

Rekomendacja nr 109/2019

z dnia 12 grudnia 2019 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Hyrimoz
(adalimumab), roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce,
40 mg, 2 wstrzykiwacze; Hyrimoz (adalimumab), roztwór do
wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 40 mg, 2 amp. - strzyk.
z zabezpieczeniem, we wskazaniu: leczenie czynnego
i postępującego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych, gdy
odpowiedź na uprzednio stosowane leki modyfikujące przebieg
choroby okazała się niewystarczająca**

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Hyrimoz (adalimumab), roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 40 mg, 2 wstrzykiwacze, kod EAN: 07613421020880;
- Hyrimoz (adalimumab), roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 40 mg, 2 amp. - strzyk. z zabezpieczeniem, kod EAN: 07613421020897

we wskazaniu: leczenie czynnego i postępującego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych, gdy odpowiedź na uprzednio stosowane leki modyfikujące przebieg choroby okazała się niewystarczająca.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe i wyniki analiz farmakoekonomicznych oraz wytyczne kliniczne stwierdza, że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej jest niezasadne.

Ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania adalimumabu (ADA) u pacjentów z aktywnym łuszczycowym zapaleniem stawów (ŁZS) przeprowadzono na podstawie kilkunastu badań pierwotnych, w tym 3 RCT. Na potrzeby przeprowadzenia przeglądu systematycznego oraz porównania skuteczności i bezpieczeństwa ADA z odpowiednimi komparatorami, wyodrębniono trzy subpopulacje: A – pacjenci z ŁZS niespełniający kryteriów włączenia do obowiązującego programu lekowego B.35., B – pacjenci kwalifikujący się do PL

B.35., C – pacjenci wykluczeni z PL B.35. na skutek zbyt długiego czasu leczenia lub utrzymującej się odpowiedzi na leczenie.

Analiza skuteczności wykazała istotną statystycznie przewagę ADA±ksLMPCh nad PLC±ksLMPCh w zakresie większości punktów końcowych dotyczących jakości życia w populacji A. Dla populacji B wykazano jedynie znamiennej statystycznie wyższość ADA nad INF w ocenie domeny zdrowia fizycznego w kwestionariuszu SF-36. W populacji C nie oceniano jakości życia.

W zakresie odpowiedzi na leczenie, ADA±ksLMPCh wykazał istotną statystycznie przewagę w populacji A nad PLC±ksLMPCh we wszystkich punktach końcowych, wskazanych jako istotne klinicznie przez ekspertów: ACR20, ACR50, ACR70, PsARC, DAS-28. Dla populacji B nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w skuteczności ADA vs ETA i vs INF na podstawie włączonych badań pierwotnych. Do oceny skuteczności w populacji C posłużono się częstością występowania nawrotów po przerwaniu leczenia biologicznego oraz czasem do wystąpienia nawrotu. Nawrót choroby wystąpił u ok. 80% pacjentów, a średni czas do jego wystąpienia wynosił od 10,6 tyg. do 52 tyg.

Analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona tylko dla populacji A oraz B. W badaniach włączonych dla populacji A nie raportowano wystąpienia zgonu. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w częstości występowania poważnych zdarzeń niepożądanych, a częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych (SAEs) w grupie ADA w obu badaniach dla populacji A nie przekroczyła 2%. Wśród wszystkich zdarzeń niepożądanych (AEs) odnotowano znamiennej statystyczną mniejszą szansę na wystąpienie AEs ogółem w ramieniu ADA niż w ramieniu PLC. Dodatkowo wykazano również istotną statystycznie mniejszą szansę w grupie stosującej ADA na wystąpienie AEs: zaostrzenia łuszczycy oraz zaostrzenia ŁZS. W przypadku populacji B analiza częstości występowania AEs ogółem nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami ADA, INF i ETA.

Podstawowym ograniczeniem analizy klinicznej jest brak dowodów naukowych na skuteczność i bezpieczeństwo terapii ADA dla populacji C. Pomimo przeprowadzenia dodatkowego przeglądu systematycznego pod kątem oceny skuteczności w tej grupie, włączone badania nie są zgodne z kryteriami włączenia i wyłączenia do przeglądu systematycznego w zakresie populacji, interwencji oraz komparatora. Należy zauważyć, że populacja C stanowi dużą część docelowej populacji, w której produkt leczniczy Hyrimoz ma być stosowany po objęciu refundacją, a wnioskowanie na podstawie odnalezionych dowodów naukowych dla tej grupy pacjentów w zasadzie jest niemożliwe.

Ponadto, należy podkreślić, że badanie OPAL Broaden (populacja A) zostało zaprojektowane w celu wykazania wyższości tofacytynibu (TOF) nad brakiem leczenia (PLC), częścią badania było też porównanie ADA vs PLC. Niemniej jednak hipoteza *superiority* dotyczyła tylko porównania TOF vs PLC. W badaniu Genovese 2007 (populacja A) porównanie przeprowadzone w 32,7% badanej próby prawdopodobnie nie dotyczyło przyjętego komparatora.

Badania pierwotne odnalezione dla populacji B odnoszą się tylko do części przyjętych komparatorów (infliksymab, etanercept). Nie odnaleziono dowodów dla pozostałych komparatorów: golimumabu, sekukinumabu i certolizumabu pegol, które także są dostępne w PL B.35. W populacji B ocena bezpieczeństwa ADA jest utrudniona ze względu na niewielką liczbę danych dostępnych w analizowanym zakresie.

Dodatkowo włączone do analizy klinicznej badania pierwotne w niewielkim stopniu dostarczają danych o skuteczności ADA po wcześniejszym leczeniu iTNF, a biorąc pod uwagę wnioskowane wskazanie, taka sytuacja kliniczna może zaistnieć w praktyce.

Zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej wnioskodawcy stosowanie produktu leczniczego Hyrimoz w leczeniu łuszczykowego zapalenia stawów w ramach refundacji aptecznej

Należy zaznaczyć, że analiza ekonomiczna wnioskodawcy obarczona jest wieloma ograniczeniami. Oszacowania przeprowadzono dla 3 subpopulacji odzwierciedlających możliwe sekwencje leczenia, jednakże żadna z sekwencji nie oddaje w pełni porównania z komparatorami zdefiniowanymi w analizie problemu decyzyjnego.

Analiza wpływu na budżet przeprowadzona przez wnioskodawcę wykazała, że podjęcie pozytywnej decyzji o rozpoczęciu refundacji leku Hyrimoz w ramach refundacji aptecznej we wnioskowanym wskazaniu

Zgodnie z wynikami analizy, wydatki NFZ

Poważnym ograniczeniem powyższej analizy jest niepewność co do prawidłowości oszacowań populacji docelowej, co potwierdzają także wyniki przeprowadzonej przez wnioskodawcę analizy wrażliwości. Wnioskodawca przyjął założenie, że rozpoczęcie finansowania leku Hyrimoz w ramach wykazu otwartego spowoduje zaprzestanie refundacji pozostałych leków zawierających ADA w ramach PL B.35, natomiast nie wyjaśnił w jaki sposób leczeni będą pacjenci, którzy do tej pory stosowali adalimumab w ramach tego programu. Ponadto, przyjęte przez wnioskodawcę założenie w opinii Agencji może spowodować, że znaczna część chorych, którzy do tej pory stosowali adalimumab w ramach PL, będzie docelowo dalej leczona ADA w ramach refundacji aptecznej. Wskazywałoby to na zniżenie liczebności populacji docelowej przez wnioskodawcę.

