chorych z minimalnym nasileniem stanu zapalnego stawów. Dlatego też, różnice między grupami nie były istotne statystycznie.”

Częstość występowania minimalnej aktywności choroby – w badaniu nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami odnośnie odsetka chorych z minimalną aktywnością choroby (RR=2,33 [95% CI: 0,87; 6,24]; p=0,08).

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki dla PK: częstość nasilania się objawów choroby (ang. *flare*) oraz liczba chorych u których konieczne było zastosowanie pulsów steroidowych.

Tabela 21. Wyniki analizy skuteczności dla populacji MIZS- nMIZS – badanie SYCAMORE 2017 – wyniki dla częstość nasilania się objawów choroby oraz liczby chorych u których zastosowano pulsy steroidowe

Punkt końcowy	Okres obserwacji	ADA + MTX (N=60)	PLC + MTX (N=30)	OR (95% CI)	RD (95% CI)
		n (%)	n (%)		
częstość nasilania się objawów choroby	103,2 tyg.	0 (0,0)	3 (10,0)	0,05 (0,0041; 0,53)	-0,10 (-0,21; 0,01)
liczba chorych u których zastosowano pulsy steroidowe		1 (1,7)	1 (3,3)	0,49 (0,03; 8,14)	-0,02 (-0,09; 0,06)

Dla obu powyższych PK wykazano numeryczną przewagę na korzyść ADA+MTX względem PLC+MTX, dla nasilenia choroby różnica była IS (parametr OR).

Reumatoidalne zapalenie stawów

ADA vs csDMARDs u chorych na RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej

Oceny skuteczności klinicznej ADA w powyższej populacji dokonano na podstawie wyników 2 badań RCT: ALTARA i STAR. W AKL wnioskodawcy uwzględniono wyniki z powyższych badań dla 12 i 24 tyg. obserwacji, co jest zgodne z zalecanymi w przedmiotowym PL punktami oceny odpowiedzi na leczenie u chorych na RZS, tj. po 3 i 6 miesiącach.

Wyniki dla których osiągnięto IS różnicę zaznaczono pogrubieniem.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki dla parametrów dotyczących oceny odpowiedzi na leczenie na podstawie wskaźnika DAS 28 z badania ALTARA.

Tabela 22. Wyniki analizy skuteczności dla populacji RZS – badanie ALTARA – wyniki DAS 28

Punkt końcowy	Okres obserwacji	ADA+csDMARDs (N=84)	PLC+csDMARDs (N=43)	MD (95% CI)
		n (%)	n (%)	
Zmiana wskaźnika DAS 28(4)-ESR względem wartości początkowych	ok. 12 tyg.	-2,52 (1,43)	-1,54 (1,34)	-0,98 (-1,48; -0,48)
Wskaźnik DAS 28(4)-ESR		4,31 (1,46)	5,26 (1,44)	-0,95 (-1,48; -0,42)

W badaniu ALTARA wykazano IS różnicę na korzyść ADA+csDMARDs względem PLC+csDMARDs pod względem wielkości zmiany wskaźnika DAS 28(4)-ESR względem wartości początkowych oraz dla średniej wartości wskaźnika DAS 28(4)-ESR po 12 tyg. terapii. Spadek wartości wskaźnika wskazuje na poprawę stanu zdrowia chorego. Za istotną klinicznie uznaje się zmianę o 1,2 pkt.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki dla PK dotyczących oceny odpowiedzi na leczenie na podstawie osiągnięcia poprawy zgodnie z kryteriami ACR 20/50/70 z badań ATARA i STAR.

Tabela 23. Wyniki analizy skuteczności dla populacji RZS – badania ALTARA i STAR – odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami ACR 20/50/70

Punkt końcowy	Okres obserwacji	ADA + csDMARDs		PLC + csDMARDs		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)
		n (%)	N	n (%)	N			
Odpowiedź ACR20 - ALTARA	12 tyg.	58 (77,3)	75	17 (45,9)	37	4,01 (1,73; 9,32)	0,31 (0,13; 0,50)	4 (2; 8)
Odpowiedź ACR20 – STAR*		164 (51,6)	318	93 (29,2)	318	2,58 (1,86; 3,57)	0,22 (0,15; 0,30)	5 (4; 7)
	24 tyg.	168 (52,8)	318	111 (34,9)	318	2,09 (1,52; 2,87)	0,18 (0,10; 0,26)	6 (4; 10)
Odpowiedź ACR50 - ALTARA	12 tyg.	43 (57,3)	75	9 (24,3)	37	4,18 (1,74; 10,07)	0,33 (0,15; 0,51)	4 (2; 7)
Odpowiedź ACR50 – STAR*		84 (26,4)	318	26 (8,2)	318	4,03 (2,51; 6,47)	0,18 (0,13; 0,24)	6 (5; 8)
	24 tyg.	92 (28,9)	318	36 (11,3)	318	3,19 (2,09; 4,87)	0,18 (0,12; 0,24)	6 (5; 9)
Odpowiedź ACR70 - ALTARA	12 tyg.	26 (34,7)	75	3 (8,1)	37	6,01 (1,68; 21,47)	0,27 (0,13; 0,40)	4 (3; 8)
Odpowiedź ACR70 – STAR*		40 (12,6)	318	9 (2,8)	318	4,94 (2,35; 10,36)	0,10 (0,06; 0,14)	10 (8; 17)
	24 tyg.	47 (14,8)	318	11 (3,5)	318	4,84 (2,46; 9,52)	0,11 (0,07; 0,16)	10 (7; 15)

*dane po 12 tygodniach z badania STAR zostały odczytane z wykresu.

W badaniach ALTARA i STAR wykazano występowanie IS przewagi na korzyść grupy ADA + csDMARDs względem PLC + csDMARDs pod względem częstości występowania odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami ACR 20/50/70 dla wszystkich ocenianych PK. Należy zwrócić uwagę, iż odpowiedź na leczenie w 12 tyg. zgodnie z kryteriami ACR występowała o ~20% częściej w badaniu ALTARA niż STAR (zarówno w grupie ADA jak i PLC). Może to świadczyć o różnej charakterystyce wejściowej populacji obu badań.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki dla PK dotyczących: liczby obrzękniętych/bolesnych stawów, ogólnego stanu zdrowia w ocenie chorego, nasilenia bólu, oraz formularzy HAQ, FACIT-F i SF-36.

Tabela 24. Wyniki analizy skuteczności dla populacji RZS – badania ALTARA i STAR – PK dotyczące liczby obrzękniętych/bolesnych stawów, ogólnego stanu zdrowia w ocenie chorego, nasilenia bólu, oraz formularzy HAQ, FACIT-F i SF-36

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	ADA+ csDMARDs		PLC+ csDMARDs		MD (95%CI)
			n (%)	N	n (%)	N	
Zmiana liczby obrzękniętych stawów względem wartości początkowych	ALTARA	12 tyg.	-10,4 (b/d)	84	-6,1 (b/d)	43	-4,3 (n/o), p<0,01
	STAR	24 tyg.	-10 (11)	318	-6 (9)	318	-4,00 (-5,56; -2,44)
Zmiana liczby bolesnych stawów względem wartości początkowych	ALTARA	12 tyg.	-16,3 (b/d)	84	-9,8 (b/d)	43	-6,5 (n/o), p<0,01
	STAR	24 tyg.	-14 (14)	318	-9 (13)	318	-5,00 (-7,10; -2,90)
Zmiana względem wartości początkowych ogólnego stanu zdrowia ocenianego przez chorego	ALTARA	12 tyg.	-37,0 (b/d)	84	-24,0 (b/d)	43	-13,0 (n/o), p<0,01
	STAR	24 tyg.	-24 (27)	318	-9 (28)	318	-15,00 (-19,28; -10,72)
Zmiana względem wartości początkowych ogólnego stanu zdrowia ocenianego przez lekarza	ALTARA	12 tyg.	-34,1 (b/d)	84	-23,2 (b/d)	43	-10,9 (n/o), p<0,01
	STAR	24 tyg.	-32 (24)	318	-18 (24)	318	-14,00 (-17,73; -10,27)
Zmiana nasilenia bólu względem wartości początkowych	ALTARA	12 tyg.	-33,5 (b/d)	84	-21,6 (b/d)	43	-11,9 (n/o), p<0,01
	STAR	24 tyg.	-23 (29)	318	-9 (29)	318	-14,00 (-18,51; -9,49)
Zmiana wyniku HAQ-DI względem wartości początkowych - ALTARA	ALTARA	12 tyg.	-0,8 (b/d)	84	-0,3 (b/d)	43	-0,5 (n/o), p<0,01
Zmiana wyniku HAQ względem wartości początkowych	STAR	24 tyg.	-0,51 (0,56)	312	-0,26 (0,48)	314	-0,25 (-0,33; -0,17)
Zmiana wyniku kwestionariusza FACIT-F względem wartości początkowych			5,93 (b/d)	290	3,37 (b/d)	286	2,56 (n/o), p<0,001
SF-36 zmiana komponentu zdrowia fizycznego			8 (9)	318	4 (9)	318	4,00 (2,60; 5,40)
SF-36 zmiana komponentu zdrowia psychicznego			4 (11)		2 (9)		2,00 (0,44; 3,56)
SF-36 zmiana ból w obrębie ciała			20 (23)		11 (20)		9,00 (5,65; 12,35)
SF-36 zmiana witalności			16 (22)		8 (20)		8,00 (4,73; 11,27)

W badaniach ALTARA i STAR wykazano IS przewagę na korzyść grupy ADA + csDMARDs względem PLC + csDMARDs dla PK dotyczących: zmiany liczby obrzękniętych i bolesnych stawów, zmiany stanu zdrowia i zmiany nasilenia bólu.

Wykazano przewagę dla PK związanych z oceną jakości życia pacjentów z RZS – w grupie ADA + csDMARDs względem PLC+ csDMARDs wystąpiły IS różnice dla oceny przeprowadzanej za pomocą formularza HAQ. W badaniu ALTARA po 12 tyg., średnia zmiana wyniku HAQ względem wartości początkowych wynosiła 0,8 w grupie badanej i 0,3 w grupie kontrolnej. W badaniu STAR po 24 tyg., średnia zmiana wyniku HAQ względem wartości początkowych wynosiła odpowiednio 0,51 w grupie badanej i 0,26 w grupie kontrolnej. Za istotną klinicznie uznaje się zmianę wyniku o co najmniej 0,22 pkt. Ocena za pomocą formularza FACIT-F wykazała w badaniu STAR po 24 tyg., średnią zmianę wyniku FACIT-F w grupie badanej wynoszącą 6 pkt. a w grupie kontrolnej 3 pkt. Najmniejsza istotna klinicznie zmiana wyniku kwestionariusza FACIT-F wynosi 3 punkty. Podobne przewagę dla grupy badanej względem kontrolnej wykazano za pomocą kwestionariusza oceny stanu zdrowia SF-36 (W badaniu STAR po 24 tyg. leczenia wykazano IS przewagę dla grupy badanej względem kontrolnej w zakresie wszystkich 4 ocenianych komponentów SF-36. Zmiana o 5 punktów jest uznawana za istotną klinicznie).

ADA +csDMARDs u chorych na RZS o umiarkowanej aktywności

Oceny skuteczności klinicznej ADA w powyższej populacji dokonano na podstawie wyników 3 badań: otwartego badania ReAct i jego fazy przedłużonej ReAlise, otwartego badania Kleinert 2012 oraz randomizowanego badania DE019.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki dla PK dotyczących: wystąpienia odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami ACR 20/50/70 oraz oceny aktywności choroby.

Tabela 25. Wyniki analizy skuteczności dla populacji RZS – badania ReAct /ReAlise, DE019 – PK dotyczące oceny odpowiedzi na leczenie oraz oceny aktywności choroby

Punkt końcowy	Podgrupa chorych	Okres obserwacji	ADA + csDMARDs	
			n (%)	N
Odpowiedź ACR20 - ReAct /ReAlise	Umiarkowana aktywność RZS (DAS 28 (ESR) >3,2 i <5,1)	3 mies.		
		6 mies.		
		12 mies.		
		24 mies.		
		60 mies.		
		Ostatnia obserwacja*		
Odpowiedź ACR50 - ReAct /ReAlise		3 mies.		
		6 mies.		
		12 mies.		
		24 mies.		
		60 mies.		
		Ostatnia obserwacja*		
Odpowiedź ACR70 - ReAct /ReAlise		3 mies.		
		6 mies.		
		12 mies.		
		24 mies.		
		60 mies.		
		Ostatnia obserwacja*		
Niska aktywność RZS (DAS 28 (ESR) <3,2) - ReAct /ReAlise		3 mies.		
		6 mies.		
		12 mies.		
		24 mies.		
		60 mies.		
		Ostatnia obserwacja		
Niska aktywność RZS (SDAI ≤11) - ReAct /ReAlise	Kiedykolwiek			
	3 mies.			
	6 mies.			
	12 mies.			
	24 mies.			
	60 mies.			
Minimalna aktywność RZS (DAS 28 ≤ 2,85) - ReAct	Ostatnia obserwacja			
	Kiedykolwiek			
	3 mies.			
	6 mies.			
	12 mies.			
	24 mies.			
Minimalna aktywność RZS (spełnienie 5 z 7 kryteriów**) - ReAct	12 tyg.		912 (72,0)	1266
			785 (62,0)	
			317 (25,0)	
Minimalna aktywność RZS (brak bolesnych lub obrzękniętych stawów i OB ≤10 mm/godz.) - ReAct				

Punkt końcowy	Podgrupa chorych	Okres obserwacji	ADA + csDMARDs	
			n (%)	N
Remisja RZS (DAS 28 (ESR) <2,6) - ReAct /ReAlise ***		3 mies.	797 (63,0)	1266
Remisja RZS (DAS 28 (ESR) <2,6) - ReAct /ReAlise		3 mies.		
		6 mies.		
		12 mies.		
		24 mies.		
		60 mies.		
		Ostatnia obserwacja		
		Kiedykolwiek		
Remisja RZS (SDAI ≤3,3) - ReAct /ReAlise ***		3 mies.	468 (37,0)	1266
Remisja RZS (SDAI ≤3,3) - ReAct /ReAlise		3 mies.		
		6 mies.		
		12 mies.		
		24 mies.		
		60 mies.		
		Ostatnia obserwacja		
		Kiedykolwiek		
Remisja RZS (CDAI ≤2,8) - ReAct /ReAliseo		3 mies.		
Osiągnięcie HAQ-DI <0,5 - ReAct /ReAlise		3 mies.		
		6 mies.		
		12 mies.		
		24 mies.		
		60 mies.		
		Ostatnia obserwacja		
		Kiedykolwiek		
Osiągnięcie HAQ <0,49 – DE019		12 mies.	b/d (>60)	b/d

*przedstawiono skumulowane dane wszystkich pacjentów obserwowanych powyżej 60 miesięcy, bez wskazania szczegółowych okresów obserwacji dla poszczególnych pacjentów;

**wynik oceny nasilenia bólu ≤2 na skali VAS [0-10 pkt.] liczba obrzękniętych stawów z 28 ≤1, liczba bolesnych stawów z 28 ≤1, wynik kwestionariusza HAQ-DI ≤0,5 [0-3], ogólna ocena aktywności choroby według lekarza ≤1,5 [0-10], ogólna ocena aktywności choroby według chorego ≤2 [0-10], OB ≤20 mm/godz.

***wyniki pochodzą z publikacji Burmester 2008 i są o [] wyższe niż wyniki dla tego samego PK zamieszczone w publikacji Burmester 2012. Nie odnaleziono wytłumaczenia dla powyższych rozbieżności.

W badaniu ReAct /ReAlise zaobserwowano []

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki dla PK dotyczących wskaźnika DAS 28, HAQ z badań ReAct /ReAlise, Kleinert 2012 i DE019.

Tabela 26. Wyniki analizy skuteczności dla populacji RZS – badania ReAct /ReAlise, Kleinert 2012 i DE019 – PK dotyczące wskaźnika DAS 28 i formularza HAQ

Punkt końcowy	Podgrupa chorych	Okres obserwacji	ADA + csDMARDs		
			Średnia (SD)	N	
Zmiana wskaźnika DAS 28 [%] - ReAct /ReAlise	Umiarkowana aktywność RZS (DAS 28 (ESR) >3,2 i <5,1)	60 mies.			
Średnia wartość DAS 28 - ReAct /ReAlise		0 mies.			
		60 mies.			
Średnia wartość DAS 28 - Kleinert 2012		0 mies.	4,4 (b/d)	b/d	
		12 mies.	3,2 (b/d)		
Zmiana wyniku HAQ-DI [%] - ReAct /ReAlise		3 mies.			
		6 mies.			
		12 mies.			
		24 mies.			
		36 mies.			
		48 mies.			
		60 mies.			
		72 mies.			
Zmiana wyniku HAQ [%] – DE019			12 mies.	- 59 (b/d)	b/d
Średni wynik HAQ-DI - ReAct /ReAlise			60 mies.		
Średni wynik HAQ – DE019			12 mies.	0,45 (b/d)	b/d

W badaniach ReAct /ReAlise i Kleinert 2012 wykazano postępujący z czasem spadek wartości parametru DAS 28 ([redacted] o 1,2 pkt w badaniu Kleinert 2012 (0-12 mies.); za klinicznie istotną uznaje się zmianę wskaźnika DAS 28 o 1,2 pkt).

W badaniu ReAct /ReAlise wykazano [redacted]. Zmiana wyniku dla wskaźnika HAQ z badania DE019 wynosiła -59% w 12 mies. badania

4.2.1.1. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów – ERA

W badaniu Burgos-Vargas 2015 nie raportowano zgonów i nowotworów złośliwych. W poniższej tabeli przedstawiono informacje dotyczące: zdarzeń niepożądanych o możliwym związku z leczeniem, ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły w zaślepionej fazie leczenia.

Tabela 27. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla populacji MIZS – ERA – badanie Burgos-Vargas 2015 - PK dotyczące zdarzeń oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych, zaślepiena faza badania (12 tyg.)

Punkt końcowy	Okres obserwacji	ADA + sDAMRDs (N=31)	PLC + sDAMRDs (N=30)	OR (95% CI)	RD (95% CI)
		n (%)	n (%)		
Zdarzenia niepożądane o możliwym związku z leczeniem w ocenie badacza ogółem	12 tyg.	9 (29,0)	4 (26,7)	1,13 (0,28; 4,48)	0,02 (-0,25; 0,30)
ciężkie zdarzenia niepożądane					
Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	12 tyg.	1 (3,2)	0 (0,0)	4,41 (0,07; 288,55)	0,03 (-0,08; 0,14)
Ból głowy		1 (3,2)	0 (0,0)	4,41 (0,07; 288,55)	0,03 (-0,08; 0,14)
Ból w nadbrzuszu		1 (3,2)	0 (0,0)	4,41 (0,07; 288,55)	0,03 (-0,08; 0,14)
zdarzenia niepożądane					
Zdarzenia niepożądane ogółem (w tym zdarzenia o możliwym związku z leczeniem)	12 tyg.	21 (67,7)	8 (53,3)	1,84 (0,52; 6,50)	0,14 (-0,16; 0,45)

Punkt końcowy	Okres obserwacji	ADA + sDAMRDs (N=31)	PLC + sDAMRDs (N=30)	OR (95% CI)	RD (95% CI)
		n (%)	n (%)		
Zdarzenia niepożądane ogółem (bez zdarzeń o możliwym/prawdopodobnym związku z leczeniem)		12 (38,7)	4 (26,7)	1,74 (0,45; 6,72)	0,12 (-0,16; 0,40)
Zakażenia ogółem		9 (29,0)	3 (20,0)	1,64 (0,37; 7,22)	0,09 (-0,17; 0,35)
Zakażenia górnych dróg oddechowych		3 (9,7)	2 (13,3)	0,70 (0,10; 4,69)	-0,04 (-0,24; 0,16)
Zapalenie żołądka i jelit		2 (6,5)	0 (0,0)	4,56 (0,23; 90,69)	0,06 (-0,06; 0,19)
Ból głowy		4 (12,9)	0 (0,0)	4,90 (0,56; 42,68)	0,13 (-0,02; 0,28)
Omdlenie		2 (6,5)	0 (0,0)	4,56 (0,23; 90,69)	0,06 (-0,06; 0,19)
Ból w nadbrzuszu		2 (6,5)	1 (6,7)	0,97 (0,08; 11,57)	-0,00 (-0,16; 0,15)
Nudności		2 (6,5)	1 (6,7)	0,97 (0,08; 11,57)	-0,00 (-0,16; 0,15)
Zdarzenia niepożądane związane z wątrobą ogółem		1 (3,2)	0 (0,0)	4,41 (0,07; 288,55)	0,03 (-0,08; 0,14)
Cytoliza wątrobowa		1 (3,2)	0 (0,0)	4,41 (0,07; 288,55)	0,03 (-0,08; 0,14)
Ból w miejscu wstrzyknięcia		3 (9,7)	1 (6,7)	1,50 (0,14; 15,77)	0,03 (-0,13; 0,19)
Podwyższone stężenie ALAT		3 (9,7)	0 (0,0)	4,73 (0,40; 55,83)	0,10 (-0,04; 0,23)

Dla wszystkich przedstawionych powyżej parametrów dotyczących oceny bezpieczeństwa wykazano numerycznie częstsze występowanie w grupie badanej względem grupy placebo, jednak różnice nie były IS.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki długookresowej analizy bezpieczeństwa z badania Burgos-Vargas 2015. Została ona przeprowadzona u pacjentów którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę ADA. Okres obserwacji obejmował czas od początku badania do 52. lub 204 tyg. W celu ograniczenia objętości niniejszej AWA dla zdarzeń niepożądanych przedstawiono jedynie wyniki dotyczące objawów występujących u > 10% pacjentów. Wyniki dla wszystkich ocenianych PK dotyczących bezpieczeństwa znajdują się w rozdz. 3.13 AKL wnioskodawcy.

Tabela 28. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla populacji MIZS – ERA – badanie Burgos-Vargas 2015 - PK dotyczące zdarzeń oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych, otwarta faza badania (52 - 204 tyg.)

Punkt końcowy	Okres obserwacji	ADA + sDAMRDs (N=46)
		n (%)
Działania niepożądane związane ze stosowaniem MTX	52 tyg.	4 (8,7)
ciężkie zdarzenia niepożądane o możliwym związku z leczeniem		
Ciężkie zdarzenia niepożądane o możliwym związku z leczeniem ogółem		5 (10,9)*
Ból głowy	204 tyg.	1 (2,2)
Ból w nadbrzuszu		1 (2,2)
Gruźlica rozsiana		1 (2,2)
Rozsiane zapalenie naczyń		1 (2,2)
Zakażenie dróg moczowych		1 (2,2)
Zapalenie wyrostka robaczkowego		1 (2,2)
zdarzenia niepożądane o możliwym związku z leczeniem		
Zdarzenia niepożądane o możliwym związku z leczeniem w ocenie badacza ogółem	52 tyg.	22 (47,8)
	204 tyg.	29 (63,0)
Zakażenia o możliwym związku z leczeniem	52 tyg.	20 (43,5)
Zakażenia o prawdopodobnym związku z leczeniem		3 (6,5)
Zakażenie górnych dróg oddechowych	204 tyg.	4 (8,7)
Zapalenie ucha środkowego		4 (8,7)

Punkt końcowy	Okres obserwacji	ADA + sDAMRDs (N=46)
		n (%)
Zapalenie gardła i migdałków		3 (6,5)
Zapalenie nosogardzieli		3 (6,5)
Nowe przypadki zachorowań na łuszczycę o możliwym związku z leczeniem w ocenie badacza	52 tyg.	1 (2,2)
Zapalenie naczyń skóry o możliwym związku z leczeniem w ocenie badacza	52 tyg.	1 (2,2)
Reakcja w miejscu wstrzyknięcia		4 (8,7)
Ból w miejscu wstrzyknięcia	204 tyg.	5 (10,9)
Rumień w miejscu wstrzyknięcia		3 (6,5)
ciężkie zdarzenia niepożądane		
Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	52 tyg.	5 (10,9)
	204 tyg.	10 (21,7)
Ciężkie zakażenia ogółem		1 (2,2)
Zapalenie wyrostka robaczkowego		1 (2,2)
Pogorszenie choroby podstawowej (ERA)	52 tyg.	2 (4,3)
Wstrząs		1 (2,2)
Ból klatki piersiowej pochodzenia mięśniowo-szkieletowego		1 (2,2)
Ból		1 (2,2)
zdarzenia niepożądane		
Zdarzenia niepożądane ogółem (w tym zdarzenia o możliwym związku z leczeniem)	52 tyg.	43 (93,5)
	204 tyg.	46 (100,0)
Zdarzenia niepożądane ogółem (bez zdarzeń o możliwym związku z leczeniem)	52 tyg.	21 (45,7)
	204 tyg.	17 (37,0)
Zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu ogółem	52 tyg.	3 (6,5)
	204 tyg.	7 (15,2)
Zdarzenia niepożądane prowadzące do zaprzestania stosowania badanego leku	52 tyg.	3 (6,5) [^]
	204 tyg.	7 (15,2) ^{^^}
Zakażenia ogółem		37 (80,4)
Zakażenia górnych dróg oddechowych		12 (26,1)
Zapalenie nosogardzieli		7 (15,2)
Zapalenie żołądka i jelit		6 (13,0)
Zapalenie gardła		5 (10,9)
Ból głowy	52 tyg.	8 (17,4)
Reakcja w miejscu wstrzyknięcia		5 (10,9)
Podwyższony hematokryt		9 (19,6)
Podwyższone stężenie albumin		9 (19,6)
Nieprawidłowy wynik testu czynnościowego wątroby		10 (21,7)
	204 tyg.	17 (37,0)

* u 5 chorych odnotowano łącznie 6 ciężkich zdarzeń niepożądanych o możliwym związku z leczeniem. U 1 pacjenta wystąpiły jednocześnie ból głowy i ból w nadbrzuszu; ** u 5 chorych odnotowano łącznie 8 ciężkich zdarzeń niepożądanych; *** u 10 chorych odnotowano łącznie 19 ciężkich zdarzeń niepożądanych;

[^] przyczynami przedwczesnego zakończenia udziału w badaniu przez trzech chorych w otwartym etapie badania były: łuszczycza, pogorszenie ERA i ból oraz ból w miejscu wstrzyknięcia i świąd w miejscu wstrzyknięcia;

^{^^} przyczynami przedwczesnego zakończenia udziału w badaniu przez trzech chorych w otwartym etapie badania były: gruźlica rozsiana, łuszczycza, pogorszenie ERA, ból, alergiczne zapalenie skóry, łuszczycza krostkowa, ból w miejscu wstrzyknięcia, rozsiane zapalenie naczyń, zastoinowa niewydolność serca;

W otwartej fazie badania Burgos-Vargas 2015 ciężkie zdarzenia niepożądane o możliwym związku z leczeniem po 204 tyg. obserwacji wystąpiły u ~11% uczestników badania, natomiast ciężkie zdarzenia niepożądane ogólnie wystąpiły u ~22% uczestników badania. Liczba zdarzeń niepożądanych o możliwym związku z leczeniem w ocenie badacza zwiększyła się między 52 i 204 tyg. o ~15% (z 48 do 63%). Zdarzenia niepożądane wystąpiły u wszystkich uczestników badania. Najczęściej w 52 tyg. badania występowały: zakażenia ogółem, zakażenia górnych dróg oddechowych (26%), nieprawidłowe wyniki testu czynnościowego wątroby (21%), podwyższony hematokryt i stężenie albumin (20%) oraz bóle głowy (17%).

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów – nMIZS

W badaniu SYCAMORE 2017 nie raportowano zgonów i nowotworów złośliwych. W poniższej tabeli przedstawiono wyniki dotyczące: łącznie zdarzeń i działań niepożądanych, działań niepożądanych, zdarzeń niepożądanych oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych. W celu ograniczenia objętości niniejszej AWA dla: łącznie zdarzeń i działań niepożądanych, działań niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych, przedstawiono wyniki dotyczące jedynie objawów występujących u $\geq 10\%$ pacjentów (z grupy ADA+MTX) oraz wyniki dla których wykazano IS różnicę pomiędzy porównywanymi grupami. Wyniki IS zostały zaznaczone pogrubieniem. Wyniki dla wszystkich ocenianych PK dotyczących bezpieczeństwa znajdują się w rozdz. 3.15 AKL wnioskodawcy.

Tabela 29. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla populacji MIZS – nMIZS – badanie SYCAMORE 2017 – PK dotyczące zdarzeń i działań niepożądanych oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Stopień nasilenia	ADA + MTX (N=60)	PLC + MTX (N=30)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)
			n (%)	n (%)			
działania i zdarzenia niepożądane							
Zapalenie nosa i gardła	103,2 tyg.	n/d	15 (25,0)	7 (23,3)	1,10 (0,39; 3,06)	0,02 (-0,17; 0,20)	n/d
Zakażenie wirusowe			13 (21,7)	1 (3,3)	8,02 (1,00; 64,59)	0,18 (0,06; 0,31)	5 (3; 16)
Zapalenie migdałków			12 (20,0)	0 (0,0)	5,54 (1,54; 19,96)	0,20 (0,09; 0,31)	5 (3; 11)
Zakażenie dróg moczowych			9 (15,0)	3 (10,0)	1,59 (0,40; 6,36)	0,05 (-0,09; 0,19)	n/d
Zakażenie dolnych dróg oddechowych			8 (13,3)	2 (6,7)	2,15 (0,43; 10,84)	0,07 (-0,06; 0,19)	
Zakażenie ucha			6 (10,0)	2 (6,7)	1,56 (0,29; 8,21)	0,03 (-0,08; 0,15)	
Ból głowy			12 (20,0)	4 (13,3)	1,63 (0,48; 5,55)	0,07 (-0,09; 0,22)	
Zapalenie błony naczyniowej oka			2 (3,3)	5 (16,7)	0,17 (0,03; 0,95)	-0,13 (-0,27; 0,01)	
Kaszel			22 (36,7)	3 (10,0)	5,21 (1,42; 19,18)	0,27 (0,10; 0,43)	3 (2; 10)
Ból jamy ustnej i gardła			16 (26,7)	2 (6,7)	5,09 (1,09; 23,85)	0,20 (0,06; 0,34)	5 (2; 16)
Wymioty			18 (30,0)	5 (16,7)	2,14 (0,71; 6,49)	0,13 (-0,04; 0,31)	n/d
Biegunka			8 (13,3)	1 (3,3)	4,46 (0,53; 37,46)	0,10 (-0,01; 0,21)	
Ból stawów			12 (20,0)	2 (6,7)	3,50 (0,73; 16,79)	0,13 (-0,0016; 0,27)	
Gorączka			12 (20,0)	2 (6,7)	3,50 (0,73; 16,79)	0,13 (-0,0016; 0,27)	
Reakcja w miejscu wstrzyknięcia					7 (11,7)	0 (0,0)	4,99 (0,98; 25,42)
działania niepożądane							
Zapalenie migdałków	103,2 tyg.	Dowolny	10 (16,7)	0 (0,0)	5,31 (1,33; 21,23)	0,17 (0,06; 0,27)	5 (3; 16)
		Łagodny	9 (15,0)	0 (0,0)	5,20 (1,22; 22,22)	0,15 (0,05; 0,25)	6 (4; 20)
Zakażenie dolnych dróg oddechowych		Dowolny	8 (13,3)	2 (6,7)	2,15 (0,43; 10,84)	0,07 (-0,06; 0,19)	n/d
Zakażenie wirusowe		Dowolny	8 (13,3)	1 (3,3)	4,46 (0,53; 37,46)	0,10 (-0,01; 0,21)	
		Łagodny	7 (11,7)	1 (3,3)	3,83 (0,45; 32,67)	0,08 (-0,02; 0,19)	
Zakażenie dróg moczowych	Dowolny	6 (10,0)	2 (6,7)	1,56 (0,29; 8,21)	0,03 (-0,08; 0,15)		

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Stopień nasilenia	ADA + MTX (N=60)	PLC + MTX (N=30)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	
			n (%)	n (%)				
Zapalenie nosa i gardła	103,2 tyg.	Łagodny	6 (10,0)	2 (6,7)	1,56 (0,29; 8,21)	0,03 (-0,08; 0,15)	n/d	
		Dowolny	6 (10,0)	2 (6,7)	1,56 (0,29; 8,21)	0,03 (-0,08; 0,15)		
Łagodny		6 (10,0)	2 (6,7)	1,56 (0,29; 8,21)	0,03 (-0,08; 0,15)			
Kaszel		Dowolny	9 (15,0)	2 (6,7)	2,47 (0,50; 12,24)	0,08 (-0,04; 0,21)		
Łagodny		9 (15,0)	2 (6,7)	2,47 (0,50; 12,24)	0,08 (-0,04; 0,21)			
Ból jamy ustnej i gardła		Dowolny	8 (13,3)	0 (0,0)	5,09 (1,10; 23,56)	0,13 (0,04; 0,23)		7 (4; 25)
		Łagodny	8 (13,3)	0 (0,0)	5,09 (1,10; 23,56)	0,13 (0,04; 0,23)		7 (4; 25)
Wymioty		Dowolny	7 (11,7)	2 (6,7)	1,85 (0,36; 9,50)	0,05 (-0,07; 0,17)		n/d
		Łagodny	7 (11,7)	2 (6,7)	1,85 (0,36; 9,50)	0,05 (-0,07; 0,17)		
Gorączka		Dowolny	8 (13,3)	1 (3,3)	4,46 (0,53; 37,46)	0,10 (-0,01; 0,21)		
	Łagodny	8 (13,3)	1 (3,3)	4,46 (0,53; 37,46)	0,10 (-0,01; 0,21)			
Reakcja w miejscu wstrzyknięcia		Dowolny	6 (10,0)	0 (0,0)	4,90 (0,85; 28,12)	0,10 (0,01; 0,19)	10 (5; 100)	
ciężkie zdarzenia niepożądane								
Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem			13 (21,7)	2 (6,7)	3,87 (0,81; 18,44)	0,15 (0,01; 0,29)	6 (3; 100)	
Ciężkie zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem			8 (13,3)	0 (0,0)	5,09 (1,10; 23,56)	0,13 (0,04; 0,23)	7 (4; 25)	
Ciężkie zaburzenia układu nerwowego ogółem	103,2 tyg.	n/d	1 (1,7)	0 (0,0)	4,48 (0,07; 286,49)	0,02 (-0,04; 0,08)	n/d	
Ciężkie zaburzenia w obrębie oka ogółem			1 (1,7)	2 (6,7)	0,24 (0,02; 2,73)	-0,05 (-0,14; 0,04)		
Ciężkie zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem			1 (1,7)	0 (0,0)	4,48 (0,07; 286,49)	0,02 (-0,04; 0,08)		
Ciężkie zaburzenia żołądka i jelit ogółem			2 (3,3)	0 (0,0)	4,56 (0,24; 87,68)	0,03 (-0,03; 0,10)		
Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z procedurami medycznymi i chirurgicznymi ogółem			2 (3,3)	0 (0,0)	4,56 (0,24; 87,68)	0,03 (-0,03; 0,10)		
zdarzenia niepożądane								
Zdarzenia niepożądane ogółem	103,2 tyg.	Dowolny	53 (88,3)	25 (83,3)	1,51 (0,44; 5,24)	0,05 (-0,11; 0,21)	n/d	
Zapalenie nosa i gardła		Dowolny	10 (16,7)	4 (13,3)	1,30 (0,37; 4,55)	0,03 (-0,12; 0,19)		
		Łagodny	10 (16,7)	4 (13,3)	1,30 (0,37; 4,55)	0,03 (-0,12; 0,19)		
Zakażenie wirusowe		Dowolny	6 (10,0)	0 (0,0)	4,90 (0,85; 28,12)	0,10 (0,01; 0,19)		10 (5; 100)
		Łagodny	6 (10,0)	0 (0,0)	4,90 (0,85; 28,12)	0,10 (0,01; 0,19)		10 (5; 100)
Ból głowy		Dowolny	9 (15,0)	3 (10,0)	1,59 (0,40; 6,36)	0,05 (-0,09; 0,19)		n/d
	Łagodny	9 (15,0)	3 (10,0)	1,59 (0,40; 6,36)	0,05 (-0,09; 0,19)			

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Stopień nasilenia	ADA + MTX (N=60)	PLC + MTX (N=30)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)
			n (%)	n (%)			
Kaszel		Dowolny	14 (23,3)	0 (0,0)	5,79 (1,74; 19,28)	0,23 (0,12; 0,35)	4 (2; 8)
		Łagodny	14 (23,3)	0 (0,0)	5,79 (1,74; 19,28)	0,23 (0,12; 0,35)	4 (2; 8)
Ból jamy ustnej i gardła		Dowolny	9 (15,0)	1 (3,3)	5,12 (0,62; 42,45)	0,12 (0,01; 0,23)	8 (4; 100)
		Łagodny	9 (15,0)	1 (3,3)	5,12 (0,62; 42,45)	0,12 (0,01; 0,23)	8 (4; 100)
Wymioty		Dowolny	14 (23,3)	4 (13,3)	1,98 (0,59; 6,64)	0,10 (-0,06; 0,26)	n/d
		Łagodny	13 (21,7)	4 (13,3)	1,80 (0,53; 6,08)	0,08 (-0,08; 0,24)	
Ból stawów		Dowolny	11 (18,3)	1 (3,3)	6,51 (0,80; 53,06)	0,15 (0,03; 0,27)	6 (3; 33)
		Łagodny	10 (16,7)	1 (3,3)	5,80 (0,71; 47,64)	0,13 (0,02; 0,25)	7 (4; 50)
Gorączka		Dowolny	7 (11,7)	1 (3,3)	3,83 (0,45; 32,67)	0,08 (-0,02; 0,19)	n/d
		Łagodny	7 (11,7)	1 (3,3)	3,83 (0,45; 32,67)	0,08 (-0,02; 0,19)	

W badaniu SYCAMORE 2017 wykazano IS różnice na niekorzyść grupy ADA + MTX względem PLC + MTX dla następujących PK dotyczących łącznie działań i zdarzeń niepożądanych:

- IS różnice dla OR i RD :zakażenia wirusowe (21 vs. 3%), zapalenie migdałków (20 vs. 0%), kaszel (37 vs. 10%), ból jamy ustnej i gardła (27 vs. 7%);
- IS różnice dla RD: reakcje w miejscu wstrzyknięcia (12 vs. 0%).

Dla PK dotyczących ciężkich zdarzeń niepożądanych wykazano IS różnice na niekorzyść grupy ADA + MTX względem PLC + MTX dla: ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem (22 vs 7%, IS różnica w RD) oraz ciężkich zakażeń i zarażeń pasożytniczych ogółem (13 vs. 0%, IS różnica dla OR i RD).

Dla PK dotyczących zdarzeń niepożądanych wykazano IS różnice na niekorzyść grupy ADA + MTX względem PLC + MTX dla:

- IS różnice dla OR i RD: kaszel (23 vs. 0%);
- IS różnice dla RD: zakażenia wirusowe (10 vs. 0%), bólu jamy ustnej i gardła (15 vs 3%), ból stawów (18 vs. 3%).

Reumatoidalne zapalenie stawów

ADA vs csDMARDs u chorych na RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej

W badaniu ALTARA nie odnotowano wystąpienia ani jednego zgonu, natomiast w badaniu STAR wystąpił 1 zgon w grupie badanej. W badaniu STAR odnotowano tylko 1 przypadek nowotworu w grupie chorych stosujących ADA - zdiagnozowano chłoniak obwodowy z komórek T (po 58 dniach od włączenia do badania i po otrzymaniu 3 dawek ADA).

W poniższej tabeli przedstawiono informacje dotyczące: ciężkich zdarzeń oraz zdarzeń niepożądanych i zakażeń z badań ATARA i STAR.

Tabela 30. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla populacji RZS – badania ALTARA i STAR – PK dotyczące zdarzeń niepożądanych oraz zakażeń

Punkt końcowy	Okres obserwacji	ADA + csDMARDs		PLC + csDMARDs		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)
		n (%)	N	n (%)	N			
Zdarzenia niepożądane ogółem - ALTARA	12 tyg.	65 (76,5)	85	31 (72,1)	43	1,26 (0,55; 2,90)	0,04 (-0,12; 0,21)	n/d
Zdarzenia niepożądane powiązane z leczeniem ogółem - ALTARA		26 (30,6)	85	10 (23,3)	43	1,45 (0,62; 3,38)	0,07 (-0,09; 0,23)	n/d
Zdarzenia niepożądane powstałe w ciągu 24 godzin od podania leku - ALTARA		27 (31,8)	85	6 (14,0)	43	2,87 (1,08; 7,62)	0,18 (0,03; 0,32)	5 (3; 33)
Zdarzenia niepożądane powiązane z leczeniem powstałe ciągu 24 godzin od podania leku - ALTARA		12 (14,1)	85	5 (11,6)	43	1,25 (0,41; 3,81)	0,02 (-0,10; 0,15)	n/d
Zdarzenia prowadzące do wycofania chorego z badania		6 (7,1)	85	1 (2,3)	43	3,19 (0,37; 27,38)	0,05 (-0,02; 0,12)	n/d
Ciężkie zdarzenia niepożądane powiązane z leczeniem ogółem – ALTARA*		2 (2,4)	85	0 (0,0)	43	4,56 (0,24; 86,81)	0,02 (-0,02; 0,07)	n/d
Limfopenia – ALTARA*		1 (1,2)	85	0 (0,0)	43	4,51 (0,07; 285,88)	0,01 (-0,03; 0,05)	n/d
Gruźlica płucna – ALTARA*		1 (1,2)	85	0 (0,0)	43	4,51 (0,07; 285,88)	0,01 (-0,03; 0,05)	n/d
Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem - ALTARA		5 (6)	85	1 (2)	43	2,63 (0,30; 23,20)	0,04 (-0,03; 0,10)	n/d
Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem - STAR	24 tyg.	17 (5,3)	318	22 (6,9)	318	0,76 (0,40; 1,46)	-0,02 (-0,05; 0,02)	n/d
Zdarzenia niepożądane ogółem - STAR		275 (86,5)	318	263 (82,7)	318	1,34 (0,87; 2,06)	0,04 (-0,02; 0,09)	n/d
Zdarzenia niepożądane o ciężkim stopniu nasilenia lub zagrażające życiu - STAR		38 (11,9)	318	49 (15,4)	318	0,75 (0,47; 1,17)	-0,03 (-0,09; 0,02)	n/d
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania podawania leku badanego		9 (2,8)	318	8 (2,5)*	318	1,13 (0,43; 2,96)	0,003 (-0,02; 0,03)	n/d
Zakażenia ogółem - ALTARA	12 tyg.	32 (37,6)	85	19 (44,2)	43	0,76 (0,36; 1,61)	-0,07 (-0,25; 0,12)	n/d
Zakażenia ogółem - STAR	24 tyg.	166 (52,2)	318	157 (49,4)	318	1,12 (0,82; 1,53)	0,03 (-0,05; 0,11)	n/d
Ciężkie zakażenia ogółem - ALTARA	12 tyg.	2 (2,4)	85	0 (0,0)	43	4,56 (0,24; 86,81)	0,02 (-0,02; 0,07)	n/d
Ciężkie zakażenie ogółem - STAR	24 tyg.	4 (1,3)	318	6 (1,9)	318	0,66 (0,19; 2,37)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d

Różnicę IS dla ocenianych PK dotyczących bezpieczeństwa uzyskano na niekorzyść grupy ADA + csDMARDs względem PLC + csDMARDs jedynie dla: zdarzeń niepożądanych powstałych w ciągu 24 godzin od podania leku (32 vs. 14%, 12 tyg., badanie ALTARA). Dla większości pozostałych PK występowała numeryczna różnica na niekorzyść grupy badanej, lecz różnice nie były IS.

ADA +csDMARDs u chorych na RZS o umiarkowanej aktywności

W badaniu ReAct/ReAlise w trakcie 60 miesięcznego okresu obserwacji,

. W badaniu DE019 z powodu zgonu utracono 1 (0,5%) chorego z grupy ADA 40 mg.

W badaniu Kleinert 2012 nie raportowano zgonów. W badaniach nie przedstawiono informacji o przyczynie zgonów. W czasie 60 mies. okresu obserwacji w badaniach

W poniższej tabeli przedstawiono informacje dotyczące ciężkich zdarzeń ogółem, zdarzeń niepożądanych ogółem oraz poszczególnych zdarzeń niepożądanych raportowanych w badaniu ReAct /ReAlise.

Tabela 31. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla populacji RZS – badanie ReAct /ReAlise – PK dotyczące ciężkich zdarzeń oraz zdarzeń niepożądanych

Punkt końcowy	Podgrupa chorych	Okres obserwacji	ADA + csDMARDs			
			n (%)	N	Liczba zdarzeń (zdarzenia/100pacjentolat)	Pacjent olata
Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	Umiarkowana aktywność RZS (DAS 28 (ESR) >3,2 i <5,1)	do 60 mies.				
Zakażenia						
Zakażenia oportunistyczne						
Zdarzenia niepożądane ogółem						
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania udziału chorego w badaniu -						
Zakażenia						
Zakażenia oportunistyczne						
Gruźlica						
Nowotwór złośliwy						
Chłoniak						
Rak skóry inny niż czerniak						
Choroba demielinizacyjna						
Zastoinowa niewydolność serca						
Zespół toczniopodobny						

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

W trakcie weryfikacji AKL wnioskodawcy nie odnaleziono dodatkowych badań spełniających kryteria włączenia do analizy skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa.

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

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa w celu identyfikacji alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania ADA wnioskodawca przeprowadził wyszukiwanie na stronach agencji gromadzących informacje odnośnie bezpieczeństwa terapii: PRAC, EPAR, FDA, CHMP, EMA, URPLW MiPB oraz baz danych ADRReports i WHO UMC. Odnaleziono łącznie kilkanaście komunikatów zamieszczonych na stronach powyższych organizacji.

W trakcie wyszukiwania weryfikacyjnego przeprowadzonego w Agencji dnia 05.02.2018 nie odnaleziono nowych komunikatów (FDA, EMA, URPLW MiPB).

W dokumencie FPI 2017 (FDA, odpowiednik ChPL EMA) wskazano na ryzyko wystąpienia ciężkich zakażeń prowadzących do hospitalizacji lub zgonu, w tym gruźlicy, posocznicy bakteryjnej, inwazyjnego zakażenia grzybiczego (np. histoplazmozy) lub innego zakażenia oportunistycznego. Leczenie adalimumabem należy przerwać, jeśli u chorego wystąpi ciężkie zakażenie lub posocznica. Przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać badania w kierunku utajonej gruźlicy. W przypadku dodatniego wyniku, przed zastosowaniem leczenia adalimumabem, należy rozpocząć terapię gruźlicy. Chorych należy także monitorować w czasie leczenia

produktem leczniczym Humira pod kątem wystąpienia gruźlicy, nawet gdy w teście uzyskano wynik negatywny. Zgłaszano przypadki chłoniaków i innych nowotworów złośliwych (w tym zakończonych zgonem) u dzieci i młodzieży poddawanych leczeniu lekami anty-TNF. W badaniach postmarketingowych obserwowano także przypadki wątrobowo-śledzionowego chłoniaka T-komórkowego u młodzieży i młodych dorosłych z chorobami zapalnymi jelit. Przedstawione powyżej informacje są zgodne z ChPL Humira (EMA).

Podsumowanie informacji zawartych w ChPL Humira

Bardzo często ($\geq 1/10$) występujące działania niepożądane to: zakażenia dróg oddechowych (w tym zakażenia dolnych i górnych dróg oddechowych, zapalenie płuc, zapalenie zatok, zapalenie gardła, zapalenie części nosowej gardła i zapalenie płuc wywołane przez wirusa opryszczki), leukopenia (w tym neutropenia i agranulocytoza), niedokrwistość, zwiększenie stężenia lipidów, bóle głowy, bóle brzucha, nudności i wymioty, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, wysypka, (w tym złuszcząca się wysypka), bóle mięśniowo-szkieletowe, odczyn w miejscu wstrzyknięcia (w tym rumień w miejscu wstrzyknięcia).

4.3. Komentarz Agencji

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów

Najważniejszym ograniczeniem AKL wnioskodawcy zarówno dla populacji, ERA jaki i nMIZS jest brak badań z wynikami dla populacji zgodnej z kryteriami włączenia do PL. W badaniu dla ERA (Burgos-Vargas 2015) mogli wziąć udział pacjenci z nietolerancją MTX i po leczeniu ≥ 1 csDMARDs co jest niezgodne z zapisami PL. W badaniu dla nMIZS (SYCAMORE 2017) nie wyszczególniono wyników dla podgrupy nMIZS z zajęciem 1 stawem i po niepowodzeniu terapii ≥ 2 csDMARDs. Dodatkowo wszyscy pacjenci mieli zapalenie błony naczyniowej (ZBN) i pierwszorzędowy oraz część drugorzędowych PK dotyczyła oceny skuteczności leczenia ZBN. Dodatkowo część populacji badania SYCAMORE 2017 stanowili pacjenci z wMIZS, natomiast wnioskowane wskazanie obejmuje jedynie pacjentów z nMIZS.

Dla populacji ERA wykazano IS przewagę ADA nad PLC dla występowania odpowiedzi zgodnej z kryteriami ACR Pedi 70 i 90 w 12 tyg. obserwacji (zaślepiena faza badania). Dla kryteriów ACR Pedi 30/50 wykazano jedynie przewagę numeryczną. W trakcie zaślepionej fazy badania wykazano jeszcze IS przewagę ADA nad PLC dla parametru „liczba zaatakowanych czynną chorobą stawów”. W trakcie otwartej fazy badania (12-156 tyg.) zaobserwowano stopniowy wzrost częstości występowania odpowiedzi zgodnie z kryteriami ACR Pedi 30/50/70 między 12 i 24 tyg. badania, w 52 tyg. wynik się utrzymywał w populacji „ADA od początku” natomiast w populacji „ADA od 12 tyg.” następował powolny spadek. Od 108 tyg. dla punktów końcowych: odpowiedź zgodna z kryteriami ACR Pedi 30/50/70, dochodziło do powolnego spadku ilości wyników w całej populacji badania.

Wyniki dla większości PK z badania obejmującego populację nMIZS (SYCAMORE 2017) przedstawiono w postaci opisowej, bez przedstawienia wartości liczbowych. W związku z powyższym nie było możliwe przeprowadzenie analizy wiarygodności wyników tego badania. Dane numeryczne przedstawiono jedynie dla PK: częstość nasilenia się objawów choroby oraz liczba chorych, u których konieczne było zastosowanie pulsów steroidowych. Dla obu wykazano numeryczną przewagę na korzyść ADA+MTX względem PLC+MTX, ale dla nasilenia choroby różnica była IS (parametr OR).

Wszystkie oceniane w trakcie fazy zaślepionej badania Burgos-Vargas 2015 PK związane z bezpieczeństwem występowały częściej w grupie ADA, lecz różnice nie były IS. W otwartej fazie tego badania ciężkie zdarzenia

niepożądane o możliwym związku z leczeniem po 204 tyg. obserwacji wystąpiły u ~11% uczestników badania, natomiast ciężkie zdarzenia niepożądane ogólnie wystąpiły u ~22% uczestników badania.

W badaniu SYCAMORE 2017 wykazano IS różnice na niekorzyść grupy ADA + MTX względem PLC + MTX pod względem występowania następujących PK dotyczących łącznie działań i zdarzeń niepożądanych: zakażenia wirusowe (21 vs. 3%), zapalenie migdałków (20 vs. 0%), kaszel (37 vs. 10%), ból jamy ustnej i gardła (27 vs. 7%), reakcje w miejscu wstrzyknięcia (12 vs. 0%). Dla PK dotyczących ciężkich zdarzeń niepożądanych wykazano IS różnice na niekorzyść grupy ADA + MTX względem PLC + MTX dla: ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem (22 vs 7%,) oraz ciężkich zakażeń i zarażeń pasożytniczych ogółem (13 vs. 0%). Dla PK dotyczących zdarzeń niepożądanych wykazano IS różnice na niekorzyść grupy ADA + MTX względem PLC + MTX dla: kaszel (23 vs. 0%), zakażenia wirusowe (10 vs. 0%), bólu jamy ustnej i gardła (15 vs 3%), ból stawów (18 vs. 3%).

W badaniach dla ERA i nMIZS nie wystąpiły przypadki zgonów oraz nowotworów złośliwych.

Reumatoidalne zapalenie stawów

Najważniejszym ograniczeniem AKL wnioskodawcy dla populacji RZS jest brak badań z wynikami dla populacji zgodnej z kryteriami włączenia do PL. W badaniach ALATRA i STAR mogli wziąć udział pacjenci z umiarkowaną i ciężką postacią RZS, po niepowodzeniu ≥ 1 csDMARDs. Podobnie w badaniu ReAct /ReAlise mogli wziąć udział pacjenci po niepowodzeniu terapii ≥ 1 csDMARDs. Nie wyodrębniono w nich wyników dla subpopulacji chorych na postać umiarkowaną RZS po niepowodzeniu leczenia ≥ 2 csDMARDs, co jest wymagane w zapisach PL. W badaniu Kleinert 2012 mogli wziąć udział pacjenci bez wcześniejszej terapii csDMARDs.

Wyniki dla pacjentów z umiarkowaną postacią RZS z badań ReAct/ReAlise są analizą post-hoc (poster Burmester 2012) i nie zostały wcześniej opublikowane.

W badaniu ALTARA wykazano IS różnicę na korzyść ADA+csDMARDs w porównaniu do PLC+csDMARDs pod względem wielkości zmiany i wartości wskaźnika DAS 28(4)-ESR. W badaniach ALTARA i STAR wykazano IS przewagę na korzyść ADA dla: ACR 20/50/70, zmiany liczby obrzękniętych i bolesnych stawów, zmiany stanu zdrowia, zmiany nasilenia bólu oraz wyników kwestionariuszy oceny jakości zdrowia/życia/objawów choroby.

W badaniu ReAct /ReAlise (wyniki dla populacji z umiarkowanym nasileniem RZS) [REDACTED]

W badaniach ALTARA i STAR różnicę IS dla ocenianych PK dotyczących bezpieczeństwa uzyskano na niekorzyść grupy ADA + csDMARDs względem PLC + csDMARDs jedynie dla: zdarzeń niepożądanych powstałych w ciągu 24 godzin od podania leku (32 vs. 14%, 12 tyg., badanie ALTARA). Dla większości pozostałych PK występowała numeryczna różnica na niekorzyść grupy badanej, lecz różnice nie były IS.

W badaniu ReAct /ReAlise w trakcie 60 mies. okresu obserwacji w podgrupie z umiarkowaną postacią RZS [REDACTED]

W badaniu ALTARA nie odnotowano wystąpienia ani jednego zgonu, natomiast w badaniu STAR wystąpił 1 zgon w grupie badanej. W badaniu ReAct/ReAlise w trakcie 60 miesięcznego okresu obserwacji, [REDACTED] W badaniu DE019 z powodu zgonu utracono 1 (0,5%) chorego z grupy ADA 40 mg.

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

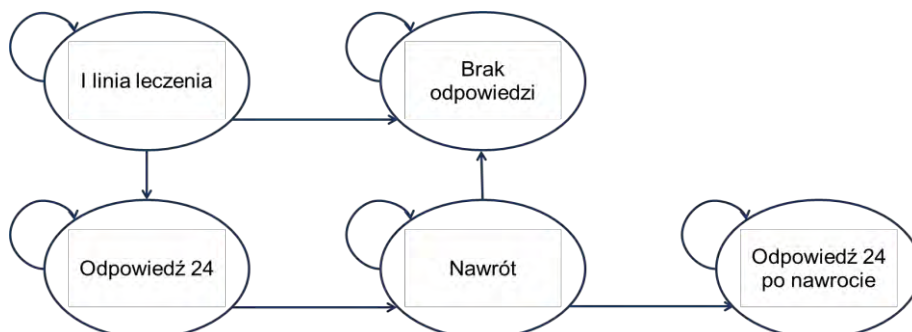
Młdzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów

Analizę przygotowano w celu określenia opłacalności stosowania w Polsce adalimumabu (Humira) w leczeniu chorych na nielicznostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (nMIZS) oraz młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych (ERA) finansowanego w ramach wnioskowanego programu lekowego.

Adalimumab (ADA) skojarzony z metotreksatem (MTX) porównano do MTX w populacji pacjentów z nMIZS oraz do MTX lub sulfasalazyny (SSZ) w populacji pacjentów z ERA. Wybrano analizę kosztów-użyteczności ze względu na wykazane różnice istotne statystycznie między porównywanymi technologiami w analizie klinicznej wnioskodawcy. Wykonano także analizę kosztów-konsekwencji. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej. „Przyjęto horyzont czasowy obejmujący okres od rozpoczęcia leczenia przez chorych do ukończenia przez nich 18 roku życia”, czyli 16-letni dla populacji chorych z nMIZS oraz 12-letni dla ERA.

Analizę ekonomiczną oparto na modelu Markowa, wykonanym od podstaw. Zdecydowano się na model niejednorodny, czyli taki „w którym macierz prawdopodobieństw przejścia nie jest stała, lecz zależy od czasu, jaki minął od rozpoczęcia leczenia chorego”. W modelu uwzględniono 5 stanów: I linia leczenia, brak odpowiedzi, odpowiedź 24, nawrót, odpowiedź 24 po nawrocie. Model wykonano w programie MS Excel 2010.

Długość cyklu określono na 2 tygodnie.



Rysunek 1. Schemat modelu ekonomicznego.

W modelu stanem początkowym jest stan „I linia leczenia”, w którym chory otrzymuje terapię ADA skojarzoną z MTX w ramieniu ADA+csDMARDs oraz leczenie z wykorzystaniem MTX lub SSZ w ramieniu csDMARDs. „Chory może pozostać w stanie „I linia leczenia” do momentu stwierdzenia braku adekwatnej odpowiedzi na leczenie (w przypadku ramienia ADA+csDMARDs trafia wówczas do stanu „Brak odpowiedzi” zgodnie z kryteriami ACR braku odpowiedzi na leczenie opisanymi we wnioskowanym programie lekowym) bądź po przekroczeniu dozwolonej długości aktywnego leczenia w I linii leczenia (w przypadku ramienia ADA+csDMARDs trafia wówczas do stanu „Odpowiedź 24” zgodnie z kryteriami ACR odpowiedzi na leczenie opisanymi we wnioskowanym programie lekowym). W przypadku ramienia csDMARDs chory pozostaje faktycznie w stanie „I linia leczenia” do końca horyzontu czasowego analizy, bowiem w przypadku terapii z wykorzystaniem komparatora nie obowiązują zapisy wnioskowanego programu lekowego, w związku z czym długość leczenia nie jest uzależniona od spełnienia kryteriów odpowiedzi ACR.” W stanie „Odpowiedź 24” chory otrzymuje leczenie z wykorzystaniem csDMARDs i pozostaje w nim do momentu nawrotu choroby, definiowanego jako brak utrzymywania się kryteriów poprawy ACR50 i przechodzi do stanu „Nawrót”. W stanie „Nawrót” chory otrzymuje leczenie z wykorzystaniem ADA+csDMARDs i pozostaje w nim do momentu stwierdzenia braku adekwatnej odpowiedzi na leczenie, kiedy to przechodzi do stanu „Brak odpowiedzi” lub „Odpowiedź 24 po nawrocie”. Zarówno stan „Brak odpowiedzi”, jak i „Odpowiedź 24 po nawrocie” są stanami pochłaniającymi (chory

nie ma możliwości przejścia z tego stanu do innego). W stanach tych chory otrzymuje leczenie z wykorzystaniem csDMARDs i pozostaje w nich do końca horyzontu czasowego analizy.