Należy także podkreślić, że zmiana kategorii refundacyjnej dla leku Hyrimoz pociągnie za sobą zmiany w kształcie obecnie funkcjonującego programu lekowego B.35. „Leczenie łuszczykowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M 07.3)”, tj. inne niż Hyrimoz leki zawierające adalimumab finansowane aktualnie ze środków publicznych (Humira, Amgevita, Imraldi) nie będą mogły być dalej finansowane w ramach programu lekowego w przypadku zmiany kategorii refundacyjnej dla leku Hyrimoz.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Hyrimoz (adalimumab), roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 40 mg, 2 wstrzykiwacze, kod EAN: 07613421020880 z ceną zbytu netto w wysokości zł;
- Hyrimoz (adalimumab), roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 40 mg, 2 amp. - strzyk. z zabezpieczeniem, kod EAN: 07613421020897 z ceną zbytu netto w wysokości zł,

we wskazaniu: leczenie czynnego i postępującego łuszczykowego zapalenia stawów u dorosłych, gdy odpowiedź na uprzednio stosowane leki modyfikujące przebieg choroby okazała się niewystarczająca.

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej – lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym. Poziom odpłatności dla pacjenta – ryczałt. Lek ma być finansowany w ramach nowej grupy limitowej. Nie przedstawiono instrumentu dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

Łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS, ang. *psoriatic arthritis*, ICD-10: L40.5, M07.1, M07.2, M07.3) to przewlekła immunologiczna choroba zapalna stawów u chorych na łuszczycę, zaliczana do spondyloartropatii.

Etiologia choroby nie jest znana, wśród prawdopodobnych przyczyn wymienia się predyspozycje genetyczne, a także urazy oraz zakażenia wirusowe i bakteryjne.

ŁZS związane jest przede wszystkim z zapaleniem stawów obwodowych, stawów kręgosłupa, stawów krzyżowo-biodrowych oraz/ lub przyczepów ścięgnistych. Choroba ma przebieg zmienny, z okresami zaostrzeń i remisji, a z czasem prowadzi do inwalidztwa.

Brak jest szczegółowych danych dotyczących zapadalności lub chorobowości na ŁZS w Polsce. Zakładając, że na łuszczycę choruje około 2% populacji, liczbę chorych z ŁZS można szacować w granicach od ok. 40 tys. do 230 tys.

Zgodnie z danymi NFZ w 2018 r. w Polsce leczonych było ok. 19 700 pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów (z rozpoznaniem według kodów ICD-10: L40.5 lub M07.1, lub M07.2, lub M07.3). Natomiast liczba pacjentów leczonych w ramach programu lekowego (PL) B.35 „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS)” w latach 2016-2018 wynosiła odpowiednio: 1 189, 1 390 i 1 622.

Alternatywna technologia medyczna

Najnowsze wytyczne praktyki klinicznej w pierwszej kolejności leczenia pacjentów z ŁZS po nieskuteczności leczenia konwencjonalnymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (ang. *disease-modifying antirheumatic drugs* DMARD) zalecają inhibitory TNF-alfa (etanercept, infliksimab, adalimumab, golimumab, certolizumab pegol), a następnie inhibitory IL-17 (sekukinumab, iksekizumab, brodalumab), które są bardziej preferowane od inhibitora IL-12/23 (ustekinumabu). W przypadku pacjentów z aktywnym ŁZS pomimo leczenia monoterapią inhibitorem TNF wytyczne zalecają zmianę terapii na inny inhibitor TNF-alfa, co jest bardziej preferowane niż zmiana na inhibitor IL-17. Zgodnie z wytycznymi inhibitor IL-17 jest bardziej preferowany od inhibitora IL-12/23, który jest natomiast bardziej zalecany niż abatacept i tofacytytib.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 27 czerwca 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2019 r., obecnie finansowane są ze środków publicznych w Polsce następujące substancje czynne: sekukinumab, certolizumab pegol, adalimumab, etanercept, infliksimab oraz golimumab w ramach programu lekowego B.35 „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L40.5, M07.1, M07.2, M07.3)”. Oprócz terapii pacjentów z ŁZS w ramach obowiązującego PL, refundowane są także niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), glikokortykosteroidy (GKS), konwencjonalne leki modyfikujące przebieg choroby (LMPCh): metotreksat i sulfasalazyna oraz leki immunosupresyjne: cyklosporyna A.

Lek Hyrimoz jest aktualnie refundowany w ramach programu lekowego B.35. „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M 07.3)”. Do ww. PL kwalifikują się dorośli pacjenci chorzy na czynne i postępujące łuszczycowe zapalenie stawów, u których odpowiedź na uprzednio stosowane leki modyfikujące przebieg choroby okazała się niewystarczająca. Niewystarczająca odpowiedź została określona w programie lekowym jako:

- w przypadku postaci obwodowej ŁZS - utrzymywanie się aktywnej i ciężkiej postaci choroby pomimo zastosowania co najmniej dwóch leków modyfikujących przebieg choroby/ leków immunosupresyjnych, takich jak metotreksat, leflunomid, sulfasalazyna oraz cyklosporyna;
- w przypadku postaci osiowej ŁZS - utrzymywanie się aktywnej i ciężkiej postaci choroby pomimo zastosowania co najmniej dwóch niesteroidowych leków przeciwzapalnych.

W przypadku zmiany kategorii refundacyjnej leku Hyrimoz z programu lekowego na refundację apteczną, oprócz populacji, w której lek ten jest aktualnie refundowany (dla uproszczenia populację nazwano populacją B), nastąpi rozszerzenie populacji docelowej o dwie dodatkowe populacje:

- dorosłych chorych na czynne i postępujące ŁZS, u których odpowiedź na uprzednio stosowane leki modyfikujące przebieg choroby okazała się niewystarczająca, niekwalifikujących się do leczenia w ramach obecnie obowiązującego PL, z uwagi na niespełnienie wszystkich wymaganych kryteriów kwalifikacji (populacja A);
- dorosłych chorych na czynne i postępujące ŁZS, u których odpowiedź na uprzednio stosowane leki modyfikujące przebieg choroby okazała się niewystarczająca, którzy zostali zakwalifikowani do aktualnie obowiązującego PL i którzy zaprzestają stosowania skutecznej terapii w ramach PL ze względu na spełnienie kryteriów wyłączenia (populacja C).

Biorąc pod uwagę, że wnioskowane wskazanie dla leku Hyrimoz nie precyzuje, ile leków musi być nieskuteczne przed zastosowaniem u pacjenta adalimumabu (co oznacza, że wystarczy nieskuteczność jednego leku), może się okazać, że w przypadku konieczności zmiany ADA na inny inhibitor czynnika martwicy nowotworów (iTNF alfa) pacjent może mieć utrudniony dostęp do dalszego leczenia, ponieważ nie będzie spełniał kryteriów włączenia do PL B.35.