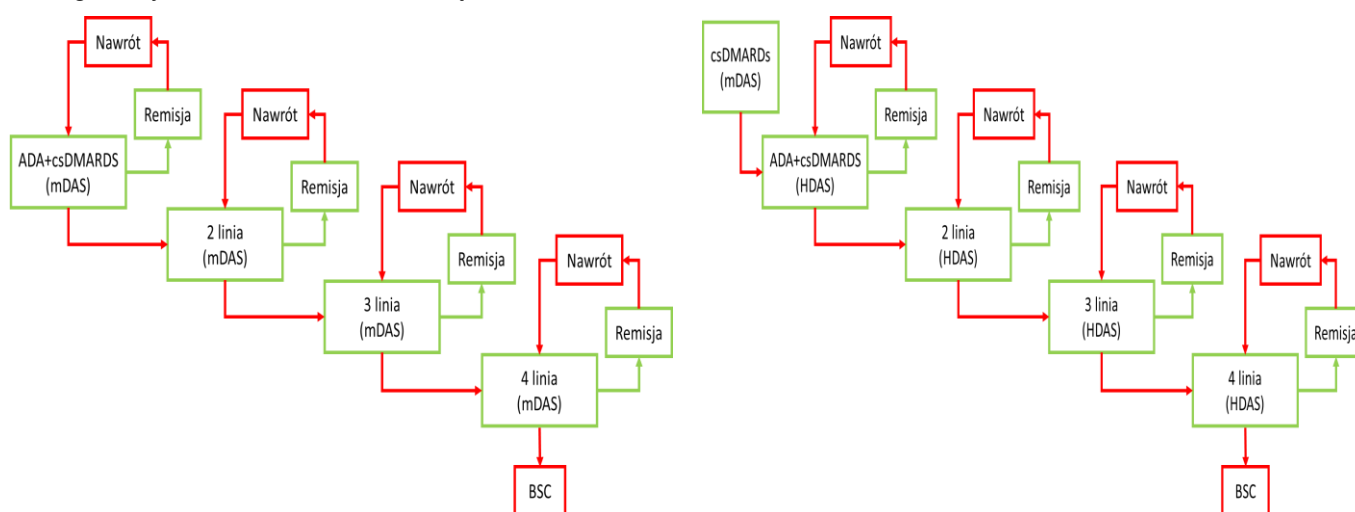
Reumatoidalne zapalenie stawów

Analizę przygotowano w celu określenia opłacalności stosowania w Polsce ADA (Humira) w leczeniu dorosłych chorych na reumatoidalne zapalenie stawów o umiarkowanej aktywności, u których nastąpiło niepowodzenie terapii co najmniej 2 csDMARDs/lekami immunosupresyjnymi (w tym MTX w postaci doustnej lub podskórnej), finansowanego w ramach wnioskowanego programu lekowego.

ADA skojarzony z csDMARDs porównano do csDMARDs. W ramach csDMARDs uwzględniono MTX, SSZ, chlorochinę, leflunomid. Wybrano analizę kosztów-użyteczności ze względu na wykazane różnice istotne statystycznie między porównywanymi technologiami w analizie klinicznej wnioskodawcy. Wykonano także analizę kosztów-konsekwencji. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej. Przyjęto dożywotni horyzont czasowy (30,5 lat).

Analizę ekonomiczną oparto na wykonanym od podstaw modelu drzewa decyzyjnego z elementami modelu Markowa. Model wykonano w programie MS Excel.

Długość cyklu określono na 3 miesiące.



Rysunek 2. Schemat modelu ekonomicznego odpowiednio w ramieniu ADA i csDMARDs.

W ramieniu csDMARDs chory z umiarkowaną aktywnością choroby (mDAS) kontynuuje leczenie z zastosowaniem csDMARDs do czasu stwierdzenia ciężkiej aktywności choroby (HDAS), definiowanej jako wynik DAS28 >5,1. Wówczas pacjent przechodzi na leczenie biologiczne do obecnie obowiązującego programu lekowego B.33. i kontynuuje leczenie zgodnie z zapisami programu. „Pacjent może stosować substancję aktywną w ramach programu lekowego przez maksymalnie 18 miesięcy. W przypadku wystąpienia nawrotu w trakcie remisji chory ponownie kwalifikuje się do programu lekowego do leczenia lekiem, który stosował ostatnio.” W ramach programu lekowego pacjent może otrzymać 4 (z powodu nieskuteczności leków) lub 5 linii leczenia (1 ze zmian spowodowana działaniami niepożądanymi/nietolerancją). „W analizie podstawowej uwzględniono konserwatywnie, że pacjent otrzymuje kolejno 2 leki z grupy inhibitorów TNF α ” (ADA, a potem certolizumab), „następnie tocilizumab i ostatecznie rytuksymab. Po stwierdzeniu nieskuteczności 4 leków biologicznych w ramach programu lekowego chory będzie stosować wyłącznie BSC.”

W ramieniu ADA + csDMARDs chory z mDAS rozpoczyna leczenie od ocenianej technologii w ramach proponowanego programu lekowego. „W przypadku braku odpowiedzi na leczenie w ciągu stosowania adalimumabu oceniany jest stopień aktywności choroby, a następnie podejmowana decyzja o dalszym leczeniu.” Zgodnie z projektem programu lekowego w przypadku chorych z mDAS, wykluczenie następuje w przypadku utrzymywania się DAS28 >3,2 (tzn. mDAS lub HDAS) po 3 miesiącach terapii. „W przypadku stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie chory zakwalifikuje się do zmiany leku w ramach programu lekowego na 2 linię leczenia biologicznego, bez konieczności spełnienia kryterium kwalifikacji odnoszących się do stopnia aktywności choroby.” W efekcie na drugą i kolejne linie zakwalifikują się pacjenci z umiarkowaną lub wysoką postacią choroby (na schemacie oznaczono jako mDAS). „Dalsza ścieżka leczenia chorego przebiega analogicznie do ramienia komparatora.”

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Młodzięcze idiopatyczne zapalenie stawów

Skuteczność kliniczna

Z powodu braku właściwych danych w badaniu SYCAMORE skuteczność dla obu podgrup pacjentów określono na podstawie badania Burgos-Vargas 2015.

„Wyniki ACR 30 i ACR 50 uzyskane dla terapii ADA+csDMARDs oraz PLC+csDMARDs w 12. tygodniu uśredniono i te uśrednione wartości przypisano ostatecznie obu interwencjom, a oceny ACR 30 i ACR 50 uzyskane dla ADA+csDMARDs po 12. tygodniu leczenia przyjęto jako oszacowania wyników odpowiedzi na terapię PLC+csDMARDs.” Zróżnicowane wyniki ACR70 i ACR90 w 12. tygodniu przyporządkowano odpowiednio porównywanym terapiom. Natomiast wyniki te po 12 tygodniu terapii PLC+csDMARDs oraz brakujące dane z niektórych okresów obserwacji dla ADA+csDMARDs modelowano przyjmując pewne założenia. „Oceny ACR 70 i ACR 90 dla 24., 108. i 156. tygodnia terapii ADA+csDMARDs oszacowano, wykorzystując proporcje wyników ACR 90 względem ACR 70, które można wyznaczyć na podstawie wartości uzyskanych dla 12. i 52. tygodnia leczenia ADA+csDMARDs”. W „analizie podstawowej przyjęto dla terapii PLC+csDMARDs wariant uśredniony ocen ACR 70 oraz ACR 90 po 12. tygodniu leczenia. Wariant ten zakłada uśrednienie wartości ACR 70 i ACR 90 oszacowanych dla terapii ADA+csDMARDs po 12. tygodniu leczenia oraz tych samych wartości ACR 70 i ACR 90 oszacowanych dla terapii ADA+csDMARDs po 12. tygodniu leczenia skorygowanych o współczynnik będący proporcją wyników ACR 70 (i ACR 90) uzyskanych w 12. tygodniu leczenia w przypadku obu porównywanych technologii.” „Oszacowania wyników ACR na wszystkich etapach analizy wykonano przy założeniu, że odsetek chorych doświadczających danego stopnia poprawy w skali ACR nie może być niższy od odsetka chorych doświadczających wyższego stopnia poprawy w skali ACR i nie może przekraczać 100%.” Odsetki chorych uzyskujących odpowiedź ACR oszacowano z wykorzystaniem równań regresji liniowej.

Z publikacji Baszis 2011 zaczerpnięto dane dotyczące czasu utrzymania się nieaktywnego stadium choroby (do wystąpienia zaostrzenia) po zaprzestaniu leczenia inhibitorami TNF- α . „Na podstawie oszacowań parametrów funkcji najlepiej dopasowanej do danych empirycznych obliczono skumulowany odsetek nawrotów w dniach, w których wykonywane będą monitorowania chorych po trafieniu do stanu „Odpowiedź 24” (założono, że będą one wykonywane z tą samą częstotliwością co w ramieniu komparatora, tj. co 3 miesiące).”

Uwzględnione koszty

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- koszty leków,
- koszty podania leków,
- koszty kwalifikacji do leczenia w programie lekowym,
- koszty monitorowania,
- koszty leczenia działań niepożądanych (tylko w populacji nMIZS).

Wycenę zasobów opieki zdrowotnej przeprowadzono na podstawie zarządzeń Prezesa NFZ, obwieszczenia MZ (21.12.2017 r.) oraz komunikatu DGL (I-IX.2017 r.). Masę i powierzchnię ciała w zależności od wieku wyznaczono na podstawie publikacji Odgen 2004, Burgos-Vargas 2015 i Ramanan 2017 oraz Žuber 2011. Założono, że 100% pacjentów będzie przyjmowało MTX podskórnie. Przyjęto, że ADA będzie podawany w ambulatorium, a MTX – samodzielnie przez pacjenta. Założono, że koszt kwalifikacji do programu lekowego będzie równy kwalifikacji i weryfikacji leczenia biologicznego w chorobach reumatycznych, a koszt monitorowania – diagnostyce w programie leczenia RZS i MIZS o przebiegu agresywnym. W koszcie monitorowania podczas stosowania csDMARDs uwzględniono świadczenie specjalistyczne 2-go typu, z taką samą częstotliwością, co w przypadku ADA. W koszcie zdarzeń niepożądanych wzięto pod uwagę średnią wartość hospitalizacji dla 3 JGP (S60 - Choroby zakaźne nie wirusowe, S57 - Inne choroby wirusowe oraz D48 - Zapalenie płuc bez pw.).

Użyteczności stanów zdrowia

Użyteczności oszacowano na podstawie publikacji Riemsma 2011, w której wartości kwestionariusza CHAQ zmapowano na EQ-5D. Założono, że na jakość życia chorego wpływa jedynie stopień odpowiedzi na leczenie, wyrażony wartością parametru ACR.

Dyskontowanie

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT w analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych.

Reumatoidalne zapalenie stawów

Skuteczność kliniczna

„Aktywność choroby modelowano na podstawie wyniku w skali DAS 28”. Wartość oczekiwaną wyniku DAS 28 obliczono jako sumę początkowego DAS 28 (zależnego od linii leczenia) oraz efektu zdrowotnego terapii.

Początkową wartość DAS 28 dla każdej linii leczenia oszacowano na podstawie programu lekowego (w stanach csDMARDs i ADA mDAS) oraz badań klinicznych: Chatzidionysiou 2013, Kekow 2012, Schiff 2014, Ogata 2017, Torrente-Segarra 2015 oraz Finckh 2007 (w stanie ADA+scDMARDs hDAS). „Przyjęto konserwatywnie, że wskaźnik DAS 28 będzie wzrastać z każdą kolejną linią” i będzie zależał od skuteczności technologii stosowanej w poprzedniej linii. Założono, że początkowy DAS 28 po niepowodzeniu wszystkich linii leczenia w programie lekowym odpowiada wysokiej aktywności choroby i będzie jednakowy dla obu ramion.

Efekty zdrowotne (m.in. wielkość oczekiwanej zmiany DAS 28) przyjęto na podstawie badania Kennedy 2014. Założono, że efekt zdrowotny ADA + csDMARDs (HDAS) będzie taki sam jak ADA + csDMARDs (mDAS). Efekty zdrowotne pozostałych technologii medycznych: etanerceptu, infliksymabu, golimumabu, certolizumabu, tocilizumabu, rituksymabu oszacowano na podstawie publikacji: Chatzidionysiou 2013, Gomez-Reino 2012, Kekow 2012, Isozaki 2016, Jeffery 2017, Mourao 2017, Provan 2015, Schiff 2014, Ogata 2017, Torrente-Segarra 2015 oraz Finckh 2007.

Długość leczenia lekami biologicznymi określono w oparciu o zapisy programu lekowego. Przyjęto, że pacjenci stosujący csDMARDs będą kontynuować leczenie do momentu spełnienia przez nich kryteriów kwalifikacji do programu lekowego, tzn. do wystąpienia wysokiej aktywności choroby. „Aktywność choroby u pacjentów stosujących csDMARDs w długim okresie zamodelowano stosując zagnieżdżony model Markova („mini-model”), z cyklem równym 1 rok oraz prawdopodobieństwami średnimi przejścia z badania Kiely 2011”. Czas pozostawania w remisji lub niskiej aktywności choroby (czyli czas do nawrotu) modelowano na podstawie danych z badania Brocq 2009 w oparciu o rozkład log-normalny.

Prawdopodobieństwo zgonu określono na podstawie danych GUS z 2015 r. (tablice trwania życia) oraz ogólnopolskiego programu profilaktyki dotyczącego RZS na lata 2016-2020.

Uwzględnione koszty

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- koszty leków,
- koszty podania leków,
- koszty kwalifikacji do leczenia w programie lekowym,
- koszty monitorowania.

Wycenę zasobów opieki zdrowotnej przeprowadzono na podstawie zarządzeń Prezesa NFZ, obwieszczenia MZ (21.12.2017 r.) oraz komunikatu DGL (I-IX.2017 r.). Dawkowanie określono zgodnie z ChPL właściwych substancji czynnych (pierwszy i kolejny cykl) lub badania Santos-Moreno 2014 (po remisji). Masę ciała pacjenta określono na podstawie publikacji Odgen 2004. Przyjęto, że ADA będzie podawany w ambulatorium, a csDMARDs – samodzielnie przez pacjenta. Założono, że koszt kwalifikacji do programu lekowego będzie równy kwalifikacji i weryfikacji leczenia biologicznego w chorobach reumatycznych, a koszt monitorowania – diagnostyce w programie leczenia RZS i MIZS o przebiegu agresywnym. Koszt monitorowania podczas stosowania csDMARDs obliczono na podstawie wyceny świadczenia specjalistycznego 2-go typu oraz publikacji Głuszko 2012 (częstość wizyt kontrolnych). Założono, że koszt BSC jest równy przeciętnemu kosztowi stosowania i monitorowania csDMARDs w 2. i kolejnych liniach leczenia.

Użyteczności stanów zdrowia

W analizie podstawowej użyteczności oszacowano na podstawie publikacji Kim 2016 (model torbitowy), w której obliczono parametry modelu regresji liniowej EQ-5D w zależności od DAS28. W „związku z faktem, że w publikacji Kim 2016 korzystano z DAS 28-CRP zastosowano korektę jakości życia ze względu na sposób pomiaru DAS 28”.

Dyskontowanie

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT w analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów

Tabela 32. Wyniki analizy podstawowej z RSS / bez RSS

Parametr	ERA		nMIZS	
	ADA+MTX	MTX	ADA+MTX	MTX/SSZ
Perspektywa NFZ				
Koszt leczenia [zł]	██████ / 91 716	20 471	██████ / 92 424	26 664
Koszt inkrementalny [zł]	██████ / 71 245		██████ / 65 760	
Efekt [QALY]	5,57	5,08	6,88	6,20
Efekt inkrementalny [QALY]	0,48		0,68	
ICUR [zł/QALY]	██████ / 148 018		██████ / 96 977	
Perspektywa wspólna				
Koszt leczenia [zł]	██████ / 92 090	20 839	██████ / 92 823	27 063
Koszt inkrementalny [zł]	██████ / 71 251		██████ / 65 760	
Efekt [QALY]	5,57	5,08	6,88	6,20
Efekt inkrementalny [QALY]	0,48		0,68	
ICUR [zł/QALY]	██████ / 148 030		██████ / 96 977	

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie ocenianej interwencji w miejsce komparatorów jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania ADA+MTX vs MTX w podgrupie ERA wyniósł: ████████ (bez RSS: 148,02 tys. zł/QALY) z perspektywy płatnika publicznego oraz ████████ (bez RSS: 148,03 tys. zł/QALY) z perspektywy wspólnej. Natomiast uwzględnienie dawkowania zgodnego z programem lekowym skutkuje zwiększeniem ICUR do ████████ (bez RSS: 160,36 tys. zł/QALY) z perspektywy NFZ i ████████ (bez RSS: 160,37 tys. zł/QALY) z perspektywy wspólnej (wariant testowany w analizie wrażliwości). Obliczony ICUR dla porównania ADA+MTX vs MTX i SSZ w podgrupie nMIZS wyniósł: ████████ (bez RSS: 96,98 tys. zł/QALY) z perspektywy płatnika publicznego oraz perspektywy wspólnej. Wartości te znajdują się poniżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji⁵, czyli wnioskowana technologia w porównaniu do komparatorów jest opłacalna. Wyjątkiem są wyniki dla subpopulacji ERA bez uwzględnienia RSS, które wskazują, że oceniana technologia jest nieopłacalna.

Reumatoidalne zapalenie stawów

Tabela 33. Wyniki analizy podstawowej z RSS / bez RSS

Parametr	ADA+csDMARDs	csDMARDs	ADA+csDMARDs	csDMARDs
Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna		
Koszt leczenia [zł]	██████ / 236 998	██████ / 68 875*	██████ / 237 370	██████ / 69 284*
Koszt inkrementalny [zł]	██████ / 168 123		██████ / 168 086	
Efekt [QALY]	8,09	6,86	8,09	6,86
Efekt inkrementalny [QALY]	1,22		1,22	
ICUR [zł/QALY]	██████ / 137 285		██████ / 137 255	

⁵ 134 514 zł/QALY.

* koszty komparatora różnią się w przypadku uwzględnienia/nieuwzględnienia RSS dla ADA, ponieważ uwzględniono w nich ADA stosowany w ciężkim RZS w ramach programu lekowego, dla którego założono, że zostanie objęty takim samym RSS co ADA we wnioskowanym wskazaniu (w umiarkowanym RZS).

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie ocenianej interwencji w miejsce komparatora jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania ADA+scDMARDs vs scDMARDs wyniósł: [redacted] (bez RSS: 137,29 tys. zł/QALY) z perspektywy płatnika publicznego oraz [redacted] (bez RSS: 137,25 tys. zł/QALY) z perspektywy wspólnej. W sytuacji uwzględnienia RSS wartości te znajdują się poniżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji, czyli wnioskowana technologia w porównaniu do komparatora jest opłacalna. Natomiast w przypadku nieuwzględnienia RSS oceniana technologia jest nieopłacalna.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej wnioskodawcy wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY, jest równy wysokości progu⁶, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy o refundacji, wynosi:

- 3 453 zł z perspektywy płatnika publicznego i wspólnej w podgrupie ERA,
- 5 525 zł z perspektywy płatnika publicznego i wspólnej w podgrupie nMIZS.

Cena progowa produktu Humira jest [redacted] od wnioskowanej ceny zbytu netto w subpopulacji ERA oraz [redacted] – w subpopulacji nMIZS. Ceny progowe dla parametrów testowanych w analizie wrażliwości przedstawiono w roz. 12 AE wnioskodawcy.

W opinii analityków Agencji nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji. AKL wnioskodawcy zawiera RCT dowodzące wyższości produktu Humira nad placebo, w obu ramionach istniała możliwość otrzymywania NLPZ, csDMARDs (SSZ i MTX) oraz kortykosteroidów (badanie Burgos-Vargas 2015) lub MTX (badanie Ramanan 2017). Aktualnie zarówno MTX, jak i SSZ są refundowane w szerszym wskazaniu niż wnioskowane.

Reumatoidalne zapalenie stawów

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej wnioskodawcy wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy o refundacji, wynosi:

- [redacted] (bez RSS: 3 763 zł) z perspektywy płatnika publicznego oraz [redacted] (bez RSS: 3 764 zł) z perspektywy wspólnej przy założeniu stałych kosztów w ramieniu komparatora (aktualna cena ADA refundowanego w populacji z ciężkim RZS nie zależy od proponowanej ceny ADA w populacji z umiarkowanym RZS),
- [redacted] z perspektywy płatnika publicznego oraz [redacted] z perspektywy wspólnej z RSS i bez RSS, przy założeniu zmiennych kosztów w ramieniu komparatora (aktualna cena ADA refundowanego w populacji z ciężkim RZS zależy od proponowanej ceny ADA w populacji z umiarkowanym RZS).

Ceny progowe produktu Humira są niższe od wnioskowanej ceny zbytu netto. Ceny progowe dla parametrów testowanych w analizie wrażliwości przedstawiono w roz. 12 AE wnioskodawcy.

W opinii analityków Agencji nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji. AKL wnioskodawcy zawiera RCT dowodzące wyższości produktu Humira nad placebo, w obu ramionach istniała możliwość otrzymywania csDMARDs (badanie ALTARA, STAR). Aktualnie csDMARDs, uwzględnione w analizie wnioskodawcy, są refundowane w szerszym wskazaniu niż wnioskowane.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości testowano następujące parametry i założenia w podgrupie ERA i nMIZS (chyba, że poniżej wskazano inaczej):

- stopy dyskontowe (0% dla kosztów i wyników zdrowotnych),

⁶ 134 514 zł/QALY.

⁷ W badaniu tym wykazano przewagę ADA nad komparatorem w punktach końcowych związanych z zapaleniem naczyń (m.in. w pierwszorzędownym punkcie końcowym).

- horyzont czasowy (52 lub 261 cykle),
- częstość monitorowania w ramieniu komparatora (co 6 miesięcy),
- odsetek chłopców (31% lub 35%),
- dawkę MTX (10 lub 20 mg/m² - wlew),
- maksymalną tygodniową dawkę MTX (25 mg – wlew),
- odsetek chorych przyjmujących MTX podskórnice (50%),
- wastage dla ADA,
- średnią masę ciała bez korekty z publikacji Żuber 2011,
- średni koszt NFZ za mg MTX w ampułkach (2,56 lub 2,94 zł) lub tabletkach (0,03 zł),
- średni koszt wspólny za mg MTX w ampułkach (2,70 lub 3,27 zł) lub tabletkach (0,08 lub 0,09 zł),
- koszt podania ADA i MTX (wlew) w programie lekowym (540,80 lub 324,48 zł),
- sposób szacowania odsetków ACR w ramieniu interwencji (minimalny lub maksymalny),
- jakość życia (wg Roche q, Roche I, Boggs),
- modelowanie krzywej przeżycia wolnej od nawrotów dla ADA (log-logistyczny),
- brak nawrotów w ramieniu ADA,
- sposób szacowania ACR (wariant minimalny ACR w ramieniu MTX – wyniki nieróżniące dla ACR30 i ACR50, różniące dla ACR70 i ACR90 lub zróżnicowane ACR),
- dawkę SSZ (20 lub 50 mg/kg) tylko w podgrupie ERA,
- maksymalną dawkę dobową SSZ (3 000 mg) tylko w podgrupie ERA,
- odsetek chorych przyjmujących MTX w ramieniu komparatora / po leczeniu ADA w ramieniu ADA (50%) tylko w podgrupie ERA,
- średni koszt NFZ za mg SSZ w tabletkach (0,0009 lub 0,0011 zł) lub średni koszt wspólny za mg SSZ w tabletkach (0,0010 lub 0,0013 zł) tylko w podgrupie ERA,
- dawkowanie ADA (20 mg co 2. tydzień <30 mg i 40 mg co 2. tydzień ≥30 kg) tylko w podgrupie ERA.

W poniższej tabeli przedstawiono po trzy parametry, których testowanie powodowało najwyższe i najniższe zmiany w porównaniu z wynikami z analizy podstawowej. Pogrubioną czcionką zaznaczono warianty skrajne. Wyniki dla wszystkich testowanych parametrów przedstawiono w roz. 10 AE wnioskodawcy.

Tabela 34. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości z RSS / bez RSS

Testowany parametr	Wartość parametru	ICUR [zł/QALY]	Zmiana % vs analizą podstawową	ICUR [zł/QALY]	Zmiana % vs analizą podstawową	ICUR [zł/QALY]	Zmiana % vs analizą podstawową	ICUR [zł/QALY]	Zmiana % vs analiza podstawowa
		Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna		Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
Subpopulacja ERA					Subpopulacja nMIZS				
Analiza podstawowa		■ / 148 018	-	■ / 148 030	-	■ / 96 977	-	■ / 96 977	-
Horyzont czasowy	52 cykle	■ / 537 122	■ / +263	■ / 537 168	■ / +263	■ / 538 775	■ / +456	■ / 538 775	■ / +456
	261 cykle	■ / 182 559	■ / +23	■ / 182 573	■ / +23	■ / 167 955	■ / +73	■ / 167 955	■ / +73
Wastage dla ADA	tak	■ / 255 797	■ / +73	■ / 255 808	■ / +73	■ / 180 972	■ / +87	■ / 180 972	■ / +87
Koszt podania ADA i MTX w ramach programu	540,80 zł	■ / 195 479	■ / +32	■ / 195 491	■ / +32	■ / 130 716	■ / +35	■ / 130 716	■ / +35
	324,48 zł	■ / 171 749	■ / +16	■ / 171 760	■ / +16	■ / 113 847	■ / +17	■ / 113 847	■ / +17
Nawroty w ramieniu ADA	nie	■ / 62 503	■ / -58	■ / 62 509	■ / -58	■ / 44 459	■ / -54	■ / 44 459	■ / -54
Szacowanie ACR	Wariant minimalny dla ACR w ramieniu MTX	■ / 115 159	■ / -22	■ / 115 168	■ / -22	■ / 80 052	■ / -17	■ / 80 052	■ / -17
	Zróżnicowane ACR	■ / 94 154	■ / -36	■ / 94 161	■ / -36	■ / 65 641	■ / -32	■ / 65 641	■ / -32
Stopa dyskontowa	0%	■ / 132 323	■ / -11	■ / 132 333	■ / -11	■ / 79 100	■ / -18	■ / 79 100	■ / -18

W ramach analizy wrażliwości najniższy ICUR otrzymano podczas testowania założenia o braku nawrotów w ramieniu ADA, a najwyższy – w przypadku skrócenia horyzontu czasowego. W podgrupie ERA zakres ICUR wyniósł ■ (bez RSS od 62,5 do 537,1 tys. zł/QALY) z obu analizowanych perspektyw. W podgrupie nMIZS zakres ICUR wyniósł ■ (bez RSS od 44,5 do 538,8 tys. zł/QALY) z obu analizowanych perspektyw.

W podgrupie ERA zmiana wnioskowania w porównaniu z analizą podstawową miała miejsce podczas testowania: krótszego horyzontu czasowego, uwzględnienia wastage dla ADA i wyższych kosztów podawania ADA i MTX w ramach programu lekowego, w przypadku uwzględnienia RSS, z obu analizowanych perspektyw, kiedy to oceniana technologia stawała się nieopłacalna. Natomiast wnioskowana technologia stawała się opłacalna, przy nieuwzględnieniu RSS, z obu analizowanych perspektyw w sytuacji testowania: braku stóp dyskontowych, mniejszej częstości monitorowania w ramieniu komparatora, maksymalnego sposobu szacowania odsetków ACR w ramieniu interwencji, nieuwzględnienia nawrotów w ramieniu ADA oraz alternatywnych sposobów szacowania ACR.

W podgrupie nMIZS oceniana technologia stawała się nieopłacalna z obu analizowanych perspektyw, podczas testowania: najkrótszego horyzontu czasowego przy uwzględnieniu RSS oraz obu, krótszych horyzontów czasowych przy nieuwzględnieniu RSS oraz wastage dla ADA bez względu na zastosowanie RSS.

W wielokierunkowej analizie wrażliwości uwzględniono zmienność następujących parametrów: stopy dyskontowe, długość horyzontu czasowego, częstotliwość monitorowania w ramieniu komparatora, jakość życia. Przeprowadzono 1 000 symulacji metodą Monte Carlo. Za analizą wnioskodawcy poniżej przedstawiono wyniki tylko z perspektywy płatnika publicznego w wariancie z RSS.

Tabela 35. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości z RSS, z perspektywy NFZ

	ICUR [zł/QALY]	QALY	Koszt całkowity [zł]
Subpopulacja ERA			
Analiza podstawowa		0,48	
Analiza wrażliwości (min-max)		0,33 (0,09-0,58)	
Subpopulacja nMIZS			
Analiza podstawowa		0,68	
Analiza wrażliwości (min-max)		0,44 (0,10-0,82)	

Model ekonomiczny wnioskodawcy wskazał, że oceniana technologia była opłacalna w podgrupie ERA z [redacted] prawdopodobieństwem przy uwzględnieniu RSS oraz 0,6% przy nieuwzględnieniu RSS z perspektywy NFZ. Wnioskowana technologia lekowa była opłacalna w podgrupie nMIZS z [redacted] prawdopodobieństwem z RSS oraz 38% – bez RSS z perspektywy NFZ.