Wnioskodawca jako komparatory dla leku Hyrimoz (adalimumab) wybrał:

- w populacji A: klasyczne syntetyczne leki modyfikujące przebieg choroby (ksLMPCh) stosowane w monoterapii lub w terapii skojarzonej (metotreksat, leflunomid, sulfasalazyna, cyklosporyna, azatiopryna, chlorochina);
- w populacji B: leki finansowane obecnie w ramach PL (adalimumab, etanercept, infliksymab, golimumab, certolizumab pegol i sekukinumab);
- w populacji C: ksLMPCh.

W opinii Agencji wybór komparatorów można uznać za zasadny.

Opis wnioskowanego świadczenia

Produkt leczniczy Hyrimoz zawiera substancję czynną adalimumab, która wiąże się swoiście z TNF i neutralizuje biologiczną czynność TNF blokując jego interakcję z receptorami p55 i p75 na powierzchni komórki. Adalimumab moduluje 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 IC50 wynosi 0,1-0,2 nM).

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) zarejestrowane wskazania leku Hymiroz obejmują m.in.:

- łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS) - Hyrimoz jest wskazany w leczeniu czynnego i postępującego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych, gdy odpowiedź na uprzednio stosowane leki modyfikujące przebieg choroby, okazała się niewystarczająca.

Wnioskowane wskazanie jest zbieżne ze wskazaniem zarejestrowanym.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Do oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii adalimumabem włączono 14 badań pierwotnych (opisanych w 20 publikacjach), w tym w poszczególnych populacjach:

w populacji A:

- 2 badania RCT
 - OPAL Broaden (Mease 2017, Strand 2019, Helliwell 2018) - wieloośrodkowe, prospektywne, kontrolowane badanie kliniczne III fazy z randomizacją, podwójnie zaślepienie. Interwencją ocenianą był tofacytynib (TOF). Ramiona ADA i placebo (PLC) stanowiły grupę kontrolną. Pacjenci otrzymywali dodatkowo stabilne dawki metotreksatu (MTX), sulfasalazyny (SSA) lub leflunomidu (LEF). Hipoteza badania: *superiority* dla porównań TOF vs PLC; nie przedstawiono hipotezy dla porównania ADA z inną interwencją. Okres obserwacji: 3 mies. Po tym czasie pacjenci z grupy PLC rozpoczęli leczenie TOF. Liczba pacjentów ogółem N=422, w tym w grupie ADA N=106, w grupie PLC N=105. Jakość badania została oceniona z wykorzystaniem kryteriów Cochrane Handbook. Ryzyko błędu systematycznego oceniono jako niskie;
 - Genovese 2007 - wieloośrodkowe, prospektywne, kontrolowane badanie kliniczne III fazy z randomizacją, podwójnie zaślepienie. Porównywano ADA vs PLC. W obu grupach pacjenci mogli przyjmować jednocześnie stabilne dawki MTX lub inne LMPCh (z wyjątkiem cyklosporyny i takrolimusu) oraz doustne glikokortykosteroidy (GKS) w stabilnej dawce nie większej niż odpowiadająca 10 mg prednizonu na dobę. Okres obserwacji: 12 tyg., następnie faza otwarta, w której wszyscy biorący udział w badaniu otrzymywali ADA do 24. tyg. Liczba pacjentów ogółem N=100, w grupie ADA N=51, w grupie PLC N=49. Jakość badania została oceniona z wykorzystaniem kryteriów Cochrane Handbook. Ryzyko błędu systematycznego oceniono jako niemożliwe do określenia w domenach: zaślepienie badaczy i pacjentów, zaślepienie oceny efektów oraz selektywne raportowanie, zaś w pozostałych domenach jako niskie;

w populacji B:

- 1 badanie RCT:
 - Atteno 2010 - jednoośrodkowe, trójramienne, otwarte badanie randomizowane. Porównywano: ADA, INF, ETA. Okres obserwacji: 12 mies. Liczba pacjentów ogółem N=100, w grupie ADA N = 34, w grupie INF N = 30, w grupie ETA N = 36. Jakość badania została oceniona z wykorzystaniem kryteriów Cochrane Handbook. Ryzyko błędu systematycznego oceniono jako wysokie w domenach: zaślepienie badaczy i pacjentów, zaślepienie oceny efektów; w domenach metoda randomizacji, ukrycie kodu randomizacji, niekompletne dane i inne czynniki jako niemożliwe do określenia oraz jako niskie w domenie selektywne raportowanie;

- 2 badania obserwacyjne z grupą kontrolną:
 - rejestr BSRBR (publikacje: Saad 2010, Saad 2010a; okres obserwacji do 18 mies.; N=596 pacjentów);
 - rejestr GISEA (publikacje: Iannone 2014 - okres obserwacji do 24 mies., Iannone 2016 - okres obserwacji do 48 mies.; N=328 pacjentów);

w populacji C:

- 2 jednoramienne prospektywne badania obserwacyjne:
 - badanie Araujo 2013 (okres obserwacji 6 mies. lub do wystąpienia nawrotu, N=26 pacjentów);
 - badanie/rejestr CORRONA (publikacje: Huynh 2017 - N=325 pacjentów, Harrold 2018 - N=94 pacjentów; okres obserwacji: brak danych);
- 1 jednoramienne retrospektywne badanie obserwacyjne: Chimenti 2013 (badanie trwało od stycznia 2006 r. do lutego 2010 r.; N=47 pacjentów);
- 1 obserwacyjne badanie kliniczno-kontrolne: Cantini 2008 (ogółem 6 lat, okres obserwacji populacji chorych na ŁZS po zaprzestaniu leczenia bLMPCh wynosił średnio 19 mies.; w analizie uwzględniono 236 chorych na ŁZS (grupa badana) i 268 chorych na RZS (grupa kontrolna).

Dodatkowo wnioskodawca uwzględnił także badania jednoramienne dla skuteczności i bezpieczeństwa adalimumabu nie odnoszące się wprost do żadnej z wymienionych we wniosku populacji:

- 3 badania jednoramienne eksperymentalne Hellman 2019 (okres obserwacji: 12 tyg., N=20 pacjentów), ACCLAIM (okres obserwacji: 12 tyg., N=90 pacjentów), STEREO (okres obserwacji: 12 tyg., N=414 pacjentów),
- 2 badania jednoramienne obserwacyjne Behrens 2018 (okres obserwacji: 6 mies., N=1166 pacjentów), Teoli 2012 (okres obserwacji: do 24 tygodni; N=40 pacjentów).

Podsumowanie wyników ww. badań jednoramiennych zostało przedstawione jako uzupełnienie danych dla populacji A.

W celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa posłużono się m.in. następującymi parametrami:

- OR – ang. *odds ratio*, iloraz szans;
- MD – ang. *mean difference*, różnica średnich.