Reumatoidalne zapalenie stawów

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości testowano następujące parametry i założenia:

- stopy dyskontowe (0% dla kosztów i wyników zdrowotnych),
- wartości DAS 28 (3,21 lub 5,10),
- koszty leków w perspektywie NFZ wg obwieszczenia MZ,
- odsetek kobiet (67 lub 75%),
- 19 sekwencji leków biologicznych stosowanych w programie lekowym,
- efekt zdrowotny ADA+csDMARDs po 3 miesiącach (-1,75),
- efekt zdrowotny ETA+csDMARDs po 3 miesiącach (-0,33 lub -2,39),
- efekt zdrowotny TOC+csDMARDs po 3 miesiącach (-0,60 lub -3,60),
- efekt zdrowotny RTX+ csDMARDs po 3 miesiącach (-0,78 lub -2,40),
- efekt zdrowotny CER+ csDMARDs po 3 miesiącach (-0,40 lub -2,80),
- efekt zdrowotny csDMARDs po 3 miesiącach (-0,20 lub -2,88),
- czas do nawrotu (rozkład Weibulla lub wykładniczy),
- metody szacowania jakości życia (wg Salaffi 2011, Gaujouxviala 2011, Linde 2013),
- różnica między DAS28-ESR a DAS28 CRP (0 lub 0,62),
- koszt działań niepożądanych na kwartał (1 000 zł),
- koszt kwalifikacji do programu lekowego (0 lub 228 zł),
- horyzont czasowy (7 lub 200 cykle),
- początkowy DAS 28 w kolejnych liniach leczenia w programie lekowym (wysoki: 5,28 lub skrajny: 4,15 dla ADA+csDMARDs i 5,28 dla csDMARDs),
- DAS 28 w wysokiej aktywności choroby (5,1 lub 6,0),
- wiek początkowy (37 lub 63 lata),
- HR ryzyka zgonu (1,29 lub 1,43),
- dawkowanie TOC (podskórnice),
- dane GUS z 2016 r. dotyczące tablic trwania życia.

W poniższej tabeli przedstawiono po trzy parametry, których testowanie powodowało najwyższe i najniższe zmiany w porównaniu z wynikami analizy podstawowej. Pogrubioną czcionką zaznaczono warianty skrajne. Pod tabelą opisano wszystkie parametry, które powodowały zmianę wnioskowania w porównaniu z analizą podstawową. Wyniki dla wszystkich testowanych parametrów przedstawiono w roz. 10 AE wnioskodawcy.

Tabela 36. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości z RSS / bez RSS

Parametr	Wartość	ICUR [zł/QALY]	Zmiana % vs analiza podstawowa	ICUR [zł/QALY]	Zmiana % vs analiza podstawowa
		Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
Analiza podstawowa		[redacted] / 137 285	-	[redacted] / 137 255	-
metoda szacowania jakości życia	Salaffi 2011	[redacted] / 361 479	[redacted] / +117	[redacted] / 361 399	[redacted] / +117
	Gaujouxviala 2011	[redacted] / 372 312	[redacted] / +124	[redacted] / 372 230	[redacted] / +124
	Linde 2013	[redacted] / 301 392	[redacted] / +81	[redacted] / 301 325	[redacted] / +81
horyzont czasowy	7 cykli	[redacted] / 350 104	[redacted] / +106	[redacted] / 350 349	[redacted] / +106
efekty zdrowotne dla csDMARDs po 3 miesiącach	-0,20	[redacted] / 73 434	[redacted] / -59	[redacted] / 73 381	[redacted] / -59
	-2,88	[redacted] / 324 367	[redacted] / +98	[redacted] / 324 348	[redacted] / +98
początkowy DAS28 w kolejnych liniach leczenia w programie	skrajny	[redacted] / 115 169	[redacted] / -30	[redacted] / 115 118	[redacted] / -30
efekt zdrowotny CER+csDMARDs po 3 miesiącach	-2,80	[redacted] / 116 442	[redacted] / -30	[redacted] / 116 406	[redacted] / -31

W ramach analizy wrażliwości najniższy ICUR otrzymano podczas testowania założenia o najniższej efektywności csDMARDs, a najwyższy – w przypadku zastosowania alternatywnego sposobu szacowania jakości życia. Zakres ICUR wyniósł [redacted] (bez RSS od 73,43 do 372,31 tys. zł/QALY) z perspektywy płatnika publicznego oraz [redacted] (bez RSS od 73,38 do 372,23 tys. zł/QALY) z perspektywy wspólnej.

Zmiana wnioskowania w porównaniu z analizą podstawową, kiedy to oceniana technologia stawała się nieopłacalna, przy uwzględnieniu RSS, z obu analizowanych perspektyw następowała podczas testowania: alternatywnych metod szacowania jakości życia, krótszego horyzontu czasowego, większego efektu zdrowotnego csDMARDs, maksymalnej wartości początkowej DAS 28, alternatywnych rozkładów czasu do nawrotu (wykładniczy, Weibulla), mniejszego efektu zdrowotnego ADA+scDMARDs, wysokiego początkowego DAS28 w kolejnych liniach leczenia w programie, wyższego wieku początkowego pacjenta.

Natomiast wnioskowana technologia stawała się opłacalna, przy nieuwzględnieniu RSS, z obu analizowanych perspektyw w sytuacji testowania: mniejszego efektu zdrowotnego csDMARDs, skrajnego początkowego DAS28 w kolejnych liniach leczenia w programie, maksymalnego efektu zdrowotnego CER+csDMARDs, mniejszego wieku początkowego pacjenta, 12 sekwencji leczenia biologicznego⁸, większego DAS 28 w wysokiej aktywności choroby, zerowej stopy dyskontowej, maksymalnego efektu zdrowotnego TOC+csDMARDs i RTX+csDMARDs.

W wielokierunkowej analizie wrażliwości uwzględniono zmienność następujących parametrów: DAS28 w baseline, ścieżka leczenia (możliwość zmiany 2. i 3. leku biologicznego), wiek początkowy, efekt zdrowotny ADA+csDMARDs, ETA+csDMARDs, INF+csDMARDs, GOL+csDMARDs, TOC+csDMARDs, RTX+csDMARDs, CER+csDMARDs, csDMARDs po 3 miesiącach. Przeprowadzono 1 000 symulacji metodą Monte Carlo. Za analizą wnioskodawcy poniżej przedstawiono wyniki tylko z perspektywy płatnika publicznego w wariancie z RSS.

Tabela 37. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości z RSS, z perspektywy NFZ

Inkrementalne wartości	ICUR [zł/QALY]	QALY	Koszt całkowity [zł]
Analiza podstawowa	[redacted]	1,22	[redacted]
Analiza wrażliwości (min-max)	[redacted]	1,19 (0,22-2,64)	[redacted]

Model ekonomiczny wnioskodawcy wskazał, że oceniana technologia była opłacalna z [redacted] prawdopodobieństwem przy uwzględnieniu RSS oraz 39,96% przy nieuwzględnieniu RSS z perspektywy NFZ. Warto zauważyć, że wnioskodawca nie uwzględnił w tej analizie innych, niepewnych parametrów, takich jak jakość życia, które mogłyby w istotny sposób wpłynąć na wyniki.

⁸ ADA→ETA→INF→TOC→RTX, ADA→ETA→GOL→TOC→RTX, ADA→ETA→CER→TOC→RTX, ADA→INF→ETA→TOC→RTX, ADA→INF→GOL→TOC→RTX, ADA→INF→CER→TOC→RTX, ADA→GOL→ETA→TOC→RTX, ADA→GOL→INF→TOC→RTX, ADA→GOL→CER→TOC→RTX, ADA→CER→ETA→TOC→RTX, ADA→CER→INF→TOC→RTX, ADA→CER→GOL→TOC→RTX.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Młodzięcze idiopatyczne zapalenie stawów

Tabela 38. 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	Warto zauważyć, że skuteczność w obu wnioskowanych podgrupach pacjentów określono na podstawie badania Burgos-Vargas 2015. W badaniu tym uwzględniono pacjentów z ERA po niepowodzeniu co najmniej 1 csDMARDs w związku z czym podgrupa ta była szersza niż wnioskowana. Dla podgrupy nMIZS takie założenie stanowi ograniczenie analizy i powoduje niepewność uzyskanych wyników.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Warto jednak zaznaczyć, że w analizie podstawowej w subpopulacji ERA wykorzystano dawkowanie ADA zgodne z badaniem klinicznym. Dawkowanie zgodne z ChPL Humira, a tym samym zgodne z programem lekowym testowano w analizie wrażliwości (podejście konserwatywne dla wnioskowanej technologii). Dawkowanie ADA dla populacji z nMIZS zaczerpnięto z badania klinicznego, bo w ChPL Humira brak jest stosownych informacji dla ocenianej podgrupy pacjentów.
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	-
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
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	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Przyjęty horyzont czasowy jest wystarczający do porównania różnic między analizowanymi technologiami. Warto jednak zaznaczyć, że w związku z brakiem danych specyficznych oraz długoterminowych, konieczne było modelowanie i przyjęcie pewnych założeń, co wiąże się z niepewnością uzyskanych wyników w przyjętym horyzoncie czasowym.
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	-
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Jedno- i wielokierunkową.

Reumatoidalne zapalenie stawów

Tabela 39. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Warto zauważyć, że skuteczność porównywanych technologii określono na podstawie badania ALTERA (Kennedy 2014). W badaniu uwzględniono szerszą populację pacjentów niż wnioskowana (także z ciężką aktywnością choroby oraz po niepowodzeniu ≥ 1 csDMARDs).
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Jako komparator wybrano poprawnie refundowane scDMARDs, przy czym w koszt metotreksatu wliczono produkt Trexan, tabl., 2,5 mg, który nie jest refundowany w RZS. Mimo to jego pominięcie ma minimalny wpływ na wyniki analizy (+0,002%).
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
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	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Przyjęto 30,5-letni horyzont czasowy, który pozwala na uwzględnienie różnic w efektach i kosztach porównywanych technologii. Warto jednak zaznaczyć, że w związku z brakiem danych specyficznych oraz długoterminowych, konieczne było modelowanie i przyjęcie pewnych założeń, co wiąże się z niepewnością uzyskanych wyników w przyjętym horyzoncie czasowym. Jego alternatywne długości testowano w analizie wrażliwości (patrz uwaga w roz. 5.3.1 niniejszej AWA).
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	-
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	?	W analizie wnioskodawcy przedstawiono mało wiarygodne uzasadnienie dla wyboru metody szacowania użyteczności oparte na przypuszczeniu autorów AE wnioskodawcy (bez wskazania żadnego źródła danych).
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Jedno- i wielokierunkową.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów

W AE wnioskodawcy poprawnie wybrano technikę analityczną (z powodu różnic w skuteczności lub bezpieczeństwie porównywanych terapii). Chociaż w AKL wnioskodawcy między porównywanymi technologiami lekowymi nie wykazano różnic znamiennej statystycznie pod względem jakości życia w podgrupie nMIZS oraz nie oceniono tego punktu końcowego w podgrupie pacjentów z ERA. Nie oceniano również przeżycia całkowitego w żadnej z analizowanych subpopulacji. Dostępne dane dotyczące skuteczności klinicznej w populacji ERA (z 12-156 tygodnia obserwacji) ekstrapolowano na 12- / 16-letni horyzont analizy, co wiąże się z niepewnością uzyskanych wyników. Tym bardziej, że uwzględnione badanie nie odzwierciedlało warunków określonych w programie lekowym, np. zakończenia leczenia ADA z powodu przekroczenia określonego czasu (24 miesiące). Skrócenie horyzontu czasowego do ok 2 lat powodowało największy wzrost ICUR w analizie wrażliwości i zmianę wnioskowania – oceniana technologia przestawała być opłacalna (patrz tab. 34 niniejszej AWA).

Warto zauważyć, że w badaniu klinicznym Ramanan 2017 wykazano różnice znamiennej statystycznie na korzyść ADA w porównaniu do komparatora tylko dla 1 punktu końcowego dotyczącego skuteczności (poprawa w częstości nasilenia objawów), analizowanego w AKL wnioskodawcy. W badaniu tym wykazano także różnice

znamiennie statystycznie na niekorzyść ocenianej interwencji w porównaniu z komparatorem względem bezpieczeństwa (głównie infekcje). W związku z faktem, że w badaniu tym nie podano wartości liczbowych dla punktów końcowych uwzględnionych w modelu, wykorzystano dane dotyczące skuteczności uzyskane dla populacji ERA. Biorąc pod uwagę powyższe oraz wyniki AKL przedstawione dla populacji z ERA (wykazano różnice istotne statystyczne w skuteczności oraz nie wykazano takich różnic w bezpieczeństwie), zastanawiające są efekty zdrowotne oszacowane w AE wnioskodawcy, które są wyższe w populacji z nMIZS niż ERA. Tym samym wyniki analizy dla nMIZS uznano za wysoce niepewne.

Przyjmowano także założenia, np. takiej samej skuteczności po drugim nawrocie jak po pierwszym nawrocie, co jest niepewne, ze względu na brak danych i stanowi ograniczenie analizy. Ponadto w modelu założono, że chory pozostaje w stanie „odpowiedź 24 po nawrocie” do końca horyzontu czasowego. Autorzy analizy uznali takie podejście za ograniczenie, „ze względu na brak danych o skuteczności dla kolejnych linii leczenia ADA, przewidywalny niewielki wpływ na wyniki analizy (coraz mniejszy odsetek chorych na kolejnych liniach leczenia ADA) oraz znaczne skomplikowanie modelu.”

Komparatory dla wnioskowanych subpopulacji wybrano za badaniami klinicznymi, tj. metotreksat i sulfasalazyna dla podgrupy ERA oraz metotreksat dla podgrupy nMIZS. Zgodnie z wnioskowanym wskazaniem do subpopulacji nMIZS kwalifikują się pacjenci od 2 r.ż. Natomiast w ChPL Ebetrexat, Metex, Methofill, Namaxir podano, że „nie zaleca się stosowania produktu leczniczego u dzieci w wieku poniżej 3 lat z uwagi na niewystarczającą liczbę danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego w tej populacji”. Do badania Ramanan 2017 włączano w prawdzie pacjentów od 2 r.ż., jednak ostatecznie średnia wieku pacjentów wyniosła 9 (\pm 4) lat. W związku z czym wydaje się, że dla tej podgrupy wiekowej powinno się wybrać inny komparator niż metotreksat.

W analizie wnioskodawcy założono, że pacjenci sami podają sobie metotreksat (zarówno w ramach, jak i poza programem). Natomiast w ChPL Metex, Methofill, Namaxir poinformowano, że „podawanie produktu leczniczego powinien rutynowo wykonywać personel medyczny. Jeśli dopuszczalne w danej sytuacji klinicznej, lekarz prowadzący leczenie w określonych przypadkach może zlecić samodzielne podskórne podawanie produktu leczniczego przez pacjenta.” Tym samym oprócz przyjętego przez wnioskodawcę założenia, powinno się rozważyć także inne, uwzględniające koszt podania metotreksatu.

W analizie poinformowano, że w subpopulacji ERA dawkowanie ADA przyjęto na podstawie ChPL Humira i badania Burgos-Vargas 2015 (24 mg/m²). W badaniu tym pacjentom podawano 24 mg/m² pc. do 40 mg ADA co drugi tydzień, nie podano jednak informacji od czego zależała wielkość dawki. Zgodnie z ChPL Humira pacjenci z ERA powinni przyjmować dawkę ADA w zależności od masy ciała, tj.: 20 mg co drugi tydzień, gdy masa ciała pacjenta zawiera się między 15 a <30 kg oraz 40 mg co drugi tydzień, gdy masa ciała \geq 30 kg. Tym samym podejście wnioskodawcy nie było konserwatywne dla wnioskowanej technologii. Niniejszy parametr testowano jednak w analizie wrażliwości i powodował on wzrost współczynnika ICUR o ok 8% (bez zmian wnioskowania) (wyniki podano w roz. 5.2.1. niniejszej AWA).

W ChPL Humira podano, że „po odpowiednim przeszkoleniu zapoznającym z techniką wstrzykiwania, pacjenci mogą sami wstrzykiwać sobie produkt Humira, jeśli lekarz uzna to za wskazane i w razie potrzeby zleci wizytę kontrolną.” Warto mieć na uwadze, że w sytuacji podawania produktu Humira w warunkach domowych, NFZ płaci za wydane leki, a nie za faktycznie zużyte mg substancji czynnej. Eksperci kliniczni, ankietowani przez Agencję wskazali, że ok 30-60% pacjentów z MIZS może otrzymywać ADA w warunkach domowych. Tym samym koszty ADA ponoszone przez płatnika publicznego wzrosną.

W analizie dla nMIZS przyjęto, że koszt leczenia zakażeń zamyka się w jednym cyklu, tzn. koszt jest jednorazowy w przypadku wystąpienia u chorego konkretnego działania niepożądanego z grupy zakażeń, w późniejszym etapie stosowana może być profilaktyka, której koszt został pominięty z uwagi na nieznaczną wartość.

Reumatoidalne zapalenie stawów

W AE wnioskodawcy wydaje się, że poprawnie wybrano techniki analityczne, z powodu różnic w skuteczności jakości życia i bezpieczeństwie porównywanych terapii; nie oceniano przeżycia całkowitego. Dostępne dane dotyczące skuteczności klinicznej (z 12 tygodniowego okresu obserwacji) ekstrapolowano na 30,5-letni horyzont analizy, co wiąże się z niepewnością uzyskanych wyników. Tym bardziej, że uwzględnione badanie nie odzwierciedlało warunków określonych w programie lekowym, np. zakończenia leczenia ADA z powodu przekroczenia określonego czasu (18 miesięcy). Skrócenie horyzontu czasowego do ok 18 miesięcy powodowało jeden z największych wzrostów ICUR w analizie wrażliwości i zmianę wnioskowania – oceniana technologia przestawała być opłacalna (patrz tab. 35 niniejszej AWA).

„W analizie przyjęto, że skuteczność terapii nie ulega zmianie po wystąpieniu nawrotu choroby.” Nie przedstawiono jednak żadnego źródła danych dla takiego założenia.

W analizie wnioskodawcy uwzględniono 4 z 19 przedstawionych metod oszacowania użyteczności stanów zdrowia. Jedną z nich zastosowano w analizie podstawowej, ponieważ miała najniższe nachylenie (współczynnik

kierunkowy) EQ-5D względem DAS28 spośród najczęstszych 10 metod, które jak podano w AE wnioskodawcy można przypuszczać, że charakteryzują się „największym prawdopodobieństwem odwzorowania prawdziwej zależności pomiędzy EQ-5D i DAS 28”. W AE wnioskodawcy nie podano źródła danych w oparciu, o które wysnuto takie przypuszczenie. Dodatkowo podano, że metoda ta „wykorzystuje regresję do oceny zależności pomiędzy EQ-5D i DAS 28 przeprowadzoną na danych jednostkowych w związku z czym jest lepszej jakości niż inne metody”. Jak wskazano w samej publikacji Kim 2016 modele mapowania mogą być stosowane do wyznaczenia użyteczności w sytuacji braku dostępności generycznych pomiarów, np. z kwestionariusza EQ-5D, a takowe odnaleziono w wyniku przeprowadzonego wyszukiwania. W analizie wrażliwości wnioskodawcy przetestowano 3 inne metody o najniższym współczynniku kierunkowym z pozostałych kategorii (wydzielonych w zależności od rodzaju danych wykorzystanych do oceny zależności między EQ-5D a DAS28). Natomiast nie przetestowano pozostałych 15 metod, przedstawionych w AE wnioskodawcy. Biorąc pod uwagę niepewność tego parametru analitycy Agencji uważają, że powinno się przetestować także pozostałe metody. Obliczenia własne Agencji wskazały, że jedynie 2 z 15 przedstawionych metod powodowało, że oceniana technologia lekowa stała się opłacalna względem komparatora (tak samo jak w analizie podstawowej wnioskodawcy), natomiast pozostałe powodowały, że była ona nieopłacalna (tak samo jak w analizie wrażliwości wnioskodawcy). Wyliczenia te wskazują na niepewność zastosowanego parametru, co stanowi ograniczenie wyników i wniosków z analizy (patrz tab. 40 niniejszej AWA).

W zagranicznych analizach ekonomicznych uzależniono prawdopodobieństwo zgonu m.in. od jakości życia. W modelu wnioskodawcy nie zastosowano takiego podejścia. Wykorzystano jedynie średni HR dla pacjentów z umiarkowaną aktywnością choroby, ale już nie dla ciężkiej aktywności choroby, w której umieralność jest 1,8-krotnie większa niż w umiarkowanej aktywności choroby. Dodatkowo w analizie wnioskodawcy nie przetestowano dolnych i górnych wartości przedziałów ufności dla ryzyka zgonu wskazanego w publikacji źródłowej. Mimo to, zastosowanie tylko górnych wartości przedziałów ufności (2,015) powodowało zmianę wnioskowania w porównaniu z analizą podstawową, jedynie przy niezastosowaniu RSS.

W zagranicznych analizach ekonomicznych (Bansback 2005, Jansen 2017) uwzględniano koszty działań niepożądanych (w tym ciężkich infekcji), które były wyższe po stronie ADA+csDMARDs niż csDMARDs. W analizie podstawowej wnioskodawca nie uwzględnił kosztów działań niepożądanych, gdyż uznał je za koszty nieróżniące. Natomiast uwzględnienie ich w analizie wrażliwości (wartość przyjęta arbitralnie) nie powodowało zmiany wnioskowania w porównaniu z analizą podstawową, przy uwzględnieniu RSS (zmiana wnioskowania miała miejsce przy nieuwzględnieniu RSS).

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy konserwatywnie przyjęto, że podanie ADA będzie odbywać się w ambulatorium. Ekspert kliniczny, ankietowany przez Agencję, wskazał że w ocenianym wskazaniu 60% pacjentów będzie przyjmowało ADA w ambulatorium, a pozostali – w warunkach domowych. Przetestowanie takiego założenia powodowało minimalne zmniejszenie ICUR ([redacted] (bez RSS: 1,5%) w porównaniu z analizą podstawową) i nie wpływało na zmianę wnioskowania z analizy.

W wielokierunkowej analizie wrażliwości wnioskodawcy nie uwzględniono zmienności istotnych parametrów, np. jakość życia, co mogłoby znacznie wpłynąć na uzyskane wyniki.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów

„Model ekonomiczny zbudowano biorąc pod uwagę wyniki skuteczności dostępne dla populacji ERA w badaniu Burgos-Vargas 2015, co stanowi ograniczenie modelowania dla subpopulacji nMIZS.” Brakujące dane z badania Burgos-Vargas 2015 modelowano, np. wartości ACR90 w 24, 108 i 156 tygodniu leczenia.

Brak jest badań długoterminowych porównujących ocenianą technologię lekową z komparatorem.

„Kryteria kliniczne nieaktywnej choroby według Wallace'a na podstawie których zdefiniowano nieaktywną postać choroby w publikacji Baszis 2011, nie są równoważne kryteriom odpowiedzi ACR 50. Wykorzystanie tych danych stanowi zatem ograniczenie niniejszej analizy, jednak twórcy modelu uznali, że przy braku odpowiednich danych pozwalających oszacować równanie krzywej czasu do wystąpienia nawrotu choroby zgodnej z kryteriami ACR 50, publikacja Baszis 2011 zawiera najlepsze dostępne dane pozwalające zbliżyć się do najbardziej wiarygodnego wyniku końcowego analizy.”

Reumatoidalne zapalenie stawów

W modelu wykorzystano dane dotyczące skuteczności uzyskane wśród szerszej populacji pacjentów (umiarkowana-ciężka aktywność RZS, po niepowodzeniu ≥ 1 csDMARDs) niż wnioskowana (umiarkowana aktywność RZS, po niepowodzeniu ≥ 2 csDMARDs). Jak wskazują długoterminowe obserwacje (np. Burmester 2012) skuteczność ADA jest wyższa w podgrupie pacjentów z ciężkim niż umiarkowanym RZS (średnia % zmiana

DAS 28 i HAQ-DI). Tym samym podejście zastosowane w analizie wnioskodawcy nie było konserwatywne dla wnioskowanej technologii. Niższą skuteczność ADA+csDMARDs testowano w analizie wrażliwości i powodowała ona zmianę wnioskowania z analizy (technologia stawała się nieopłacalna bez względu na RSS czy perspektywę). Brak jest badań długoterminowych porównujących ocenianą technologię lekową z komparatorem.

Czas do nawrotu modelowano na podstawie słabej jakości danych z badania Brocq 2009 (21 pacjentów w remisji, niepełne wyniki, heterogeniczna populacja). W analizie podstawowej dane ekstrapolowano przy pomocy rozkładu log-normalnego, ze względu na „najmniejszy błąd dopasowania do danych”. Mimo to biorąc pod uwagę niepewność tego parametru testowano go w analizie wrażliwości, a zastosowanie alternatywnych rozkładów powodowało zmianę wnioskowania z analizy podstawowej (tj. technologia stawała się nieopłacalna).

W AE wnioskodawcy w tab. 7 i 49 zauważono drobne błędy ekstrakcji z badań. Jednak do modelu wprowadzono poprawne dane, w związku z czym te nieprawidłowości nie miały wpływu na wyniki.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów

W analizie wnioskodawcy poinformowano o przeprowadzeniu walidacji wewnętrznej, konwergencji i zewnętrznej. Walidacja wewnętrzna polegała na sprawdzeniu czy użycie wartości zerowych lub skrajnych niektórych parametrów powoduje oczekiwane zmiany wyników. Z niniejszej walidacji przedstawiono wyniki w wariancie z RSS dla perspektywy NFZ. „Sprawdzono także, czy w każdym kolejnym cyklu odsetki chorych znajdujących się w rozpatrywanych w modelu stanach sumują się do wartości zgodnych z założeniami modelu.”

W ramach walidacji konwergencji odnaleziono dwie publikacje ekonomiczne (Ungar 2011, Shepherd 2016), których wyniki trudno było porównać z wynikami analizy ekonomicznej, ponieważ dotyczyły szerszej populacji pacjentów niż wnioskowana. Zauważono także różnice w metodyce między tymi publikacjami.

Podczas weryfikacji zewnętrznej porównano trend odpowiedzi ACR<30 i ACR90 w okresie 24 miesięcy z polskiego rejestru chorych Żuber 2011 z tym wynikającym z modelu ekonomicznego. W analizie wnioskodawcy poinformowano, „że nie można dokładnie porównać wartości zmian ze względu na zawężoną populację uwzględnioną w niniejszej analizie oraz stosowaną interwencję.” W AKL wnioskodawcy przedstawiono także wyniki z raportu EMA 2016 dotyczące podawania ADA przez 156 tygodni (wyniki z badania Burgos-Vargas 2015). W analizie ekonomicznej wnioskodawcy podano, że „wyniki te trudno jednak odnieść do niniejszej analizy, gdyż zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego nie ma możliwości stosowania ADA dłużej niż 24 miesiące.”

W wyniku weryfikacji wewnętrznej Agencji w modelu ekonomicznym nie odnaleziono większych błędów w obliczeniach wnioskodawcy (oprócz ograniczeń opisanych w niniejszej AWA), które wpływałyby istotnie na wyniki analizy.

Reumatoidalne zapalenie stawów

W analizie wnioskodawcy poinformowano o przeprowadzeniu walidacji wewnętrznej, konwergencji i zewnętrznej. Przeprowadzono taką samą walidację wewnętrzną jak dla modelu MIZS oraz przedstawiono z niej wyniki (wskazano kierunek zmian). Między zaprezentowanymi wynikami, a wynikami modelu ekonomicznego odnaleziono nieprawidłowości w kierunku zmian podczas testowania zerowego efektu zdrowotnego dla csDMARDs. W analizie podano, że wzrasta całkowity koszt i QALY w ramieniu ADA+csDMARDs oraz wzrasta QALY csDMARDs, podczas gdy wyniki modelu wskazywały na odpowiednio brak zmian lub spadek. Dodatkowo w AE wnioskodawcy sprawdzono dopasowanie krzywej przeżycia chorych na RZS do danych z populacji ogólnej.

W ramach walidacji konwergencji odnaleziono cztery publikacje ekonomiczne (Jansen 2017, Sioni 2012, Stephens 2015, Bansback 2005). W opinii autorów AE wnioskodawcy zagraniczne modele ekonomiczne mogły różnić się istniejącą praktyką kliniczną, „niemniej jednak na ogół są do siebie podobne. Wyniki niniejszej analizy ekonomicznej są zbliżone do wyników przedstawionych w publikacjach Sioni 2012 oraz Stephens 2017”. Analizy ekonomiczne różniły się punktami końcowymi wykorzystanymi w ocenie skuteczności (ACR, EULAR) oraz sposobem szacowania użyteczności (głównie na podstawie HAQ).

W ramach walidacji zewnętrznej porównano modelowane wyniki dotyczące skuteczności leczenia z tymi z odnalezionych badań obserwacyjnych: Kleinert 2012, Kekow 2012 oraz Finckh 2007. Zauważono podobny trend zmniejszania się wyników DAS28 między 3 i 6 miesiącem leczenia biologicznego.

W wyniku weryfikacji wewnętrznej Agencji w modelu ekonomicznym nie odnaleziono większych błędów w obliczeniach wnioskodawcy (oprócz ograniczeń opisanych w niniejszej AWA), które wpływałyby istotnie na wyniki analizy.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów

W podstawowej analizie wnioskodawcy uwzględniono dawkowanie ADA zgodne z badaniem klinicznym, a nie programem lekowym (a tym samym ChPL Humira). Jednak właściwe wyniki podano w analizie wrażliwości wnioskodawcy (w niniejszej AWA przedstawiono w roz. 5.2.1.). Tym samym to wyniki zawierające dawkowanie zgodne z programem lekowym należy taktować jako analizę podstawową.

Reumatoidalne zapalenie stawów

Poniżej przedstawiono wyniki niepewnych wartości parametrów analizy wrażliwości, które pominięto w analizie wnioskodawcy.

Tabela 40. Wyniki analizy ekonomicznej z RSS z perspektywy NFZ przy alternatywnych oszacowaniach użyteczności

Testowane parametry	ICUR [zł/QALY]
Analiza podstawowa	
Model TPM (Kim 2016) ¹	
Alemao 2016 ²	
Model liniowy (Kim 2016) ¹	
Nair 2015 ¹	
Stanfield 2010 ³	
Salaffi 2011 (2) ²	
Linde 2013 (załącznik) ⁴	
Linde 2010 ²	
Hoshi 2015 ²	
Adams 2010 ¹	
Gaujouxviala 2011 (1) ³	
Ariza-Ariza 2006 ³	
Intoi 2011 (1) i Intoi 2011 (2) ³	
Kontodimopoulos 2012 ⁴	
Koszt podania ADA (60% pacjentów w ambulatorium, a 40% w warunkach domowych)	

¹ publikacje zawierające kompletne oszacowania parametrów modelu regresji liniowej EQ-5D w zależności od DAS28; ² publikacje zawierające oszacowania przeciętnych wartości EQ-5D dla określonych przedziałów DAS28; ³ publikacje, w których przedstawiono współczynniki korelacji między EQ-5D i DAS28; ⁴ publikacje, w których dokonano równoległych w czasie pomiarów EQ-5D i DAS28.

Wyniki obliczeń własnych wskazują, że przetestowanie 2 z 15 metod szacowania użyteczności oraz alternatywnych kosztów podania ADA powodują podtrzymanie wniosków z analizy podstawowej (technologia jest opłacalna z RSS), natomiast pozostałe 13 metody szacowania użyteczności powoduje zmianę wniosków z analizy (technologia przestaje być opłacalna).

5.4. Komentarz Agencji

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów

Wyniki analizy ekonomicznej wskazały, że produkt leczniczy Humira (adalimumab) w podgrupie pacjentów z ERA jest opłacalną technologią w porównaniu do wybranych komparatorów, w przypadku zastosowania RSS oraz nieopłacalną w sytuacji, nieuwzględnienia RSS. Natomiast w podgrupie z nMIZS był opłacalną technologią w porównaniu do wybranego komparatora, bez względu na zastosowanie RSS. Najważniejszymi ograniczeniami niniejszej analizy był brak wystarczających danych dla populacji nMIZS (założono taką samą skuteczność jak dla ERA) oraz długoterminowych dla ocenianej terapii w poszczególnych podgrupach pacjentów. Powodowało to konieczność modelowania i przyjmowania założeń, co z kolei wpływało na niepewność oszacowanych wyników. Dodatkowo niepewny był koszt ADA z perspektywy NFZ. Ekspert Agencji wskazywali, że może być on podawany w warunkach domowych (NFZ ponosi koszt wydanych opakowań), co powodowałoby wzrost kosztów ADA z perspektywy NFZ.

Reumatoidalne zapalenie stawów

Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy wskazały, że produkt leczniczy Humira (adalimumab) w ocenianej populacji pacjentów jest opłacalną technologią w porównaniu do wybranych komparatorów, w sytuacji zastosowania RSS oraz nieopłacalną przy nieuwzględnieniu RSS. Biorąc jednak pod uwagę niepewne dane wejściowe do modelu, takie jak: użyteczność stanów zdrowia, skuteczność ADA (zaczepnięto dane dla szerszej populacji niż wnioskowana) oraz brak danych długoterminowych odzwierciedlających zapisy programu lekowego, co skutkowało przyjęciem pewnych założeń, wyniki przedstawione przez wnioskodawcę należy traktować z ostrożnością.

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

Młdzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów

Celem analizy wpływu na budżet (AWB) było „oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Humira (adalimumab) stosowanego w leczeniu chorych na nMIZS oraz ERA, finansowanego w Wykazie leków refundowanych w kategorii dostępności refundacyjnej – lek dostępny w ramach Programu lekowego: Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08).”

Analiza została przeprowadzona z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych.

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy, obejmujący okres od początku lipca 2018 roku do końca czerwca 2020 roku. W dalszej części niniejszego rozdziału I rok oznacza okres od 1 lipca 2018 r. do 30 czerwca 2019 r., zaś II rok – od 1 lipca 2019 r. do 30 czerwca 2020 r.

W analizie rozważono dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. Scenariusz istniejący obrazuje sytuację obecną, gdzie technologia wnioskowana nie jest finansowana ze środków publicznych, natomiast stosowane są (zgodnie z modelem elektronicznym) csDMARDs, tj. sulfasalazyna i metotreksat dla podgrupy ERA oraz metotreksat w podgrupie nMIZS (w obu podgrupach MTX podawany podskórnie). W ramach scenariusza nowego założono, że Humira będzie finansowana ze środków publicznych w ww. programie lekowym w ramach istniejącej grupy limitowej 1050.1. Jak wskazuje wnioskodawca produkt leczniczy Humira „będzie jedynym lekiem refundowanym we wnioskowanym wskazaniu w ramach programu lekowego, w związku z tym należy przyjąć, że osiągnie on 100% udziału w rynku w populacji docelowej” (w II roku horyzontu czasowego analizy). Jest to konserwatywne założenie wnioskodawcy, jednak nie poparte żadnym źródłem danych.

Dla każdego ze scenariuszy przyjęto 3 warianty: minimalny, maksymalny i prawdopodobny w zależności od wielkości populacji docelowej.

Wyniki dla obu scenariuszy zostały przedstawione w formie wydatków całkowitych oraz kosztów ADA w wersji bez wprowadzenia RSS oraz po jego wprowadzeniu. Wpływ na budżet płatnika przedstawiono jako koszty inkrementalne obu scenariuszy.

Ponadto, przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości, w której testowano wpływ zmiany wybranych czynników na wyniki (rozdz. 6.3.2. niniejszej analizy)

Obliczenia wykonano w arkuszu kalkulacyjnym w programie MS Excel® 2013.

Reumatoidalne zapalenie stawów

Celem AWB było „oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Humira (adalimumab) w leczeniu dorosłych chorych na reumatoidalne zapalenie stawów o umiarkowanej aktywności, u których nastąpiło niepowodzenie terapii co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi (w tym po niepowodzeniu terapii metotreksatem w postaci doustnej lub podskórnej), w ramach programu lekowego B.33. Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)”.

Analiza została przeprowadzona z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych.

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy, obejmujący okres od 1 lipca 2018 roku do 30 czerwca 2020 roku. W dalszej części niniejszego rozdziału I rok oznacza okres od 1 lipca 2018 r. do 30 czerwca 2019 r., zaś II rok – od 1 lipca 2019 r. do 30 czerwca 2020 r.

W analizie rozważono dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. Scenariusz istniejący obrazuje sytuację obecną, gdzie technologia wnioskowana nie jest finansowana ze środków publicznych. Natomiast 100% chorych stosuje csDMARDs (metotreksat, sulfasalazynę, chlorochinę, leflunomid). W ramach scenariusza nowego założono, że

Humira będzie finansowana ze środków publicznych w ramach ww. programu lekowego w leczeniu dorosłych chorych na RZS o umiarkowanej aktywności, u których nastąpiło niepowodzenie terapii ≥ 2 csDMARDs/lekami immunosupresyjnymi (w tym metotreksatem). W przypadku wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej wnioskodawca przyjął założenie (nie wskazując dowodów naukowych popierających takie założenie), że chorzy będą rozpoczynać leczenie we wcześniejszym stadium choroby, toteż liczba pacjentów z wysoką aktywnością choroby rozpoczynających leczenie w ramach programu lekowego zmniejszy się. W analizie założono również, że ADA będzie zdobywał rynek w populacji chorych z umiarkowaną aktywnością choroby analogicznie do programu lekowego z lat 2008-2011 (patrz. rozdz. 6.1.2. niniejszej AWA). Humira miałaby być finansowana w ramach istniejącej grupy limitowej 1050.1. Dla każdego ze scenariuszy przyjęto 3 warianty: minimalny, maksymalny i prawdopodobny, w zależności od wielkości populacji docelowej.

Wyniki dla obu scenariuszy zostały przedstawione w formie wydatków całkowitych oraz kosztów ADA w wersji bez wprowadzenia RSS oraz po jego wprowadzeniu. Wpływ na budżet płatnika przedstawiono jako koszty inkrementalne obu scenariuszy. Ponadto, przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości, w której testowano wpływ zmiany wybranych czynników na wyniki.

Obliczenia wykonano w arkuszu kalkulacyjnym w programie MS Excel® 2013.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów

Populację w analizie wnioskodawcy stanowią chorzy na ERA oraz nMIZS z jednym stawem obrzękniętym lub z ograniczoną ruchomością i bolesnością. Natomiast według programu lekowego populacja docelowa jest węższa, gdyż obejmuje ww. pacjentów po niepowodzeniu leczenia ≥ 2 csDMARDs, w tym metotreksatem.

W celu oszacowania wielkości populacji, wnioskodawca wykorzystał dane pochodzące z doniesień epidemiologicznych i publikacji. W obliczeniach uwzględniono dane dotyczące:

- populacji dzieci w wieku 2-17 lat i 6-17 lat (odpowiednio 6,15 mln i 4,63 mln wg danych GUS),
- zapadalności na MIZS w Polsce (około 440 dzieci rocznie na podstawie opinii ekspertów Instytutu Reumatologii w Warszawie z 2013 r.),
- odsetka chorych z daną postacią MIZS (nMIZS: 51,9%, ERA: 13,4% wg publikacji Żuber 2015)
- chorobowości w poszczególnych postaciach MIZS (nMIZS: 20,5/100 000, ERA: 5,7/100 000 wg publikacji Żuber 2015),
- odsetka chorych na nMIZS z obrzękniętym 1 stawem (40% na podstawie dwóch publikacji: Kotaniemi 2001: 50-75% oraz Ravelli 2008: 30-50%).

Jak wskazał wnioskodawca dane dotyczące chorobowości oszacowane na podstawie danych epidemiologicznych były wyższe niż te wskazane w jednym z protokołów z posiedzenia Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych (Protokół nr 106 z 13.12.2017) i w związku z tym ostatecznie otrzymane wartości przemnożono przez współczynnik korygujący: 0,72 ustalony wg danych GUS, Orphanet oraz protokołu posiedzenia Zespołu Koordynacyjnego (Protokół nr 103 z 6.09.2017) otrzymując wielkość populacji.

W analizie uwzględniono następujące koszty: leków, podania leków, kwalifikacji do leczenia we wnioskowanym programie lekowym, monitorowania oraz leczenia działań niepożądanych (tylko w przypadku populacji nMIZS). Koszty leczenia wspomagającego oraz leczenia zdarzeń niepożądanych (jak wskazał wnioskodawca) w populacji ERA były wspólne dla technologii wnioskowanej i komparatora i w związku z tym, wnioskodawca uznał, że nie mają one wpływu na wyniki analizy (koszty nieróżniące).

W analizie wnioskodawcy poinformowano, że dawkowanie ADA w subpopulacji ERA przyjęto na podstawie ChPL Humira oraz badania Burgos-Vargas 2015 (24 mg/m², maksymalnie 40 mg). Natomiast zgodnie z ChPL Humira dawkowanie ADA u pacjentów z ERA zaleca się w zależności od masy ciała pacjenta: 20 mg co drugi tydzień jeśli masa ciała wynosi od 15 do <30 kg; 40 mg co drugi tydzień, jeśli masa ciała ≥ 30 kg. Jest to niekonserwatywne podejście. Dawkowanie ADA u pacjentów z nMIZS przyjęto na podstawie publikacji Ramanan 2017, natomiast metotreksatu i sulfasalazyny zgodnie z programem lekowym i ChPL dla obu substancji.

Koszty uwzględnione w AWB wnioskodawcy stanowią wynik przeprowadzonego modelowania w AE wnioskodawcy.

Założono, że równy odsetek pacjentów będzie rozpoczynać terapię co cztery tygodnie. Przyjęto, że Humira osiągnie 100% udział w rynku w II roku horyzontu oraz 90% w I roku.

Reumatoidalne zapalenie stawów

Populację docelową dla ADA stanowią chorzy z umiarkowaną aktywnością RZS po niepowodzeniu ≥ 2 csDMARDs, w tym metotreksatu.

W celu oszacowania wielkości populacji docelowej wnioskodawca wykorzystał dane pochodzące z doniesień epidemiologicznych i publikacji. W obliczeniach uwzględniono dane dotyczące:

- liczby chorych z rozpoznaniem RZS w Polsce w latach 2012-2016 (232 398-251 549 na podstawie AWA RoActemra),
- odsetka chorych nigdy nieleczonych w ramach obecnie obowiązującego programu lekowego (90% wg publikacji Sokka 2009),
- odsetka chorych kiedykolwiek stosujących metotreksat (89% wg publikacji Sokka 2009),
- prawdopodobieństwa niepowodzenia terapii co najmniej dwoma csDMARDs, w tym metotreksatem (34% wg publikacji Pope 2013),
- odsetka chorych z umiarkowaną postacią choroby (28% na podstawie publikacji Aletaha 2005).

Populację pacjentów z umiarkowaną aktywnością choroby, którzy w przypadku wydania pozytywnej decyzji o refundacji zaczną stosować lek Humira w ramach programu lekowego obliczono wykorzystując trend liniowy otrzymany w prognozowaniu przejęcia rynku przez wnioskowany lek.

W analizie uwzględniono następujące koszty: leków, przepisania i podania leków, diagnostyki i monitorowania oraz kwalifikacji do programu lekowego. Przy czym koszt „przepisania leków” nie jest uwzględniany w modelu elektronicznym. Dawkowanie leków przyjęto zgodnie z programem lekowym, badaniem Santos-Moreno 2014 oraz ChPL Humira. Koszty uwzględnione w AWB wnioskodawcy stanowią wynik przeprowadzonego modelowania w AE wnioskodawcy.

Udziały ADA w rynku zostały określone przez wnioskodawcę analogicznie do programu lekowego z lat 2008-2011 (prognozowany skumulowany udział w rynku: ████████ w I roku i ████████ w II roku).

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów

Poniższa tabela przedstawia dane, na podstawie których przeprowadzono analizę kosztów w modelu elektronicznym.

Tabela 41. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	ERA		nMIZS		Ogółem	
	I rok (min-max)	II rok (min-max)	I rok (min-max)	II rok (min-max)	I rok (min-max)	II rok (min-max)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana*	0					
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym**	██████	██████	██████	██████	██████	██████

*Wnioskowana technologia nie jest obecnie stosowana, toteż liczba pacjentów wynosi 0. Natomiast wnioskodawca w swojej analizie nieprawidłowo określił tę populację jako pacjentów stosujących produkt Humira w aktualnie obowiązujących programach lekowych⁹. Liczba pacjentów w tej populacji według wnioskodawcy wynosi 2 491 pacjentów.

**Wnioskodawca w swojej analizie przyjął, że pacjentami stosującymi wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym będą łącznie pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku oraz pacjenci, u których wnioskowana interwencja jest obecnie stosowana (zakładając jednocześnie, że Humira osiągnie 100% udziału w rynku w populacji docelowej). Wnioskodawca jedynie w streszczeniu podaje prognozowaną łączną liczbę chorych leczonych lekiem Humira wynoszącą w wariantach prawdopodobnym ████████ odpowiednio w I i II roku horyzontu czasowego analizy.

⁹ B.32. „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) (ICD-10 K50)”, B.33. „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06, M08)”, B.35. „Leczenie łuszczykowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L40.5, M07.1, M07.2, M07.3)”, B.36. „Leczenie inh bitorami TNF ALFA świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszytwniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M45)”, B.47. „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczyki plackowatej (ICD-10 L40.0)”.

Tabela 42. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów	ERA		nMIZS		Ogółem	
	Perspektywa NFZ z RSS / bez RSS [mln zł]					
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący						
Koszty wnioskowanego leku	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0
Koszty pozostałe*	0,27	0,81	0,54	1,52	0,81	2,33
Koszty sumaryczne	0,27	0,81	0,54	1,52	0,81	2,33
Scenariusz nowy						
Koszty wnioskowanego leku	3,55	9,97	4,37	13,17	7,92	23,14
Koszty pozostałe*	0,64	1,75	1,22	3,12	1,86	4,86
Koszty sumaryczne	4,19	11,72	5,60	16,28	9,78	28,00
Koszty inkrementalne						
Koszty wnioskowanego leku	3,55	9,96	4,37	13,17	7,92	23,14
Koszty pozostałe*	0,37	0,94	0,68	1,60	1,05	2,53
Koszty sumaryczne	3,92	10,90	5,05	14,76	8,97	25,67

* Do kosztów pozostałych należą koszty: koszty komparatorów, koszty podania, koszty monitorowania, koszty kwalifikacji do leczenia we wnioskowanym programie lekowym oraz koszty działań niepożądanych (w przypadku populacji nMIZS)

Wyniki analizy wskazują, że objęcie refundacją leku Humira (adalimumab) spowoduje wzrost wydatków ponoszonych przez podmiot zobowiązany do finansowania świadczeń ze środków publicznych o:

- od 0,27 (I rok) do 0,81 (II rok) mln zł w wariancie z RSS,
- od 8,97 (I rok) do 25,67 (II rok) mln zł w wariancie bez RSS.

Analiza wpływu na budżet wnioskodawcy nie uwzględnia perspektywy wspólnej płatnika i świadczeniobiorcy (NFZ + pacjent). Natomiast uwzględniono ją w modelu elektronicznym. Różnice pomiędzy tymi oszacowaniami w odniesieniu do kosztów są znikome (różnica < 0,5%), toteż nie zostały przedstawione w analizie wnioskodawcy.

Reumatoidalne zapalenie stawów

Tabela 43. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok (min-max)	II rok (min-max)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	0	
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana*	0	
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	0	0

*Wnioskowana technologia nie jest obecnie stosowana, toteż liczba pacjentów wynosi 0. Natomiast wnioskodawca w swojej analizie nieprawidłowo określił tę populację jako pacjentów stosujących produkt Humira w aktualnie obowiązujących programach lekowych¹⁰. Liczba pacjentów w tej populacji według wnioskodawcy wynosi 2 491 pacjentów (ogółem).

Tabela 44. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ z RSS [mln zł]		Perspektywa NFZ bez RSS [mln zł]	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku	0	0	19,49	37,69

¹⁰ B.32. „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) (ICD-10 K50)”, B.33. „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06, M08)”, B.35. „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L40.5, M07.1, M07.2, M07.3)”, B.36. „Leczenie inhibitorami TNF ALFA świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M45)”, B.47. „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)”

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ z RSS [mln zł]		Perspektywa NFZ bez RSS [mln zł]	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszty pozostałe*			15,36	26,77
Koszty sumaryczne			34,85	64,46
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku			30,20	65,97
Koszty pozostałe*			17,17	33,14
Koszty sumaryczne			47,37	99,11
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku			10,71	28,27
Koszty pozostałe*			1,81	6,38
Koszty sumaryczne			12,53	34,65

* Do kosztów pozostałych należą: koszty komparatorów, koszty podania leków, koszty diagnostyki i monitorowania, koszty kwalifikacji do programu lekowego.

Wyniki analizy wskazują, że objęcie refundacją leku Humira (adalimumab) spowoduje wzrost kosztów podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych o:

- od (I rok) do (II rok) w wariancie z RSS,
- od 12,53 (I rok) do 34,65 (II rok) mln zł w wariancie bez RSS.

Analiza wpływu na budżet wnioskodawcy nie uwzględnia perspektywy wspólnej płatnika i świadczeniobiorcy (NFZ + pacjent). Natomiast uwzględniono ją w modelu elektronicznym. Różnice pomiędzy tymi oszacowaniami w odniesieniu do kosztów są znikome (różnica < 0,03%), toteż nie zostały przedstawione w analizie wnioskodawcy.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów

Tabela 45. 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?	?	Trudo ocenić czy liczebność populacji pacjentów, w której Humira będzie stosowana odzwierciedla stan faktyczny. Jeden z ekspertów ankietowanych przez Agencję wskazał znacznie wyższą liczbę osób, u których technologia miałaby być zastosowana w porównaniu do populacji pacjentów stosujących technologię w scenariuszu nowym wskazanej przez wnioskodawcę (rozd. 6.3.1.), co może świadczyć o niedoszacowaniu populacji przez wnioskodawcę. Natomiast, warto też zaznaczyć, że populacja w analizie wnioskodawcy nie ogranicza populacji pod względem niepowodzenia leczenia ≥ 2 csDMARDs.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wnioskodawca przyjął 2-letni horyzont czasowy zgodnie z wytycznymi Agencji.
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	Brak uwag
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	Nie jest możliwe przewidzenie rzeczywistych zmian w analizowanym rynku leków. Wnioskodawca konserwatywnie założył, że lek Humira przejmie 100% rynku w II roku analizy.

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?	TAK	Brak uwag
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Na podstawie dostępnych danych (NFZ i wnioskodawcy) trudno jednoznacznie odpowiedzieć na niniejsze pytanie.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK/NIE	Dane z wniosku dotyczące wielkości dostaw (ilości opakowań) produktu Humira kompensują zapotrzebowanie przedstawione w AWB w wariancie zarówno podstawowym, jak i minimalnym oraz maksymalnym (wartości z analizy i wartości z wniosku różnią się w znacznym stopniu między sobą (odpowiednio o 88% w I roku oraz o 63% w II roku). Natomiast, warto zaznaczyć, że wniosek refundacyjny obejmuje dwa wskazania, tj. MIZS i RZS i w związku z tym wielkość dostaw jest podana łącznie. Biorąc to pod uwagę i sumując zapotrzebowanie z obu wskazań, deklarowana wielkość dostaw nie będzie kompensowała zapotrzebowania przedstawionego w obu analizach.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Lek ma być dostępny w ramach zaproponowanego programu lekowego.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Wnioskowane leki zostaną włączone do już istniejącej grupy limitowej (1050.1 blokery TNF – adalimumab).
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono analizę wrażliwości, w tym wariantów skrajnych.

Ograniczenia wnioskodawcy:

„W ramach analizy wpływu na budżet występują ograniczenia dotyczące modelowania kosztów i uwzględnionych parametrów, które zaczerpnięto z *Analizy ekonomicznej*. Ograniczenia te zostały opisane w ramach *Analizy ekonomicznej*.”

Reumatoidalne zapalenie stawów

Tabela 46. 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?	?	Oszacowanie liczebności populacji docelowej może być niepewne, gdyż zostało oparte na kompilacji danych z różnych doniesień naukowych oraz założeń wnioskodawcy.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wnioskodawca przyjął 2-letni horyzont czasowy zgodnie z wytycznymi Agencji.
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	Brak uwag
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	Wnioskodawca założył że ADA będzie przejmował rynek zgodnie z danymi historycznymi z lat 2008-2011, co może nie odzwierciedlać rzeczywistych zmian w analizowanym rynku leków
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Brak uwag
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Na podstawie dostępnych danych (NFZ i wnioskodawcy) trudno jednoznacznie odpowiedzieć na niniejsze pytanie.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	Dane z wniosku dotyczące wielkości dostaw (ilości opakowań) produktu Humira nie kompensują zapotrzebowania przedstawionego w AWB (we wszystkich wariantach). We wniosku zadeklarowano dużo niższą wielkość (w II roku niemal pięciokrotnie) dostaw ocenianego produktu leczniczego niż ta, która została oszacowana w modelu wnioskodawcy. Natomiast, warto zaznaczyć, że wniosek refundacyjny obejmuje dwa wskazania, tj. MIZS i RZS i w związku z tym wiekość dostaw jest podana łącznie. Biorąc to pod uwagę i sumując zapotrzebowanie z obu wskazań, różnica w deklarowanej wielkości dostaw a zapotrzebowaniem jest jeszcze większa.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Lek ma być dostępny w ramach zaproponowanego programu lekowego
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Wnioskowane leki zostaną włączone do już istniejącej grupy limitowej (1050.1 blokery TNF – adalimumab).
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono analizę wrażliwości, w tym wariantów skrajnych.

Ograniczenia wnioskodawcy:

Wnioskodawca nie przedstawił ograniczeń analizy.

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Młodzięcze idiopatyczne zapalenie stawów

W AOTMiT przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu wnioskodawcy poprzez:

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

W wyniku przeprowadzonej walidacji nie odnaleziono większych błędów, które wpływałyby na zmianę wnioskowania z analizy. Większość zidentyfikowanych obszarów niepewności w zakresie parametrów wejściowych wnioskodawca testował w ramach analizy wrażliwości. Odnalezione nieprawidłowości opisano poniżej.

Sposób szacowania liczebności populacji docelowej został przedstawiony w sposób przejrzysty. Natomiast oszacowania te mogą wiązać się z niepewnością, gdyż zostały oparte na kompilacji danych z różnych doniesień naukowych (w tym publikacji zagranicznych: Kotaniemi 2001, Ravelli 2008). Nie wiadomo, czy odsetki te będą odpowiadały rzeczywistej populacji chorych w Polsce. Ponadto, odsetek chorych przyjmujących metotreksat oraz sulfasalazynę w populacji ERA określono na podstawie badania Burgos-Vargas 2015, w którym uwzględniono pacjentów po niepowodzeniu ≥ 1 csDMARDs (a nie 2 zgodnie z wnioskowanym programem lekowym). W związku z powyższymi zarzutami podgrupa ta może być szersza niż wnioskowana.

Warto zaznaczyć, że jeden z ekspertów ankietowanych przez Agencję wskazał znacznie wyższą liczbę osób, u których technologia miałaby być zastosowana (nMIZS: 1000, ERA: 600-800) w porównaniu do populacji pacjentów stosujących technologię w scenariuszu nowym wskazanej przez wnioskodawcę (nMIZS: ██████████ ERA: ██████████). Różnica pomiędzy przedstawionymi danymi może świadczyć o niedoszacowaniu populacji przez wnioskodawcę.

Co istotne wnioskodawca nie uwzględnił w populacji wyłącznie pacjentów po niepowodzeniu ≥ 2 csDMARDs (w tym MTX), co stanowi ograniczenie analizy.

Niepewne parametry testowano w analizie wrażliwości wnioskodawcy i jednym z nich było uwzględnienie reguły wastage, gdzie otrzymano najwyższe wyniki dla wydatków płatnika, natomiast jeden z ekspertów ankietowanych przez Agencję wskazał, że część pacjentów będzie przyjmowała lek w warunkach domowych, a co za tym idzie płatnik poniesie koszt całego opakowania, a nie faktycznie przyjętej dawki leku. Wyniki AW wnioskodawcy wskazują, że najwyższe wydatki NFZ wiążą się właśnie z uwzględnieniem reguły wastage.

Kolejnym elementem AWB wnioskodawcy wiążącym się z niepewnością dokonanych oszacowań jest przyjęcie dawkowania ADA dla populacji chorych na ERA na podstawie badania Burgos-Vargas 2015 (24 mg/m² p.c. raz

na 2 tyg.), a nie zgodnie z programem lekowym (<30 kg 20 mg co 2 tyg.; ≥30 kg 40 mg co 2 tyg.). Wyniki AW wnioskodawcy związane z testowaniem tego parametru zostały przedstawione w dalszej części niniejszej AWA (rozdz. 6.3.2.).

Przyjęta perspektywa analizy oraz horyzont czasowy są zgodne z wytycznymi AOTMiT, natomiast dane kosztowe zastosowane w analizie są zgodne z aktualnym Obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu leków refundowanych (z dn. 26.02.2018 r.).

Dodatkowo wnioskodawca wskazał w AWB, że wśród uwzględnionych w analizie kosztów znajduje się „koszt przepisania i podania leków”. Natomiast w modelu elektronicznym szacowane są wyłącznie koszty podania leków. Ceny komparatorów oparte na komunikatach DGL mogą, ale nie muszą odzwierciedlać aktualnie obowiązujących RSS, co stanowi ograniczenie analizy. AWB opierała się na obliczeniach szacowanych w ramach AE wnioskodawcy, toteż ograniczenia wymienione w rozdz. 5.3.1. i 5.3.2. niniejszej AWA odnoszą się również do AWB.

Warto zauważyć, że zostały już zarejestrowane leki biopodobne, zawierające ADA: Amgevita, Cyltezo, Imraldi, Solymbic w przedmiotowym wskazaniu [EMA], które w przypadku wejścia do refundacji mogą mieć wpływ na kształtowanie się udziału w rynku i ceny produktu Humira.

Reumatoidalne zapalenie stawów

W AOTMiT przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu wnioskodawcy poprzez:

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

W powyższym zakresie nie zostały zidentyfikowane nieprawidłowości, które wpływałyby na zmianę wnioskowania z analizy. Większość zidentyfikowanych obszarów niepewności w zakresie parametrów wejściowych wnioskodawca testował w ramach analizy wrażliwości.

Sposób szacowania liczebności populacji docelowej został przedstawiony w sposób przejrzysty. Wnioskodawca prognozę liczby chorych na RZS na lata 2017-2021 wykonał na podstawie danych NFZ dla lat 2012-2016 ujętych w AWA leku RoActemra (OT.4351.12.2017). Kolejne oszacowania mogą wiązać się z niepewnością, gdyż zostały oparte na kompilacji danych z różnych doniesień naukowych (w tym publikacji zagranicznych, Sokka 2009, Pope 2013, Aletaha 2005). Ekspert ankietowany przez Agencję wskazał natomiast znacznie wyższą liczbę chorych na RZS z umiarkowaną aktywnością choroby po niepowodzeniu leczenia dwoma csDMARDs (80 tys. vs 20 tys.). Co ważne, w stanowisku eksperckim wskazano większą liczbę pacjentów, u których technologia byłaby zastosowana (2 do 4 tys. w porównaniu do danych wnioskodawcy: [redacted] i ok. [redacted]).

Przyjęta perspektywa analizy oraz horyzont czasowy są zgodne z wytycznymi AOTMiT, natomiast dane kosztowe zastosowane w analizie są zgodne z aktualnym Obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu leków refundowanych (z dn. 26.02.2018 r.).

Ceny komparatorów oparte na komunikatach DGL mogą, ale nie muszą odzwierciedlać aktualnie obowiązujących RSS, co stanowi ograniczenie analizy. W AWB wykorzystano wartości kosztów oszacowane w ramach AE wnioskodawcy, toteż ograniczenia wymienione w rozdz. 5.3.1. i 5.3.2. niniejszej AWA odnoszą się również do AWB.