W ramach przedstawionych badań stosowano następujące skale i kwestionariusze:

- Skala ACR 20/50/70 – amerykańska skala oceny choroby (ang. *American College of Rheumatology 20/50/70 criteria*) dedykowana reumatoidalnemu zapaleniu stawów (RZS). Poprawa zdefiniowana jako zmniejszenie liczby bolesnych i obrzękniętych stawów o 20% (ACR20), o 50% (ACR50) lub o 70% (ACR70) oraz poprawa o odpowiednio 20%, 50% lub 70% w trzech z pięciu kryteriów: ogólna ocena aktywności choroby przez pacjenta, ogólna ocena aktywności choroby przez lekarza, pomiar zdolności funkcjonalnej [najczęściej *Health Assessment Questionnaire* (HAQ)], wynik wizualnej analogowej skali bólu i wynik badania OB lub białka C-reaktywnego (CRP). Odsetek chorych uzyskujących poprawę ACR20/50/70 oznacza odsetek pacjentów, u których doszło do 20%/50%/70% redukcji liczby bolesnych i obrzękniętych stawów z jednoczesnym stwierdzeniem poprawy w trzech (z 5) wymienionych wyżej parametrów. Wyższy wynik ACR wskazuje na większą poprawę. ACR20 uważa się za minimalną istotną klinicznie odpowiedź, ACR50 przyjęto jako wskaźnik odpowiedzi istotnej klinicznie, zaś ACR70 uważana jest za redukcję choroby zbliżoną do remisji. Kryteria

skuteczności leczenia według ACR pozwalają opisać tylko zmianę aktywności choroby, a nie ostateczną jej aktywność pod wpływem zastosowanego leczenia.

- Skala PsARC (ang. *Psoriatic Arthritis Response Criteria*) – Odpowiedź według zmodyfikowanych kryteriów PsARC definiuje się jako poprawę w co najmniej 2 z 4 kryteriów (przy czym co najmniej jeden z nich musi obejmować liczbę tkliwych lub obrzękniętych stawów) i brak pogorszenia wyniku dla następujących 4 kryteriów: liczba tkliwych stawów (n = 78); liczba obrzękniętych stawów (n = 76); ogólna ocena aktywności choroby według chorego (mierzona na podstawie skali VAS - 100 mm, przy czym 0 mm oznacza najniższą a 100 mm najwyższą aktywność choroby); ogólna ocena aktywności choroby według lekarza (jw.). Poprawę lub pogorszenie liczby tkliwych/obrzękniętych stawów definiowano jako odpowiednio zmniejszenie lub zwiększenie liczby stawów o co najmniej 30% względem wartości początkowych.
- Skala oceny niepełnosprawności (HAQ-DI, ang. *Health Assessment Questionnaire-Disability Index*) obejmuje ocenę czynności drobnego ruchu kończyn górnych, czynności ruchowe kończyn dolnych i czynności, które dotyczą zarówno kończyn górnych, jak i dolnych. Kwestionariusz przedstawia 20 czynności, które pacjent ocenia w 4-stopniowej skali pod względem trudności jaką sprawia choremu wykonanie opisanego działania. Wskaźnik niepełnosprawności od 0 (brak niepełnosprawności) do 3 (bardzo poważna niepełnosprawność). Wyższy wynik oznacza większe nasilenie choroby. Minimalna różnica istotna klinicznie (ang. *Minimal Clinically Important Difference*, MCID) MCID = 0,35 pkt.
- Kwestionariusz SF-36 (ang. *the Short Form (36) Health Survey*) ocenia jakość życia w chorobie. Ankieta SF-36 zawiera 36 pytań podzielonych na 8 kategorii, które oceniają ból, funkcjonowanie fizyczne, ogólny stan zdrowia, zmęczenie/witalność, zdrowie psychiczne, funkcjonowanie społeczne i ograniczenia spowodowane problemami natury fizycznej lub psychicznej. SF-36 jest miarą ogólną, w której możliwe są porównania różnych chorób. Wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia. MCID= 2,5 pkt dla PCS i MCS. MCID = 5 pkt dla poszczególnych domen.
- Kwestionariusz EQ-5D (ang. *EuroQoL, 5 Dimension*) - Dwuczęściowy kwestionariusz, w którego skład wchodzi część opisowa i wizualna. W części opisowej ujęto podstawowe domeny stanu zdrowia: ruchomość, samoobsługę, zwykłe aktywności, ból/dyskomfort i niepokój/depresję. Dostępna jest skala od 1 do 5 punktów, a lepszej sprawności i jakości życia odpowiada niższy wynik. Ocenione w ten sposób parametry pozwalają na obliczenie wartości indeksowej, gdzie wartość 1,000 jest najwyższą z możliwych. Skala wizualna pozwala na ocenę jakości życia od 0 do 100, gdzie 0 oznacza najgorszy wyobrażalny stan zdrowia, a 100 – najlepszy. Im wyższy wynik, tym gorsza ocena jakości życia. MCID = 0,05 pkt dla części opisowej, MCID = 10 pkt dla części wizualnej.
- Kwestionariusz ASQoL (ang. *Ankylosing Spondylitis Quality of Life*) - Kwestionariusz oceny jakości życia w zeszywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa (ASQoL) ocenia motywację, aktywność codzienną, brak zależności od nastroju oraz interakcje społeczne. Wynik kwestionariusza mieści się w zakresie od 0 do 18 pkt. Im wyższy wynik, tym gorsza ocena jakości życia. MCID = 1,8 pkt.
- Kwestionariusz DLQI (ang. *Dermatology Life Quality Index*) - Dermatologiczny, 10-punktowy kwestionariusz, który ocenia jakość życia związaną ze stanem zdrowia w obszarach: objawy i odczucia, codzienne czynności, wypoczynek, praca i szkoła, relacje osobiste, leczenie. Odpowiedź na każde pytanie oceniana jest w skali od 0 do 3 punktów. Wynik końcowy stanowi sumę wszystkich punktów i wynosi 0-30 punktów. Najczęściej używany do oceny QoL chorych na ŁZS >16 r.ż. Im wyższy wynik, tym gorsza ocena jakości życia. MCID = 3-5 pkt

- Skala DAS28-CRP (ang. *Disease Activity Score-28 with C-Reactive Protein*, CRP) służy do oceny aktywności choroby na podstawie następujących kryteriów: obrzęk stawów — liczba tkliwych stawów (w skali od 0 do 28), dokonana przez chorego ocena ogólnego stanu zdrowia lub aktywności choroby oraz aktualne stężenie białka C-reaktywnego. Na podstawie uzyskanej punktacji, aktywność choroby interpretuje się następująco: remisja choroby (<2,6), mała aktywność choroby (2,6 –3,2), średnia aktywność choroby (3,2 –5,1), wysoka aktywność choroby (> 5,1).
- *Visual Analog Scale* (VAS) - Wizualna skala analogowa używana jest w przypadkach, kiedy istnieje potrzeba, aby pacjent ocenił w sposób ilościowy – na specjalnej skali o wartościach od 0 do 100 mm (0 – brak bólu, 100 – ból trudny do zniesienia), aktywność swojej choroby lub ogólny swój stan zdrowia. Im wyższy wynik tym wyższy stopień nasienia choroby.