Dodatkowo, warto zauważyć, że zostały już zarejestrowane leki biopodobne: Amgevita, Cyltezo, Imraldi, Solymbic w przedmiotowym wskazaniu [EMA], które w przypadku wejścia do refundacji mogą mieć wpływ na kształtowanie się udziału w rynku i ceny produktu Humira.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów

W analizie wrażliwości testowano następujące parametry:

- średni wiek rozpoczęcia leczenia u pacjentów z ERA (6 lub 16),
- średni wiek rozpoczęcia leczenia u pacjentów z nMIZS (2 lub 16),
- udział adalimumabu w I roku w populacji ERA (50% lub 100%),
- udział adalimumabu w II roku w populacji ERA (50%),
- udział adalimumabu w I roku w populacji nMIZS (50% lub 100%),
- udział adalimumabu w II roku w populacji nMIZS (50%),

- zużycie leków (adalimumab) z uwzględnieniem wastage,
- nie uwzględnienie korekty średniej masy ciała i średniego wzrostu (wg publikacji Odgen 2004),
- koszt podania adalimumabu i metotreksatu (540,80 lub 324,48 zł),
- współczynnik korygujący populację oszacowaną na podstawie danych epidemiologicznych (1,00),
- odsetek chorych z 1 stawem obrzękniętym (nMIZS; 30% lub 50%),
- dawkowanie adalimumabu dla populacji chorych na ERA (<30 kg 20 mg co 2 tydz.; ≥30 kg 40 mg co 2 tydz.).

Poniżej podano minimalne i maksymalne wyniki analizy wrażliwości dla perspektywy płatnika.

Tabela 47. Wyniki analizy wariantów skrajnych

Koszty inkrementalne	Perspektywa NFZ z RSS [mln zł]		Perspektywa NFZ bez RSS [mln zł]	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Analiza podstawowa			8,97	25,67
Wariant minimalny			6,50	21,70
Wariant maksymalny			14,37	38,65

W ramach analizy wrażliwości najniższe wydatki NFZ osiągnięto przy testowaniu najniższej wartości dla udziałów adalimumabu wśród pacjentów z nMIZS w I roku przyjętego horyzontu czasowego, natomiast najwyższe dla zużycia leku z uwzględnieniem wastage zarówno w I jak i II roku horyzontu czasowego jak i w wariantach z uwzględnieniem i bez RSS.

Zatem wydatki z perspektywy płatnika publicznego związane z objęciem refundacją wnioskowanej technologii lekowej będą zawierać się między [redacted] zł w wariantcie z RSS i między 6,5 – 14,4 mln zł bez RSS w I roku analizy oraz między [redacted] zł z RSS i między 21,7 – 38,7 mln zł bez RSS w II roku analizy.

Dodatkowo, wyniki AW związane z parametrem: dawkowanie adalimumabu dla populacji chorych na ERA zgodne z programem lekowym (i ChPL Humira), przedstawiają się następująco:

- [redacted] zł z RSS i 10,0 mln zł w wariantcie bez RSS w I roku analizy,

- [redacted] zł z RSS i 28,25 mln zł w wariantcie bez RSS w II roku analizy.

Reumatoidalne zapalenie stawów

W analizie wrażliwości testowano następujące parametry:

- prognozę liczby chorych kontynuujących leczenie oszacowaną przy pomocy trendu liniowego,
- prawdopodobieństwo niepowodzenia terapii co najmniej dwoma csDMARDs (0,31 lub 0,46),
- koszt leków w perspektywie płatnika publicznego przyjęty na podstawie obwieszczenia MZ (z dn. 21.12.2017 r.),
- koszt działań niepożądanych (1000,00 zł),
- prognozę przejścia rynku ADA opracowaną na podstawie trendu wykładniczego,
- DAS 28 w baseline (3,21 lub 5,10),
- odsetek kobiet (67% lub 75%),
- alternatywne kolejności technologii stosowanych w programie lekowym¹¹,
- efekt zdrowotny ADA+csDMARDs po 3 miesiącach, DAS28 (-1,75);
- efekt zdrowotny ETA+csDMARDs po 3 miesiącach, DAS28 (-0,33 lub -2,39);
- efekt zdrowotny TOC+csDMARDs po 3 miesiącach, DAS28 (-0,60 lub -3,60);
- efekt zdrowotny RTX+csDMARDs po 3 miesiącach, DAS28 (-0,78 lub -2,40);
- efekt zdrowotny CER+csDMARDs po 3 miesiącach, DAS28 (-0,40 lub -2,80);
- efekt zdrowotny csDMARDs po 3 miesiącach, DAS28 (-0,20 lub -2,88);

¹¹ ADA→ETA→TOC→RTX→N.D., ADA→INF→TOC→RTX→N.D., ADA→GOL→TOC→RTX→N.D., ADA→TOC→ETA→RTX→N.D., ADA→TOC→CER→RTX→N.D., ADA→TOC→INF→RTX→N.D., ADA→TOC→GOL→RTX→N.D., ADA→ETA→INF→TOC→RTX, ADA→ETA→GOL→TOC→RTX, ADA→ETA→CER→TOC→RTX, ADA→INF→ETA→TOC→RTX, ADA→INF→GOL→TOC→RTX, ADA→INF→CER→TOC→RTX, ADA→GOL→ETA→TOC→RTX, ADA→GOL→INF→TOC→RTX, ADA→GOL→CER→TOC→RTX, ADA→CER→ETA→TOC→RTX, ADA→CER→INF→TOC→RTX, ADA→CER→GOL→TOC→RTX

- dopasowanie rozkładu Weibulla lub rozkładu wykładniczego w szacowaniu czasu do nawrotu;
- koszt kwalifikacji do programu lekowego (0,00 lub 228,00).

Poniżej podano minimalne i maksymalne wyniki analizy wrażliwości dla perspektywy płatnika.

Tabela 48. Wyniki analizy wariantów skrajnych

Koszty inkrementalne	Perspektywa NFZ z RSS [mln zł]		Perspektywa NFZ bez RSS [mln zł]	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Analiza podstawowa	■	■	12,53	34,65
Wariant minimalny	■	■	12,07	33,52
Wariant maksymalny	■	■	53,13	70,05

Najniższe wydatki NFZ osiągnięto przyjmując zerowy koszt kwalifikacji do programu lekowego (wariant z RSS) oraz z wynikiem DAS28 wynoszącym w baseline 5,1 pkt (wariant bez RSS) w I roku analizy oraz przyjmując następującą alternatywną kolejność technologii stosowanych w programie lekowym: ADA→INF→CER→TOC→RTX (w wariantcie uwzględniającym i nieuwzględniającym RSS) w II roku analizy. Najwyższe wydatki NFZ osiągnięto przyjmując prognozę przejścia rynku opracowaną na podstawie trendu wykładniczego (w obu latach horyzontu czasowego oraz w wariantcie uwzględniającym i nieuwzględniającym RSS).

Zatem wydatki z perspektywy płatnika publicznego związane z objęciem refundacją wnioskowanej technologii lekowej będą zawierać się między ■ zł z RSS i ■ zł w wariantcie bez RSS w I roku oraz między ■ zł z RSS i ■ zł w wariantcie bez RSS w II roku analizy.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów i reumatoidalne zapalenie stawów

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała większych ograniczeń/błędów, oprócz tych opisanych w roz. 6.3.1. niniejszej AWA, które miałyby wpływ na wnioskowanie. W związku z powyższym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzenia dodatkowych obliczeń własnych.

6.4. Komentarz Agencji

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów

AWB wskazuje, że objęcie refundacją wnioskowanej technologii lekowej spowoduje dodatkowe koszty w wysokości od kilku do kilkudziesięciu milionów złotych z perspektywy płatnika publicznego, bez względu na zastosowanie RSS. Wzrost wydatków spowodowany jest wyższym kosztem terapii technologią wnioskowaną, która miałaby być stosowana z terapią aktualnie stosowaną. Wnioskodawca wskazuje, że wzrost wydatków wiąże się również z faktem, iż na koszt terapii Humirą składają się koszty, które są wyższe niż dla terapii obecnie stosowanej (np. dla aktualnej terapii nie występują koszty kwalifikacji do programu lekowego).

Do najpoważniejszych ograniczeń analizy wnioskodawcy należy niepewność oszacowanej populacji docelowej oraz kształtowanie się rynku leków i stopień przejmowania rynku przez adalimumab. Dodatkowo, jeden z ekspertów ankietowanych przez Agencję wskazał znacznie wyższą liczbę osób, u których technologia miałaby być zastosowana w porównaniu do populacji pacjentów stosujących technologię w scenariuszu nowym wskazanej przez wnioskodawcę. Różnica pomiędzy przedstawionymi danymi może świadczyć o niedoszacowaniu populacji przez wnioskodawcę. Założenia dotyczące udziałów adalimumabu testowano w analizie wrażliwości i powodowały one znaczne zmiany w porównaniu z analizą podstawową. Ponadto, elementem AWB wnioskodawcy wiążącym się z niepewnością dokonanych oszacowań jest również przyjęcie dawkowania ADA dla populacji chorych na ERA na podstawie badania Burgos-Vargas 2015, a nie zgodnie z programem lekowym.

Reumatoidalne zapalenie stawów

Analiza wpływu na budżet wskazuje, że objęcie refundacją wnioskowanej technologii lekowej spowoduje dodatkowe koszty w wysokości od kilkunastu do kilkudziesięciu milionów złotych z perspektywy płatnika publicznego bez RSS oraz od kilku do kilkudziesięciu milionów z RSS. Jak wskazuje wnioskodawca, wzrost jest spowodowany wyższym kosztem terapii wnioskowaną technologią niż technologiami aktualnie stosowanymi w Polsce.

Do najpoważniejszych ograniczeń analizy wnioskodawcy należy niepewność oszacowanej populacji docelowej oraz kształtowanie się rynku leków i stopień przejmowania rynku przez adalimumab. Co istotne, jeden z ekspertów ankietowanych przez Agencję wskazał większą liczbę pacjentów, u których technologia byłaby zastosowana.

Warto również zaznaczyć, że wnioskodawca we wniosku refundacyjnym zadeklarował dostawy niewystarczającej ilości opakowań wnioskowanego leku względem oszacowań AWB.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów

Celem analizy racjonalizacyjnej wnioskodawcy (AR) było wskazanie takich rozwiązań, które spowodują uwolnienie środków publicznych w wielkości co najmniej równej wzrostowi kosztów ponoszonych przez płatnika w związku z wydaniem pozytywnej decyzji refundacyjnej obejmującej wnioskowaną technologię.

W ramach AR wnioskodawca zaproponował rozwiązanie, w którym głównym źródłem oszczędności ma być obniżenie ceny urzędowej każdego leku widniejącego na liście leków refundowanych w ramach programów lekowych i w chemioterapii przy obejmowaniu refundacją tych leków, w drodze wydawania kolejnych decyzji refundacyjnych. Przy czym „kolejna decyzja refundacyjna dla danego leku wiązałaby się z jednorazowym obniżeniem ceny urzędowej o 1,0% w stosunku do ceny obowiązującej w obecnej decyzji refundacyjnej”. Wnioskodawca przyjął założenie, że po dacie wygaśnięcia decyzji lek ponownie pojawi się wśród leków refundowanych w ramach programów lekowych i chemioterapii z obniżonym o 1,0% limitem finansowania (w stosunku do wartości poprzedniej).

Tabela 49. Wyniki AR – nMIZS i ERA

	2 lata przyjętego horyzontu czasowego (1.07.2018 r. – 30.06.2020 r.)	
	z RSS	bez RSS
Oszczędności związane z obniżeniem ceny urzędowej każdego leku z listy leków refundowanych (programy lekowe i chemioterapia)	48 293 679,61	48 293 679,61

Oszacowane w analizie oszczędności NFZ wynoszą 48,29 mln PLN w ciągu dwóch lat przyjętego horyzontu czasowego i pozwalają na pokrycie oszacowanych w ramach AWB dodatkowych wydatków związanych z refundacją wnioskowanej technologii lekowej.

Reumatoidalne zapalenie stawów

Celem AR wnioskodawcy było wskazanie oszczędności pozwalających na pokrycie wydatków związanych z podjęciem pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu Humira (adalimumab) w ramach wnioskowanego programu lekowego.

W ramach AR wnioskodawca zaproponował rozwiązanie, w którym głównym źródłem oszczędności ma być „obniżenie ceny urzędowej każdego leku widniejącego na liście leków refundowanych w ramach programów lekowych i w ramach wykazu leków stosowanych w chemioterapii (...) przy obejmowaniu refundacją, podczas wydawania nowej decyzji administracyjnej dotyczącej analizowanych grup leków”. Przy czym kolejna decyzja refundacyjna dla danego leku wiązałaby się z jednorazowym obniżeniem ceny urzędowej o 1,5% w stosunku do ceny obowiązującej w obecnej decyzji refundacyjnej. Wnioskodawca przyjął założenie, że po dacie wygaśnięcia decyzji lek ponownie pojawi się wśród leków refundowanych w ramach programów lekowych i chemioterapii z obniżonym o 1,5% limitem finansowania (w stosunku do wartości poprzedniej).

Tabela 50. Wyniki AR - RZS

	2 lata przyjętego horyzontu czasowego (1.07.2018 r. – 30.06.2020 r.)	
	bez RSS	z RSS
Oszczędności związane z obniżeniem ceny urzędowej każdego leku z listy leków refundowanych (programy lekowe i chemioterapia)	72 440 519,41	72 440 519,41


Oszacowane w analizie oszczędności NFZ wynoszą 72,44 mln PLN w ciągu dwóch lat przyjętego horyzontu czasowego i pozwalają na pokrycie oszacowanych w ramach AWB dodatkowych wydatków związanych z refundacją wnioskowanej technologii lekowej.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego


Projekt programu lekowego stanowi rozszerzenie, aktualnie obowiązującego programu lekowego dotyczącego leczenia pacjentów z RZS i MIZS, głównie o RZS z umiarkowaną aktywnością choroby, nMIZS z obecnością 1 stawu obrzękniętego lub z ograniczoną ruchomością i bolesnością oraz ERA, po niepowodzeniu co najmniej 2 csDMARDs/leków immunosupresyjnych.

Proponuje się dodanie oceny jakości życia pacjentów przy kwalifikacji i podczas monitorowania leczenia w programie, by uzyskać rzeczywiste dane z polskiej praktyki klinicznej.

Tabela 51. Uwagi ekspertów klinicznych, ankietowanych przez Agencję, do projektu programu lekowego

Prof. A. Filipowicz-Sosnowska – Przewodnicząca Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych	
Kryteria kwalifikacji	
<p>„W części RZS brak uwag W części MIZS (nielicznostawowym) jakie jest uzasadnienie, że w przypadkach adalimumabu wskazaniem jest 1 obrzęknięty staw, natomiast w przypadku etanerceptu i tocilizumabu 2 obrzęknięte stawy”.</p>	<p>„2) 2a) Proponuję zmianę nazwy (zgodnie z grupami terapeutycznymi w rekomendacjach ACR) grupy na: postać MIZS o przebiegu wielostawowym (jest wielostawowa postać MIZS) Wśród chorych z postacią wielostawową są pacjenci, u których pomimo zaawansowania procesu zapalnego i nawet destrukcji stawów wykładniki zapalenia (CRP, OB) są prawidłowe. Pacjenci włączani do terapii są leczeni dwoma lekami modyfikującymi oraz glikokortykosteroidami, co często obniża wykładniki zapalenia, ale nie inne wykładniki aktywności choroby. Zgodnie z kryteriami umiarkowanej i wysokiej aktywności choroby [6]¹² pacjent nie musi spełniać tego kryterium. Najważniejszym kryterium włączenia, także z punktu widzenia lekarza praktyka, jest chory staw u dziecka, niezależnie od wyników badań. Proponuję wykreślenie tego kryterium. 2b) Proponuję zmianę nazwy (zgodnie z grupami terapeutycznymi w rekomendacjach ACR) grupy na: postać MIZS o przebiegu nielicznostawowym (jest wnlicznostawowa postać MIZS) - proponuję wykreślenie „ponad 6 miesięcy” - warunkiem rozpoznania postaci nielicznostawowej rozszerzającej jest 6 pierwszych miesięcy o przebiegu nielicznostawowym i nie ma potrzeby nawiązywać w tym miejscu do definicji, - proponuję wykreślenie „Przy występujących czynnikach złej prognozy wg ACR; Czynnikami złej prognozy dla tej postaci są: Zapalenie stawów kręgosłupa szyjnego Zapalenie stawu skokowego lub nadgarstka lub podwyższone markery stanu zapalnego Zmiany radiologiczne (nadżerki lub zwężenie przestrzeni stawowych). Pozostawienie tego zapisu oznacza, że leczenie nie będzie dostępne dla ponad 70% pacjentów z postacią nielicznostawową (ponieważ tylu pacjentów ma zajęty tylko staw kolanowy) oraz dzieci z innymi chorymi stawami. Niejasny i nieuzasadniony jest podział leków na terapię 2 stawów (tocilizumab, etanercept) lub jednego stawu (adalimumab), nie ma takiego podziału w rekomendacjach. Wg doniesień [5] skuteczność w/w leków jest podobna. c/ MIZS z zapaleniem błony naczyniowej oka kwalifikuje się do terapii adalimumabem (zgodnie z Chpl), pozostałe ww. leki nie mają takiego wskazania 3/ Postać z zapaleniem przyczepów ścięgniętych może przebiegać z zajęciem jednego stawu. Jeżeli szacuje się, że u chorych z postacią nielicznostawową ok. 6,6% dzieci wymaga terapii biologicznej, to w przypadku tej postaci aż 20%. Dlatego proponuję zmienić kryteria włączenia na „z obecnością co najmniej jednego stawu ...” (jest „co najmniej trzech stawów”), oraz wykreślić „zapalenie przyczepów ścięgniętych w co najmniej jednej lokalizacji”. Obecny zapis oznacza, że dzieci z zajęciem jednego lub dwóch stawów (w tej postaci najczęściej kończyn dolnych, często biodrowych) będą miały</p>

¹² Wskazano wytyczne ACR 2011.

Prof. A. Filipowicz-Sosnowska – Przewodnicząca Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych	
	ograniczony dostęp do terapii, pomimo, że aktywna choroba np. stawu biodrowego prowadzi do ciężkiego kalectwa. Proponuję dopisać „Do terapii kwalifikują się pacjenci z zajęciem jednego lub dwu stawów krzyżowobiodrowych stwierdzonym w MRI lub RTG” Przy zajęciu tych stawów objawem zapalenia jest ból okolicy stawów lub zapalny ból pleców – nie można zbadać obrzęku i ograniczenia ruchomości. Jednocześnie, zgodnie z rekomendacjami [6] leki anty-TNF powinny być włączane wcześniej, po nieskuteczności NLPZ. Obecny zapis nie obejmuje tych pacjentów.”
Badania przy kwalifikacji do leczenia	
„Brak uwag”	„1/. Proponuję wykreślić badanie w kierunku HIV, nie znalazłam takich rekomendacji. Natomiast bardzo ważne są badania ogólne: OB, CRP, morfologia, z rozmazem AST, ALT, bilirubina, kreatynina, analiza moczu [6] – dla jasności postępowania diagnostycznego proponuję dopisać do punktu 1, w 2 punkcie opisać monitorowanie; Zgodnie z rekomendacjami badanie w kier. TBC powinno być powtarzane co 12 miesięcy w czasie terapii biologicznej.
Monitorowanie leczenia	
„Brak uwag”	„Bez uwag”
Monitorowanie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia	
„Brak uwag”	„Zgodnie z rekomendacjami badanie w kier. TBC powinno być powtarzane co 12 miesięcy w czasie terapii biologicznej. Proponuję dopisać także coroczną kontrolę HBsAg oraz przeciwciała anty-HCV. Proponuje dopisać zasady monitorowania skuteczności terapii: np. ocena co 3 miesiące parametrów JADAS. Obecnie są opisane w punkcie 3 kryteriów wyłączenia z programu”
Czas leczenia w programie	
„RZS-należy uściślić jak długo lekarz może stosować lek w przypadku nawrotu w okresie poniżej 12 tygodni.”	„Bez uwag”
Kryteria wyłączenia	
„Brak uwag”	„1/”według oceny Gianiniego” proponuję zmienić na aktualne nazewnictwo „ według ACR Ped”, 3/ definicji ACR Ped 50 powinna brzmieć „ przy jednoczesnym braku pogorszenia o 30%” (jest 50%).”

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produkt leczniczego Humira (adalimumab) w ocenianych wskazaniach 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 05.03.2018 r. przy zastosowaniu Humira lub adalimumab. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 dokumenty, w których rekomendowano finansowanie ze środków publicznych ADA w populacji pacjentów od 6 roku życia z ERA, po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia konwencjonalnego lub w przypadku jego nietolerancji. 1 z nich ograniczono do stosowania w specjalistycznych ośrodkach reumatologicznych. W powyższych rekomendacjach zwrócono uwagę na skuteczność wnioskowanej technologii. Odnaleziono także 4 dokumenty, w których rekomendowano refundację ADA w RZS ogólnie lub z aktywnością umiarkowaną do ciężkiej, po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia konwencjonalnego. W 1 z nich zalecono, by finansowanie ADA odbywało się na takich samych zasadach co inne, aktualnie refundowane TNF- α (etanercept, infliksymab). W powyższych rekomendacjach zwrócono uwagę na skuteczność wnioskowanej technologii oraz brak długoterminowych danych dotyczących jej bezpieczeństwa.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 52. Rekomendacje refundacyjne dla produktu Humira (adalimumab)

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów		
NICE 2015 ^{13,14}	MIZS	ADA jest rekomendowany, w obrębie zarejestrowanych wskazań, jako opcja terapeutyczna w ERA u osób w wieku ≥ 6 lat, którzy niewłaściwie odpowiedzieli lub mieli nietolerancję konwencjonalnej terapii. Jeżeli więcej niż 1 technologia jest dostępna (biorąc pod uwagę objawy pozastawowe) leczenie powinno się rozpocząć od najtańszej technologii, uwzględniając koszt podania, potrzebną dawkę i koszt na dawkę leku.
SMC 2015	ERA w wieku ≥ 6 lat, którzy niewłaściwie odpowiedzieli lub mieli nietolerancję konwencjonalnej terapii	ADA został zaakceptowany do ograniczonego zastosowania w obrębie szkockiego NHS, tyko w specjalistycznych ośrodkach reumatologicznych (w tym w sieci reumatologii pediatrycznej). ADA w pediatrycznej populacji pacjentów powodowało klinicznie istotną poprawę pod względem liczb aktywnych stawów zajętych chorobą w porównaniu do placebo po 12 tygodniach leczenia.
HAS 2015, 2016	ERA u pacjentów od 6 r. ż., po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia konwencjonalnego	ADA jest rekomendowany do wpisania na listę leków refundowanych w ocenianym wskazaniu. Zaproponowano 60% stawkę zwrotu. SMR (faktyczna korzyść ze stosowania ocenianej technologii lekowej): ważna. ASMR określono na V: produkt leczniczy Humira nie zapewnia poprawy rzeczywistej korzyści, ze względu na niski poziom dowodów z badania klinicznego (np. niewłaściwy punkt końcowy w teście statystycznym dla głównej analizy, analiza wrażliwości <i>per protocol</i> nieprzewidziana w protokole nieostatecznym, nieistotne wyniki dla drugorzędnych punktów końcowych, w szczególności odpowiedzi ACR i bólu), niewielką liczbę pacjentów włączonych do badania (związanych z występowaniem tej choroby u dzieci), co nie pozwala na dokładną analizę danych dotyczących skuteczności, brak danych porównawczych z jedyną dostępną alternatywą (Enbrel od 12 lat).

¹³ Rekomendacja ta zastąpiła dotychczasowe rekomendacje AWMSG 2015.

¹⁴ W rekomendacji tej odniesiono się także do ADA w populacji pacjentów od 2 roku życia z rozszerzającym się nMIZS, po niepowodzeniu ≥ 1 csDMARDs, ale nie przetrwałym nMIZS, który umożliwia objęcie pacjentów z zajęciem 1 stawu (zgodnie z ocenianym wskazaniem).

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
Reumatoidalne zapalenie stawów		
G-BA 2007	Aktywny RZS po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia csDMARDs (w monoterapii i skojarzeniu)	ADA został wpisany na listę leków refundowanych w ocenianym wskazaniu.
CEDAC 2005	Redukcja objawów i zahamowanie progresji strukturalnych uszkodzeń u dorosłych z umiarkowaną-ciężką aktywnością RZS, którzy niewłaściwie odpowiedzieli na ≥ 1 csDMARDs. ADA może być stosowany sam, w skojarzeniu z MTX lub innym csDMARDs	ADA jest rekomendowany do wpisania na listę leków refundowanych w leczeniu pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej aktywności RZS, którzy spełniają aktualne kryteria planu leków odnoszące się do finansowania infliksymabu lub etanerceptu (np. pacjenci musieli być oporni lub nie tolerować ≥ 2 csDMARDs, w tym metotreksatu i leflunomidu). Liczba dawek powinna być ograniczona do dwudziestu sześciu 40 mg na rok bez eskalacji dawki. ADA nie powinien być stosowany z innymi antagonistami TNF- α . Wpisanie z ww. kryteriami jest rekomendowane z powodu dowodów naukowych, które nie są wystarczające do adekwatnej oceny długoterminowej korzyści lub szkody. Wymagane są względnie krótkoterminowe badania podtrzymujące objawową poprawę u pacjentów z umiarkowanym-ciężkim RZS oraz z dłuższym okresem obserwacji dla bezpieczeństwa (wystąpienie nowotworów i infekcji). W uwzględnionych w ocenie RCTs wykazano statystyczną i klinicznie istotną różnicę w poprawie objawów w porównaniu do placebo w liczbie czułych i obrzękniętych stawów, globalnej ocenie aktywności choroby przez pacjenta i lekarza oraz funkcjonalnej ocenie pacjenta. Złożone punkty końcowe (ACR20 i ACR50) były istotnie lepsze w porównaniu z placebo. W grupie ADA 40 mg co 2 tygodnie obserwowano także kliniczną i statystycznie istotną poprawę w większości podskal domen SF-36 dotyczących jakości życia w porównaniu z placebo. U pacjentów leczonych antagonistami TNF- α , w tym ADA, obserwowano występowanie chłoniaków. W badaniach w grupie ADA raportowano więcej nowotworów niż w grupie placebo (1,23% vs 0,29%). Ryzyko infekcji było wyższe w grupie ADA niż placebo (RR=1,2 [95% CI: 1,07; 1,34; p<0,01]). ADA jest podawany podskórnie co 2 tygodnie i może to być wygodniejsze dla pacjenta niż w przypadku etanerceptu (podawany 2 razy w tygodniu) czy infliksymabu (dożylnie). Koszty ADA są podobne lub mniejsze do rocznych kosztów etanerceptu czy infliksymabu.
HAS 2004, 2010, 2016	Umiarkowana-ciężka aktywność RZS, po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia csDMARDs (w tym MX)	ADA jest rekomendowany do wpisania na listę leków refundowanych w ocenianym wskazaniu. Zaproponowano 60% stawkę zwrotu. SMR (rzeczywista korzyść ze stosowania ocenianej technologii lekowej): ważna. RZS jest poważną i upośledzającą chorobą przewlekłą. Relację korzyść/ryzyko można uznać za umiarkowaną, biorąc pod uwagę niewystarczające dane dotyczące długoterminowego bezpieczeństwa. ASMR II: Produkt Humira w skojarzeniu z metotreksatem zapewnia poprawę rzeczywistej korzyści pod względem skuteczności klinicznej, ale także w zakresie spowolnienia postępu strukturalnego uszkodzenia stawu, w porównaniu do leczenia konwencjonalnego, w tym samego metotreksatu.
PBAC 2003	RZS	ADA jest rekomendowany do włączenia na listę leków refundowanych, na podstawie analizy minimalizacji kosztów z etanerceptem. Dawka ADA 40 mg co drugi tydzień równoważna jest dawce etanerceptu 25 mg dwa razy w tygodniu.

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 53. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji				Instrumenty dzielenia ryzyka
	Humira EAN: 8054083011912	Humira EAN: 5909990005055	Humira EAN: 8054083011905	Humira EAN: 5909990005031	
Austria	brak dostępności	100% dla RZS / brak refundacji dla MIZS	brak dostępności	100% dla RZS / brak refundacji dla MIZS	nie
Belgia	100%*	brak dostępności	100%*	100%*	nie
Bułgaria	brak dostępności	100%*	brak dostępności	100%*	nie
Chorwacja	100%*	100%*	100%*	100%*	nie
Cypr	brak dostępności	brak dostępności	brak dostępności	brak dostępności	nie
Czechy	100%*	100%*	100%*	100%*	nie
Dania	100%*	brak dostępności	100%*	100%*	nie
Estonia	100%*	brak dostępności	100%*	100%*	nie
Finlandia	100%*	100%*	100%*	100%*	nie
Francja	100%*	100%*	100%*	100%*	nie
Grecja	brak dostępności	brak dostępności	brak dostępności	brak dostępności	nie
Hiszpania	100%*	100%*	brak dostępności	100%*	nie
Holandia	100%*	brak dostępności	100%*	100%*	nie
Irlandia	100%*	brak dostępności	100%*	100%*	nie
Islandia	100%*	brak dostępności	100%*	100%*	nie
Liechtenstein	brak dostępności	brak dostępności	brak dostępności	100%*	nie
Litwa	100%*	brak dostępności	100%*	100%*	nie
Luksemburg	100%*	brak dostępności	brak dostępności	100%*	nie
Łotwa	100%*	brak dostępności	100%*	100%*	nie
Malta	brak dostępności	100%*	brak dostępności	brak dostępności	nie
Niemcy	100%*	100%*	100%*	100%*	nie
Norwegia	100%*	brak dostępności	100%*	100%*	nie
Portugalia	100%*	brak dostępności	brak dostępności	brak dostępności	nie
Rumunia	brak dostępności	100%*	100%*	100%*	nie
Słowacja	100%*	100%*	100%*	100%*	nie
Słowenia	100%*	100%*	100%*	100%*	nie
Szwajcaria	brak dostępności	brak dostępności	brak dostępności	100% dla RZS/ brak refundacji dla MIZS	nie
Szwecja	100%*	100%*	100%*	100%*	nie
Węgry	100%*	brak dostępności	100%*	100%*	nie
Wielka Brytania	100%*	brak dostępności	100%*	100%*	nie
Włochy	100%*	brak dostępności	100%*	100%*	nie

*bez ograniczeń.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Humira jest finansowany odpowiednio w 23 (EAN: 805408301191), 13 (EAN: 5909990005055; w tym w 1 tylko w RZS), 21 (EAN: 8054083011905), 27 (EAN: 5909990005031, w tym w 2 tylko w RZS) krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych) w zależności od dawki i opakowania. Niniejszy produkt jest refundowany ze środków publicznych w 100%. W żadnym z krajów nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Wniosek dotyczy objęcia refundacją produktów leczniczych Humira (adalimumab) w ramach rozszerzenia kryteriów włączenia w już istniejącym programie lekowym: „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06, M08)”: o RZS z umiarkowaną aktywnością choroby, nMIZS z obecnością 1 stawu obrzękniętego lub z ograniczoną ruchomością i bolesnością oraz ERA, po niepowodzeniu co najmniej 2 csDMARDs/leków immunosupresyjnych.

Wnioskodawca zaproponował RSS oraz wpisanie ocenianej technologii do już istniejącej grupy limitowej dla adalimumabu.

Produkt leczniczy w ww. podgrupach pacjentów nie był wcześniej przedmiotem oceny Agencji. Wnioskodawca zaproponował RSS.

Problem zdrowotny

MIZS to przewlekła, autoimmunologiczna choroba tkanki łącznej, z nawracającymi okresami zaostrzeń i poprawy. nMIZS to najczęstsza postać MIZS (50% przypadków). Wyróżnia się postać przetrwalą, gdy proces zapalny zajmuje <4 stawy lub rozszerzającą się, gdy obejmuje on ≥ 4 stawy po pierwszych 6 miesiącach choroby. Rozpoznaje się ją w wieku 1-3 lat, częściej u dziewczynek. Rokowanie jest dobre (wskaźnik remisji po 6-10 latach wynosi 23-47%). Istnieje duże ryzyko powikłań związanych z zapaleniem naczyń, które może prowadzić nawet do utraty wzroku.

ERA stanowi 10-5% przypadków MIZS. Charakteryzuje się obecnością antygenu HLA-B27, ostrym zapaleniem naczyń, zajęciem najczęściej stawów kończyn dolnych, występowaniem u chłopców > 6 r.ż. Powikłaniem ERA może być zapalenie wsierdza, zapalenie aorty z rozwojem wady zastawki aortalnej i skrobiawica.

Obie postaci MIZS mogą przekształcić się w pełnoobjawowy ZZSK, a nMIZS – w RZS. U dzieci, które zachorowały we wczesnym dzieciństwie, często dochodzi do zaburzeń rozwojowych.

RZS to przewlekła, autoimmunologiczna choroba układowa tkanki łącznej. Charakteryzuje się nieswoistym zapaleniem symetrycznym stawów, występowaniem zmian pozastawowych i powikłań układowych. W Polsce dotyka 0,9% osób, w tym częściej kobiet niż mężczyzn, w 4-5. dekadzie życia. Prowadzi do niepełnosprawności, inwalidztwa i przedwczesnej śmierci (7 lat krócej niż w populacji ogólnej, głównie z powodu chorób sercowo-naczyniowych). Choroba zwiększa ryzyko wystąpienia zakażeń, choroby limfoproliferacyjnej i depresji.

Alternatywne technologie medyczne

Ze względu na brak refundacji leków biologicznych w ocenianych wskazaniach wnioskodawca jako komparatory dla ADA wskazał kontynuację leczenia csDMARDs w podgrupie pacjentów z nMIZS i ERA (MTX, SSZ, CSA, chlorochina, AZA, cyklofosfamid) oraz umiarkowanym RZS (MTX w skojarzeniu z innymi csDMARDs, SSZ, leflunomid, chlorochina w monoterapii i w skojarzeniu z innymi csDMARDs). Są to technologie refundowane w Polsce w szerszych wskazaniach niż oceniane.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy było wykonanie analizy skuteczności i bezpieczeństwa ADA stosowanego w leczeniu ERA, nMIZS i mRZS w porównaniu z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną w ramach wnioskowanego programu lekowego.

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy dla MIZS włączono 2 RCT, w tym 1 dla nMIZS i 1 dla ERA. Nie odnaleziono żadnych badań obserwacyjnych. Natomiast w przeglądzie systematycznym dla RZS uwzględniono 3 RCT oraz 2 badania jednoramienne.

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów

Najważniejszym ograniczeniem AKL wnioskodawcy zarówno dla populacji ERA jak i nMIZS jest brak badań z wynikami dla populacji zgodnej z kryteriami włączenia do PL.

Dla populacji ERA wykazano IS przewagę ADA nad PLC pod względem występowania odpowiedzi zgodnej z kryteriami ACR Pedi 70 i 90 w 12 tyg. obserwacji (zaślepiena faza badania). W trakcie zaślepionej fazy badania wykazano jeszcze IS przewagę ADA nad PLC dla parametru „liczba zaatakowanych czynną chorobą stawów”. W trakcie otwartej fazy badania (12-156 tyg.) zaobserwowano stopniowy wzrost częstości występowania odpowiedzi zgodnie z kryteriami ACR Pedi 30/50/70 między 12 i 24 tyg. badania, w 52 tyg. wynik się utrzymywał w populacji „ADA od początku”, natomiast w populacji „ADA od 12 tyg.” następował powolny spadek. Od 108 tyg. dla punktów końcowych: odpowiedź zgodna z kryteriami ACR Pedi 30/50/70, dochodziło do powolnego spadku ilości wyników w całej populacji badania.

Wyniki dla większości PK dla populacji nMIZS przedstawiono opisowo, bez przedstawienia wartości liczbowych. W związku z powyższym nie było możliwe przeprowadzenie analizy wiarygodności wyników tego badania. Dane numeryczne przedstawiono jedynie dla: częstości nasilania się objawów choroby oraz liczby chorych, u których konieczne było zastosowanie pulsów steroidowych. Dla tego pierwszego punktu końcowego wykazano IS przewagę na korzyść ADA w porównaniu do PLC.

Reumatoidalne zapalenie stawów

Najważniejszym ograniczeniem AKL wnioskodawcy dla populacji RZS jest brak badań z wynikami dla populacji zgodnej z kryteriami włączenia do PL.

W badaniu ALTARA wykazano IS różnicę na korzyść ADA+csDMARDs względem PLC+csDMARDs pod względem wielkości zmiany i wartości wskaźnika DAS 28(4)-ESR. W badaniach ALTARA i STAR wykazano IS przewagę na korzyść ADA dla: ACR 20/50/70/90, zmiany liczby obrzękniętych i bolesnych stawów, zmiany stanu zdrowia, zmiany nasilenia bólu oraz wyników kwestionariuszy oceny jakości zdrowia/życia/objawów choroby.

W badaniu ReAct /ReAlise (wyniki dla populacji z umiarkowanym nasileniem RZS) [REDACTED]

Analiza bezpieczeństwa

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów

Wszystkie oceniane w trakcie fazy zaślepionej badania Burgos-Vargas 2015 PK związane z bezpieczeństwem występowały częściej w grupie ADA, lecz różnice nie były IS. W otwartej fazie badania Burgos-Vargas 2015 ciężkie zdarzenia niepożądane o możliwym związku z leczeniem po 204 tyg. obserwacji wystąpiły u ~11% uczestników badania, natomiast ciężkie zdarzenia niepożądane ogólnie wystąpiły u ~22% uczestników badania.

W badaniu SYCAMORE 2017 wykazano IS różnice na niekorzyść grupy ADA + MTX względem PLC + MTX dla następujących PK dotyczących ciężkich zdarzeń niepożądanych wykazano dla: ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem (22 vs 7%), oraz ciężkich zakażeń i zarażeń pasożytniczych ogółem (13 vs. 0%). Dla PK dotyczących zdarzeń niepożądanych wykazano IS różnice na niekorzyść grupy ADA + MTX względem PLC + MTX dla: kaszel (23 vs. 0%), zakażenia wirusowe (10 vs. 0%), bólu jamy ustnej i gardła (15 vs 3%), ból stawów (18 vs. 3%).

W badaniach dla ERA i nMIZS nie wystąpiły przypadki zgonów oraz nowotworów złośliwych.

Reumatoidalne zapalenie stawów

W badaniach ALTARA i STAR różnicę IS dla ocenianych PK dotyczących bezpieczeństwa uzyskano na niekorzyść grupy ADA + csDMARDs względem PLC + csDMARDs jedynie dla: zdarzeń niepożądanych powstałych w ciągu 24 godzin od podania leku (32 vs. 14%, 12 tyg., badanie ALTARA). Dla większości pozostałych PK występowała numeryczna różnica na niekorzyść grupy badanej, lecz różnice nie były IS.

W badaniu ReAct /ReAlise trakcie 60 mies. okresu obserwacji [REDACTED]

W badaniu ALTARA nie odnotowano wystąpienia ani jednego zgonu, natomiast w badaniu STAR wystąpił 1 zgon w grupie badanej. W badaniu ReAct/ReAlise w trakcie 60 miesięcznego okresu obserwacji, [REDACTED].

W badaniu DE019 z powodu zgonu utracono 1 (0,5%) chorego z grupy ADA 40 mg.

Wg ChPL Humira do bardzo często ($\geq 1/10$) występujących działań niepożądanych należą: zakażenia dróg oddechowych, leukopenia, niedokrwistość, zwiększenie stężenia lipidów, bóle głowy, brzucha, mięśniowo-szkieletowe, nudności i wymioty, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, wysypka, odczyn w miejscu wstrzyknięcia.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów

Celem analizy ekonomicznej było określenie opłacalności stosowania ADA w leczeniu chorych z nMIZS i ERA w ramach wnioskowanego programu lekowego. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) i wspólnej, odpowiednio w 12- i 16-letnim horyzoncie czasowym.

Wyniki analizy wnioskodawcy wskazały, że wnioskowana technologia lekowa w porównaniu do komparatorów była opłacalna (ICUR < 134 514 zł/QALY), z wyjątkiem tych dla populacji z ERA przy nieuwzględnieniu RSS. Oszacowany ICUR w podgrupie nMIZS wyniósł niecałe [REDACTED] zł/QALY (97 tys. zł/QALY bez RSS), natomiast w podgrupie ERA (przy uwzględnieniu dawkowania ADA zgodnego z programem lekowym) wyniósł ponad [REDACTED] zł/QALY (160 tys. zł/QALY bez RSS) z obu perspektyw.

Analiza wrażliwości wykazała, że największy wpływ na wyniki analizy miało skrócenie horyzontu czasowego oraz zastosowanie wastage dla ADA, które powodowały, że oceniana technologia przestawała być opłacalna. Cena progowa ADA wyniosła: 5,5 tys. zł w podgrupie nMIZS i 3,4 tys. zł w podgrupie ERA.

Najważniejszymi ograniczeniami niniejszej analizy był brak danych specyficznych dla nMIZS oraz długoterminowych dla obu ocenianych podgrup pacjentów, powodowało to konieczność przyjmowania założeń i wpływało na niepewność przedstawionych wyników. Warto też zauważyć, że uwzględnienie w analizie założenia, że część pacjentów może przyjmować ADA w warunkach domowych, znacznie zwiększa koszty ADA z perspektywy NFZ.

Reumatoidalne zapalenie stawów

Celem analizy ekonomicznej było określenie opłacalności stosowania ADA w leczeniu dorosłych chorych na RZS o umiarkowanej aktywności, po niepowodzeniu ≥ 2 csDMARDs/leków immunosupresyjnych (w tym MTX w postaci doustnej lub podskórnej), w ramach wnioskowanego programu lekowego. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) i wspólnej, odpowiednio w dożywotnym horyzoncie czasowym.

Wyniki analizy wnioskodawcy wskazały, że wnioskowana technologia lekowa w porównaniu do komparatora była opłacalna przy uwzględnieniu RSS oraz nieopłacalna bez RSS. Oszacowany ICUR wyniósł ponad [redacted] zł/QALY (137 tys. zł/QALY bez RSS) z obu perspektyw.

Analiza wrażliwości wykazała, że największy wpływ na wyniki analizy miało skrócenie horyzontu czasowego oraz zastosowanie wastage dla ADA, które powodowały, że oceniana technologia przestawała być opłacalna.

Cena progowa ADA wyniosła niecałe [redacted] zł (3,8 tys. zł bez RSS) lub ponad [redacted] zł bez względu na RSS, w zależności od uwzględnienia RSS tylko dla ADA we wnioskowanej populacji z RZS, czy całej populacji z RZS (ocenianej i aktualnie refundowanej).

Najważniejszymi ograniczeniami niniejszej analizy był niepewne dane wejściowe do modelu dotyczące skuteczności (przyjęto dla szerszej populacji) czy użyteczności stanów zdrowia, a także brak danych długoterminowych, odzwierciedlających zapisy programu lekowego, o skutkowało przyjęciem pewnych założeń, a co za tym idzie wpływało na niepewność wyników.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów

Celem analizy było oszacowanie wydatków płatnika publicznego po wprowadzeniu do refundacji produktu Humira (adalimumab) w ramach programu lekowego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06, M08)”.

Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ w dwuletnim horyzoncie czasowym.

Oszacowania wnioskodawcy wskazały, że wprowadzenie do refundacji wnioskowanej technologii lekowej spowoduje wzrost wydatków płatnika o ok. [redacted] (10 mln zł bez RSS) i [redacted] zł (28 mln zł bez RSS) odpowiednio w I i II roku, przy dawkowaniu ADA zgodnym z programem lekowym.

Analiza niepewnych parametrów wykazała, że wydatki te mogą zawierać się między: [redacted] (6,5-14 mln zł bez RSS) i [redacted] zł (22-39 mln zł bez RSS) w dwóch kolejnych latach analizy.

Do najpoważniejszych ograniczeń analizy wnioskodawcy zalicza się niepewność oszacowanej liczby pacjentów w populacji docelowej oraz różnice w szacowaniu populacji przez wnioskodawcę oraz przez ekspertów ankietowanych przez Agencję.

Reumatoidalne zapalenie stawów

Celem analizy było oszacowanie wydatków płatnika publicznego po wprowadzeniu do refundacji produktu Humira (adalimumab) w ramach programu lekowego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06, M08)”.

Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ w dwuletnim horyzoncie czasowym.

Oszacowania wnioskodawcy wskazały, że wprowadzenie do refundacji wnioskowanej technologii lekowej spowoduje wzrost wydatków płatnika o ok. [redacted] (12,5 mln zł bez RSS) w I roku oraz ok. [redacted] (35 mln zł bez RSS) w II roku. Analiza niepewnych parametrów wykazała, że wydatki te mogą zawierać się między: [redacted] zł (12-53 mln zł bez RSS) w I roku oraz [redacted] zł (33,5-70 mln zł bez RSS) w II roku.

Najpoważniejszymi ograniczeniami analizy wnioskodawcy była niepewna liczba pacjentów w populacji docelowej oraz różnice w szacowaniu populacji przez wnioskodawcę oraz przez ekspertów ankietowanych przez Agencję.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Ekspert kliniczny zwrócił uwagę, że należy uściślić długość leczenia w RZS w przypadku nawrotu w okresie poniżej 12 tygodni.

Eksperci kliniczni zgłosili zaniepokojenie w wydzieleniu podgrupy nMIZS z zajęciem 1 stawu tylko dla ADA, a nie innych leków dostępnych w programie (takie postępowanie nie znajduje uzasadnienia, np. w wytycznych klinicznych). Jeden z ekspertów klinicznych zaproponował także złagodzenie kryteriów włączenia pacjentów do programu (zrezygnowanie z czynników złej prognozy przy nMIZS czy zmniejszenie liczby zajętych stawów w ERA z 3 do 1 oraz zrezygnowanie z zapisu dotyczącego lokalizacji zapalenia przyczepów ścięgien, zaproponowano nowy zapis). Z badań przy kwalifikacji do leczenia MIZS zaproponowano wykreślenie badania w kierunku HIV, a z badań przy monitorowaniu dodanie zapisu o powtarzaniu badań w kierunku gruźlicy, na antygen HBs oraz przeciwciała anti-HCV co 12 miesięcy. W kryteriach wyłączenia pacjentów do leczenia MIZS zaproponowano zmianę oceny Gianniniego na ACR Pediatric.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 3 pozytywne rekomendacje refundacyjne: brytyjską, szkocką, francuską (w tym 1 z ograniczeniem do zastosowania w specjalistycznych ośrodkach) dotyczące ADA w populacji pacjentów od 6 roku życia z ERA, po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia konwencjonalnego lub w przypadku jego nietolerancji. Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych odnoszących się do nMIZS.

Odnaleziono także 4 pozytywne rekomendacje refundacyjne: niemiecką, francuską, kanadyjską, australijską dotyczących ADA w RZS ogólnie lub z aktywnością umiarkowaną do ciężkiej, po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia konwencjonalnego.

W powyższych rekomendacjach zwrócono uwagę na skuteczność wnioskowanej technologii oraz brak danych dotyczących jej długoterminowego bezpieczeństwa.

Uwagi dodatkowe

Nie dotyczy.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

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

Tabela 54. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
Wielokierunkowej analizy wrażliwości w ramach analizy ekonomicznej nie przeprowadzono w z perspektywy wspólnej. (§ 5 ust. 10 pkt 2 Rozporządzenia).	NIE	Wnioskodawca argumentował takie postępowanie, brakiem wpływu na wnioskowanie.
Model finansowy nie zawiera oszacowania populacji docelowej, w której technologia jest obecnie stosowana. Analiza wpływu na budżet nie zawiera dokumentu elektronicznego, umożliwiającego powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania, o których mowa w § 6 ust. 1 pkt 1c Rozporządzenia (§ 6 ust. 1 pkt 10 Rozporządzenia). Model finansowy nie zawiera oszacowania populacji docelowej, w której technologia jest obecnie stosowana.	NIE/?	Wnioskowana technologia nie jest obecnie stosowana, toteż liczba pacjentów powinna wynosić 0. Wnioskodawca w swoich obliczeniach populację tą określa jako pacjentów stosujących produkt Humira w programach lekowych ¹⁵ . Liczba pacjentów w tej populacji według wnioskodawcy wynosi 2 491 pacjentów.

¹⁵ B.32. „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) (ICD-10 K50)”, B.33. „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06, M08)”, B.35. „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L40.5, M07.1, M07.2, M07.3)”, B.36. „Leczenie inhibitorami TNF ALFA świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M45)”, B.47. „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)”

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

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

Informacje wstępne: brak.

Analiza problemu decyzyjnego: brak.

Analiza kliniczna:

W przedstawionych strategiach wyszukiwania nie przedstawiono liczby odnalezionych rekordów oddzielnie dla poszczególnych zapytań (kwerend).

Analiza ekonomiczna: brak.

Analiza wpływu na budżet: brak.

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne	
Burgos-Vargas 2015	Burgos-Vargas R., Tse S. M. L., Horneff G. i in., A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Multicenter Study of Adalimumab in Pediatric Patients With Enthesitis-Related Arthritis, <i>Arthritis Care & Research</i> 2015, 67 (11): 1503-1512
Burmester 2008	Burmester G.R., Ferraccioli G., Flipo R.-M., Clinical remission and/or minimal disease activity in patients receiving adalimumab treatment in a multinational, open-label, twelve-week study. <i>Arthritis Care and Research</i> 2008, 59 (1): 32-41 – ReAcy/ReAlise
Burmester 2012	Burmester G.R., Matucci-Cerinic M., Blasco F. i in., Long-term effectiveness and safety of adalimumab in patients with moderate versus severe rheumatoid arthritis, <i>EULAR</i> 2012, 1-2 — ReAcy/ReAlise
Burmester 2012 post	Burmester G., Matucci-Cerinic M., Navarro-Blasco F. i in., Long-Term Effectiveness and Safety of Adalimumab in Patients With Moderate Versus Severe Rheumatoid Arthritis, <i>European League Against Rheumatism Congress</i> , 6–9 June 2012 (poster) – ReAcy/ReAlise
Furst 2003	Furst D.E., Schiff M.H.; Fleischmann R.M i in., Adalimumab, a Fully Human Anti-Tumor Necrosis Factor-alpha Monoclonal Antibody, and Concomitant Standard Antirheumatic Therapy for the Treatment of Rheumatoid Arthritis: Results of STAR (Safety Trial of Adalimumab in Rheumatoid Arthritis)., <i>Journal of Rheumatology</i> . 30 (12) (pp 2563-2571) - STAR
Kennedy 2014	Kennedy W.P., Simon J.A., Offutt C. i in., Efficacy and safety of pateclizumab (anti-lymphotoxin-α) compared to adalimumab in rheumatoid arthritis: a head-to-head phase 2 randomized controlled study (The ALTARA Study). <i>Arthritis Res Ther.</i> 2014 Oct 30;16(5): 467 - ALTARA
Keystone 2004	Keystone E.C.; Kavanaugh A.F.; Sharp J.T i in., Radiographic, Clinical, and Functional Outcomes of Treatment with Adalimumab (a Human Anti-Tumor Necrosis Factor Monoclonal Ant body) in Patients with Active Rheumatoid Arthritis Receiving Concomitant Methotrexate Therapy: A Randomized, Placebo-Controlled, 52-Week Trial. <i>Arthritis and Rheumatism</i> 2004, 50 (5) pp 1400-1411 – DE019
Kleinert 2012	Kleinert S., Tony H.P., Krause A. i in., Impact of patient and disease characteristics on therapeutic success during adalimumab treatment of patients with rheumatoid arthritis: data from a German noninterventional observational study. <i>Rheumatol Int.</i> 2012 Sep;32 (9):2759-67
SYCAMORE 2017	Ramanan A. V., Dick A. D., Jones A. P. i in., Adalimumab plus Methotrexate for Uveitis in Juvenile Idiopathic Arthritis, <i>The New England Journal of Medicine</i> 2017, 376: 1637-1646
Yount 2007	Yount S., Sorensen M.V, Cella D., i in., Adalimumab plus methotrexate or standard therapy is more effective than methotrexate or standard therapies alone in the treatment of fatigue in patients with active, inadequately treated rheumatoid arthritis. <i>Clin Exp Rheumatol.</i> 2007 Nov-Dec;25(6):838-46 - STAR
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
ACR 2013	Ringold S, Weiss PF, Beukelman T., 2013 update of the 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: recommendations for the medical therapy of children with systemic juvenile idiopathic arthritis and tuberculosis screening among children receiving biologic medications, <i>Arthritis Rheum.</i> 2013 Oct;65(10):2499-512.
ACR 2015	Singh JA, Saag KG, Bridges SL Jr., 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis, <i>Arthritis Rheumatol.</i> 2016 Jan;68(1):1-26.
AWMSG 2015	AWMSG ADVICE SUPERSEDED BY NICE GUIDANCE (TA373) NICE GUIDANCE ISSUED DECEMBER 2015 Adalimumab (Humira®) is recommended as an option for use within NHS Wales for the treatment of active enthesitis-related arthritis in patients, 6 years of age and older, who have had an inadequate response to, or who are intolerant of, conventional therapy. http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/2562
CEDAC 2005	CEDAC FINAL RECOMMENDATION and REASONS for RECOMMENDATION. ADALIMUMAB. February 11, 2005
CRA 2012	Bykerk V.P., Akhavan P., Hazlewood G.S. i in., Canadian Rheumatology Association Recommendations for Pharmacological Management of Rheumatoid Arthritis with Traditional and Biologic Disease-modifying Antirheumatic Drugs, <i>J Rheumatol</i> 2012, 39: 1559-1582
EULAR 2016	Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J., EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update, <i>Ann Rheum Dis.</i> 2017 Jun;76(6):960-977
FSR 2014	Gaujoux-Viala C., Gossec L., Cantagrel A. i in., Recommendations of the French Society for Rheumatology for managing rheumatoid arthritis, <i>Joint Bone Spine</i> 2014, 81: 287-297
G-BA 2007	Adalimumab (Humira) Beschluss vom: 21.11.2006 In Kraft getreten am: 12.07.2007 BAnz. 2007 Nr. 126; 11. Juli 2007, S. 6932 Bei Rheumatoider Arthritis und Psoriasis-Arthritis (Arthritis psoriatica) Empfehlungen
HAS 2004	Comission de la Transparence, Avis 16 juin 2004, HUMIRA 40 mg, solution injectable en seringue pré-remplie https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct031580.pdf

HAS 2010	HUMIRA 40 mg solution for injection in a pre-filled syringe Box of 2 0.8 ml glass syringes with 2 alcohol swabs (CIP: 362 230-5) HUMIRA 40 mg solution for injection in pre-filled pen Box of 2 0.8 ml pens with 2 alcoholic pads (CIP: 378 014-5), https://www.google.pl/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=0ahUKEwicmfv_29zZAhXKJcAKHSQSAo8QFggoMAA&url=https%3A%2F%2Fwww.has-sante.fr%2Fportail%2Fupload%2Fdocs%2Fapplication%2Fpdf%2F2011-05%2Fhumira_-_ct7304.pdf&usq=AOvVaw1QyEjWTjfgUzq7GGT6Aivz
HAS 2015	Haute Autorite de Sante (HAS), Commission de la Transparence, Avis 1er avril 2015 HUMIRA 40 mg, solution injectable en seringue pré-remplie Boîte de 2 seringues en verre de 0,8 ml avec 2 tampons alcoolisés (CIP : 34009 362 230 5 9) HUMIRA 40 mg, solution injectable en stylo pré-rempli Boîte de 2 stylos de 0,8 ml avec 2 tampons alcoolisés (CIP : 34009 378 014 5 4) HUMIRA 40 mg/0,8 ml, solution injectable pour usage pédiatrique Etui de 2 boîtes contenant chacune un flacon de 0,8 ml de solution stérile avec 2 tampons alcoolisés (CIP : 34009 418 517 2 8)
HAS 2016	57. Haute Autorite de Sante (HAS), Commission de la Transparence, Avis 1er avril 2015 HUMIRA 40 mg, solution injectable en seringue pré-remplie Boîte de 2 seringues en verre de 0,8 ml avec 2 tampons alcoolisés (CIP : 34009 362 230 5 9) HUMIRA 40 mg, solution injectable en stylo pré-rempli Boîte de 2 stylos de 0,8 ml avec 2 tampons alcoolisés (CIP : 34009 378 014 5 4) HUMIRA 40 mg/0,8 ml, solution injectable pour usage pédiatrique Etui de 2 boîtes contenant chacune un flacon de 0,8 ml de solution stérile avec 2 tampons alcoolisés (CIP : 34009 418 517 2 8)
NICE 2015	114. NICE, Rheumatoid arthritis in adults: management; Clinical guideline cg79, Published: 25 February 2009 (last update: December 2015)
PBAC 2003	Adalimumab 40 mg per 0.8ml injection, Humira®, https://www.pbs.gov.au/pbs/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2003-12/positive-recommendations
PGE 2009	Rutkowska-Sak L., Tuszkiewicz-Misztal E., Bróz k H. i in., Stanowisko Zespołu Ekspertów ds. Reumatologii Dziecięcej przy Konsultancie Krajowym w Dziedzinie Reumatologii dotyczące terapii biologicznej w leczeniu młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, Reumatologia 2009; 47 (3): 111-115
PGE 2013	Rutkowska-Sak L., Majdan M., Tlustochowicz M., Tlustochowicz W., Przewlekłe zapalenia stawów – przejście od reumatologa pediatry do reumatologa dorosłych. Zalecenia Zespołu Ekspertów przy Konsultancie Krajowym w dziedzinie reumatologii (zalecenia w kontekście uwarunkowań związanych z przestrzeganiem zapisów programów terapeutycznych), Reumatologia 2013, 51 (4): 259-264
PGE 2016	Rutkowska-Sak L., Gietka P., Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego, Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów. Reumatologia 2016 supp 1: 76-79
PSR/RSPSSP 2012	Santos MJ, Canhão H, Conde M., Portuguese recommendations for the use of biological therapies in children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis--December 2011 update, Acta Reumatol Port. 2012 Jan-Mar;37(1):48-68
RASG/PSR 2016	Duarte C, Sousa-Neves J, Águeda A., Portuguese Recommendations for the use of biological therapies in patients with rheumatoid arthritis- 2016 update, Acta Reumatol Port. 2017 Jun 1;42(2)(Apr-Jun):112-126.
SMC 2015	Adalimumab (Humira) for the treatment of active enthesitis-related arthritis in patients, 6 years of age and older, who have had an inadequate response to, or who are intolerant of, conventional therapy, 11 May 2015
Pozostałe publikacje	
ACR 2011	Beukelman T., et al., 2011 American College of Rheumatology Recommendations for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Initiation and Safety Monitoring of Therapeutic Agents for the Treatment of Arthritis and Systemic Features. Arthritis Care & Research Vol. 63, No. 4, April 2011, pp 465–482
Adams 2010	Adams R., Walsh C., Veale D., i in., Understanding the Relationship between the EQ-5D, SF-6D, HAQ and Disease Activity in Inflammatory Arthritis, Pharmacoeconomics 2010; 28(6): pp. 477-487
Alemao 2016	Alemao E., Joo S., Kawabata H., i in., Effects of achieving target measures in rheumatoid arthritis on functional status, quality of life, and resource utilization: analysis of clinical practice data, Arthritis Care & Research 2016; 68(3): pp. 308-317
Aletaha 2005	Aletaha D, Ward MM, Machold PK, et al., Remission and Active Disease in Rheumatoid Arthritis, Defining Criteria for Disease Activity States, 2005 Arthritis & Rheumatism, 52 (9): 2625-2636
Ariza-Ariza 2006	Ariza-Ariza R., Hernandez-Cruz B., Carmona L., i in., Assessing Utility Values in Rheumatoid Arthritis: A Comparison Between Time Trade-Off and the EuroQol, Arthritis & Rheumatism 2006; 55(5): pp. 751-756
AWA RoActemra	Analiza Weryfikacyjna Agencji dla leku RoActemra (tocilizumab), OT.4351.12.2017
Bansback 2005	Bansback J.N., Brennan A., Ghatnekar O., i in., Cost effectiveness of adalimumab in the treatment of patients with moderate to severe rheumatoid arthritis in Sweden, Ann Rheum Dis 2005;64:995–1002
Baszis 2011	Baszis K., Garbutt Ji, Toib D. i in., Clinical outcomes after withdrawal of anti-tumor necrosis factor α therapy in patients with juvenile idiopathic arthritis: a twelve-year experience, Arthritis Rheum. 2011 Oct;63(10):3163-8
Brocq 2009	Brocq O., Millasseau E., Albert C., i in., Effect of discontinuing TNF α antagonist therapy in patients with remission of rheumatoid arthritis, Joint Bone Spine 76 (2009) 350-355
Chatzidionysiou 2013	Chatzidionysiou K., Vollenhoven RF., Rituximab versus anti-TNF in patients who previously failed one TNF inhibitor in an observational cohort, Scand J Rheumatol 2013;42:190–195
ChPL Amgevita	Charakterystyka Produktu Leczniczego Amgevita
ChPL Cyltezo	Charakterystyka Produktu Leczniczego Cyltezo
ChPL Humira	Charakterystyka Produktu Leczniczego Humira