Skuteczność kliniczna

Wyniki dotyczące skuteczności przedstawiono dla analizowanych punktów końcowych w poszczególnych populacjach:

Jakość życia

Populacja A

W badaniach OPAL Broaden i Genovese 2007 jakość życia pacjentów oceniono przy pomocy kwestionariuszy: HAQ-DI, DLQI, EQ-5D, ASQoL oraz SF-36.

Wyniki obu badań wykazały istotną statystycznie poprawę w ocenie jakości życia u pacjentów stosujących ADA±ksLMPCh w porównaniu do grupy kontrolnej w zakresie ogólnego kwestionariusza HAQ-DI.

W zakresie kwestionariusza SF-36 wykazano istotną statystycznie poprawę w obszarze PCS (ang. *physical component score*) oraz w zakresie domen: funkcjonowanie fizyczne, dolegliwości bólowe i ogólne poczucie zdrowia. Różnica średnich najmniejszych kwadratów (LSMD) wynosiła odpowiednio:

- w obszarze PSC LSMD=3,55 (wskazano wartość parametru p-value $p<0,001$);
- dla funkcjonowania fizycznego LSMD=3,2 95%CI (1,0; 5,3);
- w przypadku dolegliwości bólowych LSMD=3,75 (wskazano wartość parametru p-value $p<0,001$);
- dla domeny ogólne poczucie zdrowia LSMD=2,09 75 (wskazano wartość parametru p-value $p\leq 0,05$).

Przy czym minimalne różnice istotne klinicznie (ang. *minimal clinically important difference*, MCID) w grupie ADA vs PLC osiągnął tylko wynik dla PCS. Wynik w domenie ogólnego poczucia zdrowia był na granicy istotności statystycznej (wartość parametru p-value $p\leq 0,05$), jednak nie był istotny klinicznie.

W przypadku badania za pomocą kwestionariusza EQ-5D poprawa wyników w grupie ADA w zakresie mobilności i odczuwania bólu lub dyskomfortu osiągnęła zarówno istotność statystyczną, jak i kliniczną względem PLC:

- dla mobilności LSMD=-0,2 95%CI (-0,3; -0,1);
- dla odczuwania bólu lub dyskomfortu LSMD=-0,2 95%CI (-0,3; -0,1).

Natomiast wg skali graficznej EQ-VAS poprawa jakości życia była na granicy istotności statystycznej ($p\leq 0,05$), ale nie przekroczyła progę istotności klinicznej.

Ocena jakości życia wg ASQoL wskazała istotną statystycznie i istotną klinicznie poprawę jakości życia u pacjentów leczonych ADA względem PLC w badaniu OPAL Broaden: LSMD=-1,90 (wskazano wartość parametru p-value p<0,01).

Publikacje Mease 2017 i Strand 2019 (badanie OPAL Broaden) opisują także odsetki chorych, u których w ciągu 3 mies. obserwacji wystąpiła istotna klinicznie zmiana wyników poszczególnych kwestionariuszy oceny jakości życia. Istotną statystycznie i istotną klinicznie poprawę oceny jakości życia odnotowano w kwestionariuszu:

- HAQ-DI – u 53,1% pacjentów w grupie ADA vs 30,9% w grupie PLC; szansa wystąpienia ww. punktu końcowego była 2,54 razy większa w grupie ADA vs PLC, OR=2,54 95% (1,40; 4,60);
- SF-36 PCS – u 64% pacjentów w grupie ADA vs 40,2% w grupie PLC; szansa wystąpienia ww. punktu końcowego była 2,64 razy większa w grupie ADA vs PLC, OR=2,64 95% (1,50; 4,67);
- HAQ-DI – u 59,4% pacjentów w grupie ADA vs 42,2% w grupie PLC; szansa wystąpienia ww. punktu końcowego była 2,01 razy większa w grupie ADA vs PLC, OR=2,01 95% (1,15; 3,51).

Populacja B

W randomizowanym badaniu Atteno 2010 i rejestrowym BSRBR oceniano jakość życia pacjentów stosujących (ADA, INF lub ETA)±ksLMPCh przy pomocy kwestionariusza HAQ-DI.

Wyniki ww. badań wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w jakości życia mierzonej za pomocą kwestionariusza HAQ-DI pomiędzy grupą ADA a grupami INF i ETA zarówno w 6. jak i 12. miesiącu leczenia.

W badaniu BSRBR jakość życia była dodatkowo oceniona przy pomocy kwestionariusza SF-36 w domenie zdrowia fizycznego i psychicznego. Badanie wykazało istotną statystycznie przewagę ADA w porównaniu z INF w zakresie funkcjonowania w domenie zdrowia fizycznego: różnica średnich wyniosła MD=3,9 95%CI (0,5; 7,3). Jednak wynik nie przekroczył minimalnej różnicy istotnej klinicznie.

Pozostałe wyniki nie były istotne statystycznie.

Populacja C

W badaniach odnalezionych dla populacji C jakość życia nie była oceniana.

Klinicznie istotne punkty końcowe związane z przebiegiem choroby

Populacja A

- Zmienne dychotomiczne

Leczenie ADA było istotnie statystycznie bardziej skuteczne niż PLC w zakresie wszystkich punktów końcowych wskazanych przez ekspertów jako istotne klinicznie. Największe różnice na korzyść ramienia ADA vs PLC w badaniach Genovese 2007 i OPAL Broaden były raportowane dla:

- ACR50

- ✓ OPAL Broaden – szansa poprawy wskaźnika ACR50 była 4,68 razy większa w grupie ADA vs PLC; OR= 4,68 95%CI (2,17; 10,09);
- ✓ Genovese 2007 – szansa poprawy wskaźnika ACR50 była 16,42 razy większa w grupie ADA vs PLC; OR= 16,42 95%CI (2,06; 131,18);

- ACR70:

- ✓ OPAL Broaden – szansa poprawy ACR70 była 4,65 razy większa w grupie ADA vs PLC; OR= 4,65 95%CI (1,67; 19,92);

- ✓ Genovese 2007 – szansa poprawy ACR50 była 8,06 razy większa w grupie ADA vs PLC; OR= 8,06 95%CI (1,75; 37,2).

- Zmienne ciągłe

W zakresie wskaźnika DAS-28 CRP odnotowano istotnie statystycznie przewagę stosowania ADA nad PLC. LSMD wyniosła -0,7 95%CI (-1,0; -0,5).

Populacja B

- Zmienne dychotomiczne

Odpowiedź na leczenie w badaniu Atteno 2010 została oceniona w zgodzie z kryteriami ACR20. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami stosującymi ADA, INF i ETA (\pm ksLMPCh). Odsetki pacjentów w ww. grupach, którzy osiągnęli odpowiedź zgodną z ACR20 wynosiła odpowiednio: 70,6%, 76,7% i 72,2%.