ChPL Imraldi	Charakterystyka Produktu Leczniczego Imraldi
ChPL Metex	Charakterystyka Produktu Leczniczego Metex
ChPL Methofill	Charakterystyka Produktu Leczniczego Methofill
ChPL Methotrexat Ebewe	Charakterystyka Produktu Leczniczego Methotrexat-Ebewe
ChPL Namaxir	Charakterystyka Produktu Leczniczego Namaxir
ChPL Solymbic	Charakterystyka Produktu Leczniczego Solymbic
ChPL Sulfasalazin	Charakterystyka Produktu Leczniczego Sulfasalazin EN
EMA	Strona internetowa European Medicines Agency http://www.ema.europa.eu/ema/
Finckh 2007	Finckh A., Ciurea A., Brulhart L., i in., B Cell Depletion May Be More Effective Than Switching to an Alternative Anti-Tumor Necrosis Factor Agent in Rheumatoid Arthritis Patients With Inadequate Response to Anti-Tumor Necrosis Factor Agents, American College of Rheumatology 2007 DOI 10.1002/art.22520
Gajewski 2017	Gajewski P. (red). Interna Szczeklika 2017., Filipowicz-Sosnowska A., Choroby układowe tkanki łącznej. Reumatoidalne zapalenie stawów. Medycyna Praktyczna, Kraków, 2017, str. 1958-1973
Gaujoux-Viala 2011	Gaujoux-Viala C., Rat A., Guillemain F., i in., Comparison of the EQ-5D and the SF-6D Utility Measures in 813 Patients with Early Arthritis: Results from the ESPOIR Cohort, The Journal of Rheumatology 2011; 38(8): pp.1576-1584
Głuszko 2012	Głuszko P., Filipowicz-Sosnowska A., Tlustochowicz W., Reumatoidalne zapalenie stawów, Reumatologia 2012; 50/2
Gomez-Reino 2012	Gomez-Reino J.J., Manero R.J., Ruiz J., i in., Comparative effectiveness of switching to alternative tumour necrosis factor (TNF) antagonists versus switching to rituximab in patients with rheumatoid arthritis who failed previous TNF antagonists: the MIRAR Study, Ann Rheum Dis 2012;71:1861–1864
Hoshi 2015	Hoshi D., Tanaka E., Igarashi A., i in., Profiles of EQ-5D utility scores in the daily practice of Japanese patients with rheumatoid arthritis; Analysis of the IORRA database, Modern Rheumatology 2015; 26(1): pp. 40-45
Intoi 2011	Inotai A., Rojkovich B., Fulop A., i in., Kim H., Kim D., Jin Jang E., i in., Health-related quality of life and utility in patients receiving biological and non-biological treatments in rheumatoid arthritis, Rheumatology International 2011; 32(4): pp. 963-969
Isozaki 2016	Isozaki T., Nishimi S., Nishimi A., i in., A disintegrin and metalloproteinase (ADAM)-10 as a predictive factor for tocilizumab effectiveness in rheumatoid arthritis, Modern Rheumatology, DOI: 10.1080/14397595.2016.1256025
Jansen 2017	Jansen J.P., Incerti D., Mutebi A., i in., Cost-effectiveness of sequenced treatment of rheumatoid arthritis with targeted immune modulators, Journal of Medical Economics, 20:7, 703-714
Jeffery 2017	Jeffery L., Fisk L.H., Cadler C.P., i in., Plasma Levels of Eicosapentaenoic Acid Are Associated with Anti-TNF Responsiveness in Rheumatoid Arthritis and Inhibit the Etanercept-driven Rise in Th17 Cell Differentiation in Vitro, The Journal of Rheumatology 2017; 44:5
Kekow 2012	Kekow J., Muller-Ladner U., Schulze-Koops H., Rituximab is more effective than second anti-TNF therapy in rheumatoid arthritis patients and previous TNF α blocker failure, Biologics: Targets and Therapy 2012;6 191–199
Kim 2016	Kim H.L., Kim D., Jang E.J., Lee M.Y., i in., Mapping health assessment questionnaire disability index (HAQ-DI) score, pain visual analog scale (VAS), and disease activity score in 28 joints (DAS 28) onto the EuroQol-5D (EQ-5D) utility score with the KORean Observational study Network for Arthritis (KORONA) registry data, Rheumatol Int (2016) 36:505–513
Kontodimopoulos 2012	Kontodimopoulos N., Bozios P., Yfantopoulos J., i in., Longitudinal predictive ability of mapping models: examining post-intervention EQ-5D utilities derived from baseline MHAQ data in rheumatoid arthritis patients, The European Journal of Health Economics 2013; 14(2): pp. 307-314
Kotaniemi 2001	Kotaniemi K, Uveitis in Juvenile Idiopathic Arthritis, Department of Ophthalmology, University of Helsinki, Heinola 2001
Linde 2010	Linde L., Sorensen J., Ostergaard M., i in., Does clinical remission lead to normalization of EQ-5D in patients with rheumatoid arthritis and is selection of remission criteria important?, The Journal of Rheumatology 2010; 37(2): pp. 285-290
Linde 2013	Linde L., Sorensen J., Ostergaard M., i in., Gain in quality-adjusted life-years in patients with rheumatoid arthritis during 1 year of biological therapy: a prospective study in clinical practice, The Journal of Rheumatology 2013; 40(9): pp. 1479-1486
Mourao 2017	Mourao A.F., Ribeiro C., Borges J., i in., Real-life effectiveness of Golimumab in biologic-naïve patients with rheumatoid arthritis – data from the Rheumatic Diseases Portuguese Register, ACTA Reumatol Port. 2017;42:141-149
Nair 2015	Nair S., Welsing P., Marijnissen A., i in., Does disease activity add to functional disability in estimation of utility for rheumatoid arthritis patients on biologic treatment?, Rheumatology 2016; 55(1): pp. 94-102
Obwieszczenie MZ (grudzień 2017)	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdr. 2017.129)

Obwieszczenie MZ (luty 2018)	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 lutego 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdr. 2018.13)
Ogden 2004	Ogden C.L., Fryar C.D., Carroll M.D., i in., Mean Body Weight, Height, and Body Mass Index, United States 1960–2002, Advance data from vital and health statistics; no 347. Hyattsville, Maryland: National Center for Health Statistics. 2004
Ogata 2017	Ogata A., Tanaka Y., Ishii T., i in., A randomized, double-blind, parallel-group, phase III study of shortening the dosing interval of subcutaneous tocilizumab monotherapy in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to subcutaneous tocilizumab every other week: Results of the 12-week double-blind period, <i>Modern Rheumatology</i> , 2017. http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14397595.2017.1332507
Pope 2013	Pope EJ, Haraoui B, Rampakakis E, et al., Treating to a Target in Established Active Rheumatoid Arthritis Patients Receiving a Tumor Necrosis Factor Inhibitor: Results From a Real-World Cluster-Randomized Adalimumab Trial 2013, <i>Arthritis Care & Research</i> , 65 (9): 1401–1409
PPZ 2016	Unia Europejska, Fundusze Europejskie, Ogólnopolski program profilaktyki pierwotnej i wczesnego wykrywania reumatoidalnego zapalenia stawów, Program polityki zdrowotnej, okres realizacji: 2016-2020
Program Lekowy	Program Lekowy B.33. Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)
Protokół nr 103	Protokół nr 103 z posiedzenia Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych dnia 6 września 2017 roku
Protokół nr 106	Protokół nr 106 z posiedzenia Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych dnia 13 grudnia 2017 roku
Provan 2015	Provan A.S., Berg J.I., Hammer B.H., i in., The Impact of Newer Biological Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs on Cardiovascular Risk Factors: A 12-Month Longitudinal Study in Rheumatoid Arthritis Patients Treated with Rituximab, Abatacept and Tocilizumab, <i>PLoS ONE</i> 10(6): e0130709. doi:10.1371/journal.pone.0130709
Puszczewicz 2010	Puszczewicz M. (red.), Wielka Interna Reumatologia, Smolewska E., Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów, <i>Medical Tribune Polska</i> , Warszawa, 2010, str. 89-96
Ramanan 2017	Ramanan AV, Dick A D, Jones AP et al., Adalimumab plus Methotrexate for Uveitis in Juvenile Idiopathic Arthritis, 2017, <i>The New England Journal of Medicine</i> , 376: 1637-1646
Ravelli 2008	Ravelli A, Martini A, <i>Clinical Immunology (Third Edition)</i> , 2008 https://www.sciencedirect.com/topics/immunology-and-microbiology/oligoarthritis
Riemsma 2011	Riemsma R, AI MJ, Lhachimi SK, Armstrong N, Misso K, Manning N, Lang S, Severens JL, Kleijnen J. Tocilizumab for the treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis: a Single Technology Appraisal. York: Kleijnen Systematic Reviews Ltd. 2011
Salaffi 2011	Salaffi F., Carotti M., Ciapetti A., i in., A comparison of utility measurements using EQ-5D and SF-6D preference-based generic instruments in patients with rheumatoid arthritis, <i>Clinical and Experimental Rheumatology</i> 2011; 29(4): pp. 661-671
Santos-Moreno 2014	Santos-Moreno P.I., Hoz-Valle J., Villarreal L., I in., Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate alone and in combination with other conventional DMARDs using the T2T strategy. A cohort study, <i>Clin Rheumatol DOI</i> 10.1007/s10067-014-2794-9
Schiff 2014	Schiff H., Kempis. J., Goldblum R., i in., Rheumatoid arthritis secondary non-responders to TNF can attain an efficacious and safe response by switching to certolizumab pegol: a phase IV, randomised, multicentre, double-blind, 12-week study, followed by a 12-week open-label phase, <i>Ann Rheum Dis</i> 2014;73:2174–2177
Shepherd 2016	Shepherd J., Cooper K., Harris P., Picot J., Rose M., The clinical effectiveness and cost-effectiveness of abatacept, adalimumab, etanercept and tocilizumab for treating juvenile idiopathic arthritis: a systematic review and economic evaluation. <i>Health Technology Assessment</i> Vol. 20, 2016
Sioni 2012	Sioni J.E., Hallinen T.A., Puolakka K., i in., Cost-effectiveness of adalimumab, etanercept, and tocilizumab as first-line treatments for moderate-to-severe rheumatoid arthritis, <i>Journal of Medical Economics</i> 2012, 340–351
Sokka 2009	Sokka T, Kautiainen H, Pincus T, et al., Disparities in rheumatoid arthritis disease activity according to gross domestic product in 25 countries in the QUEST–RA database 2009, <i>Ann Rheum Dis</i> , 68: 1666–1672
Stanfield 2010	Standfield L., Norris S., Harvey C., i in., Relationship Between Rheumatoid Arthritis Disease Severity, Health-Related Utility, and Resource Use in Australian Patients: A Cross-Sectional, Multicenter Study, <i>Clinical Therapeutics</i> 2010; 32(7): pp. 1329-1342
Stephens 2015	Stephens S., Botteman F.M., Cifaldi A.M., i in., Modelling the cost-effectiveness of combination therapy for early, rapidly progressing rheumatoid arthritis by simulating the reversible and irreversible effects of the disease, <i>BMJ Open</i> 2015;5:e006560
Torrente-Segarra 2015	Torrente-Segarra V., Pereira A., Morla R., i in., VARIAR Study: Assessment of Short-term Efficacy and Safety of Rituximab Compared to an Tumor Necrosis Factor Alpha Antagonists as Second-line Drug Therapy in Patients With Rheumatoid Arthritis Refractory to a First Tumor Necrosis Factor Alpha Antagonist, <i>Reumatol Clin</i> . 2015. http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2015.11.019
Ungar 2011	Ungar WJ., Costa V., Hancock-Howard R., Feldman BM., Laxer RM., Cost-effectiveness of biologics in polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis patients unresponsive to disease-modifying antirheumatic drugs. <i>Arthritis Care & Research</i> Vol. 63, No. 1, January 2011, pp 111–119
Żuber 2015	Żuber Z, Turowska-Heydel D, Sobczyk M, Chudek J, Prevalence of HLA-B27 antigen in patients with juvenile idiopathic arthritis, 2015, <i>Reumatologia</i> , 53 (3): 125-130

15. Załączniki

15.1. Analizy wnioskodawcy

- Zał. 1. Analiza problemu decyzyjnego dla leku Humira® (adalimumab) w leczeniu chorych na nielicznostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów oraz młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych, [REDACTED] Wersja 1.1, Warszawa, 05.01.2018 r.
- Zał. 2. Analiza efektywności klinicznej dla leku Humira® (adalimumab) w leczeniu chorych na nielicznostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów oraz młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych, [REDACTED] Wersja 1.1, Warszawa, 05.01.2018 r.
- Zał. 3. Analiza ekonomiczna dla leku Humira® (adalimumab) w leczeniu chorych na nielicznostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów oraz młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych, [REDACTED] Wersja 1.2, Warszawa, 02.02.2018 r.
- Zał. 4. Analiza wpływu na system ochrony dla leku Humira® (adalimumab) w leczeniu chorych na nielicznostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów oraz młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych, [REDACTED] Wersja 1.2, Warszawa, 02.02.2018 r.
- Zał. 5. Analiza racjonalizacyjna dla leku Humira® (adalimumab) w leczeniu chorych na nielicznostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów oraz młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych, [REDACTED] Wersja 1.2, Warszawa, 02.02.2018 r.
- Zał. 6. Analiza problemu decyzyjnego dla leku Humira® (adalimumab) w leczeniu chorych na reumatoidalne zapalenie stawów o umiarkowanej aktywności, u których nastąpiło niepowodzenie terapii co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi (w tym po niepowodzeniu terapii metotreksatem), [REDACTED] Wersja 1.1, Warszawa, 5.01.2018 r.
- Zał. 7. Analiza efektywności klinicznej dla leku Humira® (adalimumab) w leczeniu chorych na reumatoidalne zapalenie stawów o umiarkowanej aktywności, u których nastąpiło niepowodzenie terapii co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi (w tym po niepowodzeniu terapii metotreksatem), [REDACTED] Wersja 1.1, Warszawa, 5.01.2018 r.
- Zał. 8. Analiza ekonomiczna dla leku Humira® (adalimumab) w leczeniu chorych na reumatoidalne zapalenie stawów o umiarkowanej aktywności, u których nastąpiło niepowodzenie terapii co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi (w tym po niepowodzeniu terapii metotreksatem), [REDACTED] Wersja 1.2, Warszawa, 2.02.2018 r.
- Zał. 9. Analiza wpływu na system ochrony dla leku Humira® (adalimumab) w leczeniu chorych na reumatoidalne zapalenie stawów o umiarkowanej aktywności, u których nastąpiło niepowodzenie terapii co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi (w tym po niepowodzeniu terapii metotreksatem), [REDACTED] Wersja 1.2, Warszawa, 2.02.2018 r.
- Zał. 10. Analiza racjonalizacyjna dla leku Humira® (adalimumab) w leczeniu chorych na reumatoidalne zapalenie stawów o umiarkowanej aktywności, u których nastąpiło niepowodzenie terapii co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi (w tym po niepowodzeniu terapii metotreksatem), [REDACTED] Wersja 1.2, Warszawa, 2.02.2018 r.

15.2 Aktualnie refundowane technologie lekowe

Tabela 55. Aktualnie refundowane technologie lekowe w szerszych wskazaniach niż oceniane

Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	UCZ	CD	WLF	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	WDŚ
azatiopryna									
Azathioprine VIS, tabl., 50 mg	30 szt. (1 słoik po 30 szt.)	5909990232826	13,61	18,57	17,46	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	m.in.: choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	4,31
Azathioprine VIS, tabl., 50 mg	50 szt. (1 słoik po 50 szt.)	5909990232819	22,03	29,10	29,10	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	m.in.: choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	3,20
Imuran, tabl. powł., 50 mg	100 szt. (4 blist. po 25 szt.)	5909990277810	50,11	61,75	58,20	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	m.in.: choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	7,11
chlorochina									
Arechin, tabl., 250 mg	30 tabl.	5909991139582	14,20	19,39	19,39	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	m.in. choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	30%	5,82
cyklosporyna									
Cyclaid, kaps. miękkie, 100 mg	50 szt.	5909990787463	238,09	268,47	268,12	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	m.in. choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	3,55
Cyclaid, kaps. miękkie, 25 mg	50 szt.	5909990787289	53,95	67,13	67,03	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	m.in. choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	3,30

Cyclaid, kaps. miękkie, 50 mg	50 szt.	5909990787357	113,89	134,06	134,06	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	m.in. choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	3,20
Equoral, kaps. elastyczne, 100 mg	50 szt. (5 blist.po 10 kaps.)	5909990946624	238,14	268,53	268,12	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	m.in. choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	3,61
Equoral, roztwór doustny, 100 mg/ml	50 ml	5909990946716	277,56	311,23	311,23	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	m.in. choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	3,20
Equoral, kaps. elastyczne, 25 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	5909990946426	54,00	67,18	67,03	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	m.in. choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	3,35
Equoral, kaps. elastyczne, 50 mg	50 szt. (5 blist.po 10 kaps.)	5909990946525	113,94	134,12	134,06	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	m.in. choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	3,26
Sandimmun Neoral, kaps. miękkie, 10 mg	60 szt.	5909990406111	46,72	55,86	32,17	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	m.in. choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	26,89
Sandimmun Neoral, kaps. miękkie, 100 mg	50 szt.	5909990336814	301,32	334,87	268,12	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	m.in. choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	69,95
Sandimmun Neoral, roztwór doustny, 100 mg/ml	but. 50 ml	5909990336913	359,01	396,75	311,23	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	m.in. choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	88,72
Sandimmun Neoral, kaps. miękkie, 25 mg	50 szt.	5909990336616	82,97	97,60	67,03	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	m.in. choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	33,77
Sandimmun Neoral, kaps. miękkie, 50 mg	50 szt.	5909990336715	150,52	172,53	134,06	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	m.in.: choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	41,67

cyklofosfamid									
Endoxan, tabl. drażowane, 50 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	5909990240814	72,36	88,08	88,08	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	m.in.: choroby autoimmunizacyjne	ryczałt	3,20
leflunomid									
Arava, tabl. powł., 10 mg	30 tabl. (but.)	5909990977826	51,84	64,02	60,50	Aktywna postać reumatoidalnego zapalenia stawów	młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów - postać wielostawowa po niepowodzeniu terapii lub w przypadku nietolerancji metotreksatu	ryczałt	6,72
Arava, tabl. powł., 20 mg	30 tabl. (but.)	5909990977925	101,52	120,19	120,19	Aktywna postać reumatoidalnego zapalenia stawów	młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów - postać wielostawowa po niepowodzeniu terapii lub w przypadku nietolerancji metotreksatu	ryczałt	3,20
Leflunomid Bluefish, tabletki powlekane, 10 mg	30 szt.	5909991309138	42,12	53,82	53,82	Aktywna postać reumatoidalnego zapalenia stawów	młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów - postać wielostawowa po niepowodzeniu terapii lub w przypadku nietolerancji metotreksatu	ryczałt	3,20
Leflunomid Bluefish, tabletki powlekane, 20 mg	30 szt.	5909991309145	84,24	102,04	102,04	Aktywna postać reumatoidalnego zapalenia stawów	młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów - postać wielostawowa po niepowodzeniu terapii lub w przypadku nietolerancji metotreksatu	ryczałt	3,20
Leflunomide medac, tabl. powł., 10 mg	30 szt.	4037353010604	48,49	60,50	60,50	Aktywna postać reumatoidalnego zapalenia stawów	młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów - postać wielostawowa po niepowodzeniu terapii lub w przypadku nietolerancji metotreksatu	ryczałt	3,20
Leflunomide medac, tabl. powł., 15 mg	30 szt.	4037353015388	72,74	88,52	88,52	Aktywna postać reumatoidalnego zapalenia stawów	młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów - postać wielostawowa po niepowodzeniu terapii lub w przypadku nietolerancji metotreksatu	ryczałt	3,20

Leflunomide medac, tabl. powl., 20 mg	30 szt.	4037353010628	96,98	115,42	115,42	Aktywna postać reumatoidalnego zapalenia stawów	młodzięcze idiopatyczne zapalenie stawów - postać wielostawowa po niepowodzeniu terapii lub w przypadku nietolerancji metotreksatu	ryczałt	3,20
Leflunomide Sandoz, tabl. powl., 20 mg	30 szt.	5909990858651	96,98	115,42	115,42	Aktywna postać reumatoidalnego zapalenia stawów	młodzięcze idiopatyczne zapalenie stawów - postać wielostawowa po niepowodzeniu terapii lub w przypadku nietolerancji metotreksatu	ryczałt	3,20
metotreksat									
Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg/ml	1 amp.-strz.a 0,375 ml	5907626701852	16,58	22,39	22,39	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	3,20
Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg/ml	1 amp.-strz.a 0,5 ml	5907626701913	22,73	29,85	29,85	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	3,20
Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg/ml	1 amp.-strz.a 0,75 ml	5907626702033	35,28	44,76	44,76	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	3,20
Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg/ml	1 amp.-strz.a 1 ml	5909990735235	48,15	59,69	59,69	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	3,20
Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg/ml	1 amp.-strz.a 1,25 ml	5909990735266	61,26	74,62	74,62	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	3,20
Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg/ml	1 amp.-strz.a 1,5 ml	5909990735297	74,37	89,55	89,55	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	3,20

Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 20 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,375 ml	5907626701869	74,37	89,55	89,55	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	3,20
Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 20 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,5 ml	5907626701920	101,20	119,40	119,40	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	3,20
Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 20 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,75 ml	5907626702040	155,84	179,09	179,09	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	3,20
Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 20 mg/ml	4 amp.-strz.po 1 ml	5909990735242	211,11	238,81	238,81	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	3,41
Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 20 mg/ml	4 amp.-strz.po 1,25 ml	5909990735273	266,86	298,50	298,50	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	4,27
Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 20 mg/ml	4 amp.-strz.po 1,5 ml	5909990735303	322,55	358,14	358,14	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	5,12
Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,15 ml	5909990791286	223,56	252,46	252,46	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	3,84
Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,2 ml	5909990791347	298,08	332,44	332,44	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	5,12
Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,25 ml	5909990922741	372,60	412,43	412,43	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	6,40

Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,3 ml	5909990791392	447,12	492,43	492,43	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	7,68
Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,35 ml	5909990922758	521,64	572,41	572,41	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	8,96
Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,4 ml	5909990791477	596,16	652,40	652,40	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	10,24
Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,45 ml	5909990922765	670,68	732,38	732,38	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	11,52
Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,5 ml	5909990791521	745,20	812,37	812,37	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	12,80
Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,55 ml	5909990922772	819,72	892,36	892,36	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	14,08
Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,6 ml	5909990928125	894,24	972,34	972,34	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	15,36
Methofill, tabl., 10 mg	100 tabl.	5055565744369	59,88	73,99	73,99	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	sarkoidoza; ziarniniakowe choroby płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL	ryczałt	42,67
Methofill, tabl., 10 mg	50 tabl.	5055565744352	29,94	38,90	38,65	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	sarkoidoza; ziarniniakowe choroby płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL	ryczałt	21,58

Methofill, tabl., 2,5 mg	100 tabl.	5055565744161	14,97	20,53	19,33	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	sarkoidoza; ziarniniakowe choroby płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL	ryczałt	11,87
Methofill, tabl., 2,5 mg	50 tabl.	5055565744154	7,48	10,83	9,66	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	sarkoidoza; ziarniniakowe choroby płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL	ryczałt	6,50
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,15 ml	5055565730881	18,63	24,54	22,39	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	5,35
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,2 ml	5055565730911	24,84	32,06	29,85	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	5,41
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,25 ml	5055565730959	31,05	39,46	37,32	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	5,34
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,3 ml	5055565730966	37,26	46,84	44,78	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	5,26
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,35 ml	5055565731000	43,47	54,20	52,24	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	5,16
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,4 ml	5055565731024	49,68	61,30	59,71	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	4,79
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,45 ml	5055565731062	55,89	68,40	67,17	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	4,43

Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,5 ml	5055565731079	62,10	75,51	74,63	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	4,08
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,6 ml	5055565731116	74,52	89,71	89,56	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	3,35
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,15 ml	5055565730898	74,52	89,71	89,56	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	3,35
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,2 ml	5055565730928	99,36	117,47	117,47	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	3,20
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,3 ml	5055565730973	149,04	171,95	171,95	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	3,20
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,4 ml	5055565731031	198,72	225,80	225,80	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	3,41
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,5 ml	5055565731086	248,40	279,12	279,12	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	4,27
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,6 ml	5055565731123	298,08	332,44	332,44	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	5,12
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	8 amp.-strz.po 0,15 ml	5055565730904	149,04	171,95	171,95	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	3,20

Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	8 amp.-strz.po 0,2 ml	5055565730935	198,72	225,80	225,80	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	3,41
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	8 amp.-strz.po 0,3 ml	5055565730980	298,08	332,44	332,44	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	5,12
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	8 amp.-strz.po 0,4 ml	5055565731048	397,44	439,10	439,10	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	6,83
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	8 amp.-strz.po 0,5 ml	5055565731093	496,80	545,75	545,75	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	8,53
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	8 amp.-strz.po 0,6 ml	5055565731130	596,16	652,40	652,40	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	10,24
Methotrexat-Ebewe, tabl., 10 mg	50 szt.	5909990453924	32,36	41,44	38,65	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	sarkoidoza; ziarniniakowe choroby płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL	ryczałt	24,12
Methotrexat-Ebewe, tabl., 2,5 mg	50 szt.	5909990453726	8,09	11,47	9,66	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	sarkoidoza; ziarniniakowe choroby płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL	ryczałt	7,14
Methotrexat-Ebewe, tabl., 5 mg	50 szt.	5909990453825	16,18	21,80	19,33	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	sarkoidoza; ziarniniakowe choroby płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL	ryczałt	13,14
Metotab, tabl., 10 mg	100 tabl.	5909991064303	63,03	77,30	77,30	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	sarkoidoza; ziarniniakowe choroby płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL	ryczałt	42,67
Metotab, tabl., 2,5 mg	100 tabl.	5909991064228	15,76	21,36	19,33	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	sarkoidoza; ziarniniakowe choroby płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL	ryczałt	12,70

Metotab, tabl., 7,5 mg	100 tabl.	5909991064266	47,27	59,09	57,98	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	sarkoidoza; ziarniniakowe choroby płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL	ryczałt	33,11
Namaxir, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 10 mg	4 amp.-strz.	5909991252724	90,18	107,83	107,83	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	3,20
Namaxir, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 15 mg	4 amp.-strz.	5909991252762	139,32	161,75	161,75	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	3,20
Namaxir, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg	4 amp.-strz.	5909991252809	189,54	216,16	216,16	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	3,41
Namaxir, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 25 mg	4 amp.-strz.	5909991252847	239,76	270,05	270,05	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	4,27
Namaxir, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 30 mg	4 amp.-strz.	5909991252885	290,52	324,51	324,51	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	5,12
Namaxir, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 7,5 mg	4 amp.-strz.	5909991252700	66,42	81,20	81,20	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	3,20
Trexan, tabl., 10 mg	100 szt. (1 poj.po 100 szt)	5909990730346	64,80	79,16	77,30	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	sarkoidoza; ziarniniakowe choroby płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL	ryczałt	44,53
sulfasalazyna									
Salazopyrin EN, tabl. dojel., 500 mg	100 szt. (1 poj.po 100 szt.)	5909990864423	45,36	57,20	57,20	Choroba Leśniowskiego-Crohna; Wrzodziejące zapalenie jelita grubego	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	3,20

Salazopyrin EN, tabl. dojel., 500 mg	100 szt. (1 poj.po 100 szt.)	5909990864423	45,36	57,20	57,20	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		30%	17,16
Salazopyrin EN, tabl. dojel., 500 mg	50 szt. (1 poj.po 50 szt.)	5909990864416	24,41	31,93	30,14	Choroba Leśniowskiego-Crohna; Wrzodziejące zapalenie jelita grubego	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	4,99
Salazopyrin EN, tabl. dojel., 500 mg	50 szt. (1 poj.po 50 szt.)	5909990864416	24,41	31,93	30,14	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		30%	10,83
Sulfasalazin EN Krka, tabl. dojel., 500 mg	100 szt.	5909990283323	48,28	60,27	60,27	Choroba Leśniowskiego-Crohna; Wrzodziejące zapalenie jelita grubego	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	3,20
Sulfasalazin EN Krka, tabl. dojel., 500 mg	100 szt.	5909990283323	48,28	60,27	60,27	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		30%	18,08
Sulfasalazin EN Krka, tabl. dojel., 500 mg	50 szt.	5909990283316	24,25	31,76	30,14	Choroba Leśniowskiego-Crohna; Wrzodziejące zapalenie jelita grubego	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	4,82
Sulfasalazin EN Krka, tabl. dojel., 500 mg	50 szt.	5909990283316	24,25	31,76	30,14	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		30%	10,66
Sulfasalazin Krka, tabl. powl., 500 mg	50 szt.	5909990283217	22,68	30,11	30,11	Choroba Leśniowskiego-Crohna; Wrzodziejące zapalenie jelita grubego	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	3,20
Sulfasalazin Krka, tabl. powl., 500 mg	50 szt.	5909990283217	22,68	30,11	30,11	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		30%	9,03