- Zmienne ciągłe

W badaniu rejestrowym BSRBR oceniano aktywność choroby przy pomocy skali DAS-28. Po 18 miesiącach terapii nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy pacjentami otrzymującymi ADA \pm ksLMPCh, a pacjentami otrzymującymi INF \pm ksLMPCh lub ETA \pm ksLMPCh.

Populacja C

Badania odnalezione w ramach dodatkowego etapu przeglądu pozwalają na ocenę częstości występowania nawrotu choroby i czasu do nawrotu po przerwaniu leczenia bLMPCh z lub bez ksLMPCh. Z uwagi na ograniczenia przeglądu, wyniki należy traktować poglądowo. Według włączonych badań odsetek pacjentów, u których wystąpił nawrót choroby po przerwaniu leczenia bLMPCh \pm ksLMPCh wynosił od 76,9% (Araujo 2013) do 83,3% (CORRONA). Średni czas do wystąpienia nawrotu to od 10,6 tyg. (Araujo 2013) do 52 tyg. (Cantini 2008). Według badania CORRONA mediana czasu do wystąpienia nawrotu to 34,7 tyg.

Dodatkowa ocena skuteczności na podstawie badań jednoramiennych

Dodatkowa ocena skuteczności została przeprowadzona w oparciu o badania jednoramienne eksperymentalne: Hellman 2019, ACCLAIM (Gladman 2010), STEREO (Van den Bosch 2010, Van den Bosch 2015) oraz obserwacyjne: Behrens 2018, Teoli 2012.

Ocena jakości życia wykazała istotną statystycznie poprawę mierzoną kwestionariuszem HAQ-DI w badaniu Hellman 2019 i STEREO. Istotność kliniczna zmiany w badaniu Hellman 2019 nie może być jednoznacznie określona, natomiast w badaniu ACCLAIM zmiana była istotna klinicznie.

Bezpieczeństwo

W ramach analizy profilu bezpieczeństwa odnalezione dowody naukowe dotyczą wyłącznie populacji A i B. W populacji C brak jest dowodów naukowych odnoszących się do bezpieczeństwa, oceniano tylko punkty końcowe dotyczące częstości występowania nawrotu i czasu do jego wystąpienia.

Wyniki dotyczące profilu bezpieczeństwa przedstawiono dla analizowanych punktów końcowych w poszczególnych populacjach:

Zgon

Populacja A

W ciągu 3-miesięcznego okresu obserwacji w badaniach OPAL Broaden i Genovese 2007 nie odnotowano żadnego przypadku wystąpienia zgonu.

Populacja B

W opisie badań Atteno 2010 i GISEA (Iannone 2014, Iannone 2016) autorzy nie podają informacji odnośnie zgonów w badaniu. W badaniu BSRSR, w ciągu 18 mies. odnotowano 2 zgony (2,2%) w grupie otrzymującej ADA±ksLMPCh i odpowiednio 8 (4,7%) i 15 (4,5%) w grupach INF±ksLMPCh i ETA±ksLMPCh. Różnice w częstości występowania zgonów pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie.

Zdarzenia niepożądane

Populacja A

Zdarzenia niepożądane ogółem występowały istotnie statystycznie o 71% rzadziej w grupie ADA niż w grupie PLC w badaniu Genovese 2007: 52,9% vs 79,6%; OR = 0,29 95%CI (0,12; 0,70).

Natomiast w badaniu OPAL Broaden nie zaobserwowano znamienych statystycznie różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem, a odsetek pacjentów u których wystąpiły zdarzenia niepożądane ogółem wynosił 46,2% w grupie ADA vs 35,2% w grupie PLC.

Poszczególne zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*, AEs) występujące istotnie statystycznie rzadziej u pacjentów stosujących adalimumab względem grupy PLC w badaniu Genovese 2007 to:

- 79% mniejsza szansa wystąpienia zaostrzenia łuszczycy (3,9% w grupie ADA vs 16,3% w grupie PLC); OR = 0,21 95%CI (0,04; 1,04);
- o 88% mniejsza szansa zaostrzenia ŁZS (2,0% w grupie ADA vs 14,3% w grupie PLC); OR = 0,12 95%CI (0,01; 1,01).

Według autorów publikacji Genovese 2007 najczęstszymi AEs u pacjentów leczonych ADA±ksLMPCh były zakażenia pasożytnicze ogółem (17,6%), zakażenia pasożytnicze górnych dróg oddechowych (13,7%) i ból w miejscu wkłucia (11,8%) jednak ich występowanie nie było istotnie statystycznie częstsze w grupie ADA vs w grupie PLC.

Różnice w częstości występowania poważnych zdarzeń niepożądanych w grupie ADA vs w grupie PLC zarówno w badaniu OPAL Broaden, jak i Genovese 2007 nie były istotne statystycznie, a częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych (ang. *serious adverse event*, SAEs) w grupie ADA w obu badaniach nie przekroczyła 2%.

W badaniu OPAL Broaden i Genovese 2007 nie zaobserwowano również istotnych statystycznie różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia, a odsetek w grupie ADA wynosił 1,9-2,0%.

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie otwartej, przedłużonej fazy badania Genovese 2007

Do oceny bezpieczeństwa w dodatkowej fazie badania zakwalifikowano 97 pacjentów z obu ramion pierwszej, zaślepionej fazy badania. W ciągu 12-tygodniowego okresu obserwacji (tygodnie: 12 – 24) w tej fazie badania Genovese 2007 nie wystąpił żaden zgon. SAEs wystąpiły u 3 (3,1%) pacjentów. AEs ogółem odnotowano u 53 (54,6%) pacjentów, a zakażenia pasożytnicze ogółem u 29 (29,9%) pacjentów. AEs prowadzące do przerwania leczenia raportowano u 6 (6,2%) pacjentów.

Populacja B

Analiza częstości występowania AEs ogółem w badaniu Atteno 2010 nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami ADA, INF i ETA. Autorzy badania nie opisują występowania poważnych zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia.

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie badań jednoramiennych

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa została przeprowadzona na podstawie badań: ACCLAIM (Gladman 2010) i STEREO (Van den Bosch 2010). W badaniu ACCLAIM nie odnotowano żadnego przypadku zgonu, a publikacje opisujące badanie STEREO nie odnoszą się do tego punktu końcowego.

Poważne zdarzenia niepożądane (SAEs) wystąpiły u 2,4% pacjentów w badaniu ACCLAIM i 4,1% w badaniu STEREO. Najczęściej występującym SAE były zakażenia pasożytnicze (0,7%; STEREO). W badaniach ACCLAIM i STEREO zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły odpowiednio u 63,8% i 70,1% pacjentów. Najczęściej raportowanym AE były zakażenia i zarażenia pasożytnicze (18,1%; ACCLAIM).

Dodatkowe informacje dot. bezpieczeństwa

Na stronach organizacji monitorujących bezpieczeństwo leczenia (m.in. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych - URPL; Europejska Agencja Leków ang. European Medicines Agency - EMA oraz Agencja ds. Żywności i Leków ang. Food and Drug Administration – FDA; Medicines and Healthcare products Regulatory Agency - MHRA) odnaleziono następujące komunikaty dotyczące bezpieczeństwa stosowania adalimumabu:

- URPL

2008 - W komunikacie opisano wystąpienie 3 przypadków chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego w latach 2002-2008. T-komórkowy chłoniak wątrobowo-śledzionowy to nowotwór o niekorzystnym rokowaniu. W 2 z 3 przypadków pacjent przyjmował jednocześnie azatioprynę lub 6-merkaptopurynę z powodu współistniejącej choroby zapalnej jelit, jednakże nie można wykluczyć potencjalnego związku wystąpienia chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego ze stosowaniem adalimumabu. W przypadku wystąpienia objawów chłoniaków oraz/lub hepatosplenomegalii z lub bez uogólnionego powiększenia obwodowych węzłów chłonnych lub istotnej limfocytozy w krwi obwodowej u leczonych ADA, należy brać pod uwagę rozpoznanie chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego. Ostrzeżenie zostało zawarte w ChPL oraz ulotce dla pacjenta.

- EMA

2016 - Komunikat wskazuje na potrzebę szczegółowej analizy przypadków ostrej gorączkowej dermatozy neutrofilowej (zespołu Sweeta, ZS) u stosujących adalimumab. Dostępne dane potwierdzają 5 przypadków ustąpienia objawów ZS po odstawieniu adalimumabu oraz przypadek nawrotu objawów ZS po wznowieniu terapii. Wezwano podmiot odpowiedzialny do złożenia szczegółowego przeglądu raportowanych przypadków ZS uważanych za związane z ADA. Zalecono skorygowanie informacji dotyczących produktu oraz zaproponowanie stosownych zmian w ChPL.

2013 - Komunikat dotyczy przypadków zapalnego zespołu rekonstrukcji immunologicznej (IRIS) związanego ze stosowaniem adalimumabu. EMA zaleciła postępowanie wyjaśniające przypadki IRIS oraz określenia, po jakim czasie od odstawienia adalimumabu pojawiają się pierwsze objawy IRIS.

- FDA

2018 - Komunikat zwraca uwagę na zwiększone ryzyko ciężkich, potencjalnie śmiertelnych zakażeń możliwych w czasie leczenia ADA, w tym: gruźlicy, posocznicy bakteryjnej, inwazyjnych zakażeń grzybiczych oraz wywołanych innymi patogenami oportunistycznymi. W przypadku ciężkiego zakażenia lub posocznicy, leczenie ADA należy przerwać. Przed rozpoczęciem leczenia adalimumabem, należy wykonać badanie na obecność utajonej gruźlicy, a podczas leczenia należy monitorować pacjentów pod kątem objawów gruźlicy. Wskazano również na przypadki występowania chłoniaków i innych nowotworów złośliwych u osób leczonych iTNF, w tym ADA. Obecnie nie można wykluczyć, czy śmiertelne przypadki wątrobowo-śledzionowego chłoniaka T-komórkowego są związane ze stosowaniem iTNF w skojarzeniu z azatiopryną lub 6-merkaptopuryną.

Zgodnie z ChPL produktu leczniczego Hyrimoz do zdarzeń niepożądanych występujących bardzo często ($\geq 1/10$) należą:

- Zakażenia i zarażenia pasożytnicze (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);
- Zaburzenia krwi i układu chłonnego (leukopenia, w tym neutropenia i agranulocytoza oraz niedokrwistość);
- Zaburzenia metabolizmu i odżywiania (zwiększenie stężenia lipidów);
- Zaburzenia układu nerwowego (ból głowy);
- Zaburzenia żołądka i jelit (ból brzucha, nudności i wymioty);
- Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych (zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych);
- Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (wysypka, w tym złuszczająca się wysypka);
- Zaburzenia mięśniowo- szkieletowe i tkanki łącznej (odczyn w miejscu wstrzyknięcia, w tym rumień w miejscu wstrzyknięcia).

Ograniczenia analizy

Na wiarygodność wyników analizy klinicznej ma wpływ kilka aspektów, m.in.:

- Podstawowym ograniczeniem analizy klinicznej jest brak dowodów naukowych na skuteczność i bezpieczeństwo terapii ocenianym lekiem dla populacji C. Badania włączone jako dowody naukowe na skuteczność adalimumabu w populacji C w istocie dotyczą innych leków biologicznych niż adalimumab, zatem mogą być rozpatrywane wyłącznie w ramach dodatkowej, pogładowej oceny długości trwania odpowiedzi na leczenie po przerwaniu stosowania bLMPCh oraz oceny częstości występowania nawrotów w takiej sytuacji. Jednocześnie dowody te nie dostarczają porównania skuteczności stosowania ADA vs ksLMPCh w populacji C. Pomimo przeprowadzenia dodatkowego przeglądu systematycznego pod kątem oceny skuteczności w tej grupie, włączone badania nie są zgodne z predefiniowanym schematem PICO w zakresie populacji, interwencji oraz komparatora. Należy zauważyć, że populacja C stanowi dużą część docelowej populacji, w której produkt leczniczy Hyrimoz ma być stosowany po objęciu refundacją, a wnioskowanie dla tej grupy na podstawie odnalezionych dowodów naukowych jest niemożliwe.
- Badania dotyczące populacji A i B również nie pozwalają na pełne wnioskowanie w zakresie oceny skuteczności i bezpieczeństwa adalimumabu.

Badanie OPAL Broaden (populacja A) zostało zaprojektowane w celu wykazania wyższości tofacytynibu (TOF) nad brakiem leczenia (PLC), częścią badania było też porównanie ADA vs PLC. Niemniej jednak hipoteza superiority dotyczyła tylko porównania TOF vs PLC. W badaniu Genovese 2007 (populacja A) porównanie przeprowadzone w 32,7% badanej próby prawdopodobnie nie dotyczyło przyjętego komparatora.

Badania pierwotne odnalezione dla populacji B odnoszą się tylko do niektórych przyjętych komparatorów (infliksymb, etanercept). Nie odnaleziono dowodów dla golimumabu, sekukinumabu i certolizumabu pegol, które także są dostępne w ramach obowiązującego PL, a tym samym stanowią komparatory dla ADA w populacji B. Ponadto, w populacji B ocena bezpieczeństwa adalimumabu jest utrudniona ze względu na niewielką ilość danych.

- Ograniczeniem jest również stosowanie skal i kwestionariuszy dedykowanych innym schorzeniom niż ŁZS (np. skala ACR zaprojektowana jest dla reumatoidalnego zapalenia

stawów, a kwestionariusz ASQoL dla chorych na zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa). Dotyczy to również pierwszorzędných punktów końcowých we włączonych badaniach.

- Ponadto włączone badania pierwotne w niewielkim stopniu dostarczają danych nt. skuteczności adalimumabu po wcześniejszym leczeniu iTNF, a biorąc pod uwagę wnioskowane wskazanie, taka sytuacja kliniczna może zaistnieć w praktyce.
- Część danych uwzględnionych w raporcie analizowano w publikacjach włączonych do analizy w ramach analizy post-hoc, cechującej się niższą wiarygodnością niż analizy zaplanowane w protokole badania.
- Wśród kryteriów włączenia do badania OPAL Broaden jest wymóg braku wcześniejszego leczenia iTNF. Wnioskowane wskazanie nie zawiera tego ograniczenia, zatem odnalezione badanie nie dotyczy w pełni ocenianej populacji.
- W badaniu Atteno 2010 uczestniczyli pacjenci po niepowodzeniu leczenia LMPCh, jednak autorzy nie podają ile linii leczenia LMPCh było stosowanych przed przystąpieniem do badania. Populację B stanowi grupa zdefiniowana kryteriami włączenia do programu lekowego B.35, czyli m.in. osoby po nieskutecznym leczeniu przynajmniej dwoma ksLMPCh. Jednocześnie badanie Atteno 2010 wyklucza wszystkich pacjentów, którzy byli leczeni iTNF. Takie kryterium wyłączenia nie istnieje w obowiązującym programie lekowym. W związku z powyższym, nie jest możliwe określenie w jakim stopniu populacja z badania Atteno 2010 odpowiada populacji z wniosku.
- We włączonych do analizy klinicznej badaniach nie oceniano przeżycia pacjentów.
- Brak jest danych długookresowych w zakresie skuteczności praktycznej ocenianej technologii.

Na niepewność wyników analizy klinicznej mają wpływ następujące kwestie:

- W badaniu Genovese 2007 definicja populacji ITT (ang. *intention-to-treat*) odbiega od standardowej według wytycznych (czyli wszyscy chorzy zrandomizowani do badania) – w badaniu populację ITT definiowano jako wszyscy chorzy, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leku.
- Część danych z badań włączonych do analizy odczytano z wykresów, co wiąże się z ryzykiem niepewnością odnośnie precyzji odczytu.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Nie przedstawiono instrumentu dzielenia ryzyka.

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

*Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, *life years gained*) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, *quality adjusted life years*) wskutek zastosowania terapii.*

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG

lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności zł wynosi 147 024 zł (3 x 49 008 zł).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną przy wykorzystaniu analizy kosztów użyteczności (ang. *cost-utility analysis*, CUA), porównując produkt leczniczy Hyrimoz (adalimumab, ADA) z komparatorami wybranymi dla trzech subpopulacji:

- Populacja 1 - dorośli chorzy na czynne i postępujące łuszczycowe zapalenie stawów w ciężkiej postaci, u których odpowiedź na uprzednio stosowane leki modyfikujące przebieg choroby okazała się niewystarczająca, kwalifikujący się do leczenia w ramach obecnie obowiązującego programu lekowego leczenia ŁZS (po niepowodzeniu leczenia co najmniej dwoma klasycznymi syntetycznymi LMPCh (ksLMPCh).
- Populacja 2 - dorośli chorzy na czynne i postępujące łuszczycowe zapalenie stawów postaci ciężkiej, u których odpowiedź na uprzednio stosowane leki modyfikujące przebieg choroby okazała się niewystarczająca, niekwalifikujący się do leczenia w ramach obecnie obowiązującego programu lekowego leczenia ŁZS (po niepowodzeniu leczenia jednym ksLMPCh).
- Populacja 3 - dorośli chorzy na czynne i postępujące łuszczycowe zapalenie stawów postaci innej niż ciężka, u których odpowiedź na uprzednio stosowane leki modyfikujące przebieg choroby okazała się niewystarczająca, niekwalifikujący się do leczenia w ramach obecnie obowiązującego programu lekowego leczenia ŁZS.

W oszacowaniach uwzględniono perspektywę płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia, NFZ) oraz perspektywę wspólną (NFZ i pacjenta). Analizę przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym (51,9-letnim). W ramach analizy porównano scenariusz istniejący, w którym adalimumab jest refundowany w ramach programu lekowego leczenia ŁZS, ze scenariuszem nowym, w którym ADA będzie refundowany w ramach kategorii dostępności refundacyjnej: "Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym".

W analizie wnioskodawcy uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne obejmujące koszty: leków i ich podania, kwalifikacji do programu oraz diagnostyki i monitorowania terapii. Koszty leczenia działań niepożądanych uznano za koszty nieróżniące.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy wprowadzenie adalimumabu do refundacji aptecznej w miejsce refundacji w ramach programu lekowego, wiąże się z wyższymi kosztami, ale również z korzystniejszymi efektami zdrowotnymi. Z przeprowadzonej analizy wnioskodawcy wynika, że wnioskowana technologia jest [redacted] w każdym z uwzględnionych porównań.

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE], o którym mowa w ustawie o refundacji (147 024 zł/QALY).

Przy wartościach ICUR oszacowanych w analizie podstawowej, obliczone przez wnioskodawcę wartości progowych cen zbytu netto poszczególnych opakowań leków, przy których koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości proggu opłacalności wynoszą z perspektywy płatnika publicznego:

[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]

Natomiast z perspektywy wspólnej:

[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]

Ceny progowe oszacowane w analizie podstawowej są [REDAKTOWANE] od wnioskowanej ceny zbytu netto niezależnie od przyjętej perspektywy analizy (NFZ lub wspólnej).

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości wskazują, iż uwzględnienie alternatywnych scenariuszy analizy i zmiany wartości pojedynczych parametrów nie powoduje zmiany wnioskowania w zakresie opłacalności, tj. technologia wnioskowana [REDAKTOWANE]. W związku z powyższym wnioskodawca nie przeprowadził analizy probabilistycznej. Największy wpływ na wzrost ICUR ma [REDAKTOWANE]

Ograniczenia analizy

Wszystkie ograniczenia wiarygodności oraz niepewności oszacowań, dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii, znajdują zastosowanie również w odniesieniu do oceny ekonomicznej wnioskowanej technologii medycznej.

Ponadto na niepewność oszacowań analizy ekonomicznej mają wpływ następujące kwestie:

- Przyjęcie wyłącznie klasycznych, syntetycznych LMPCh jako leczenia pacjentów u których należy przerwać skuteczne leczenie adalimumabem może budzić wątpliwości [REDAKTOWANE]
- Założenie o wyznaczaniu przez lek Hyrimoz podstawy limitu w nowej grupie limitowej w ramach refundacji aptecznej ma charakter niepewny. Wydaje się wysoce prawdopodobne, że w przypadku wyłączenia leku Hyrimoz z PL leczenia łZS, pozostałe leki zawierające adalimumab najprawdopodobniej również przejdą do refundacji aptecznej. Może to spowodować, że struktura udziałów w nowej grupie limitowej będzie taka sama jak w obecnej grupie limitowej, w której podstawę limitu wyznacza lek Imraldi, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 40 mg, 2 amp.-strzyk. 0,8 ml + 2 gaziki.
- W modelu wnioskodawcy założono brak kosztu kwalifikacji do leczenia ADA, w przypadku objęcia go refundacją apteczną. Wg eksperta ankietowanego przez Agencję przy kwalifikacji

pacjentów "koniecznym krokiem jest wykluczenie zagrożenia reaktywacją gruźlicy co będzie trudne w warunkach ambulatoryjnych, a kwalifikacja powinna być dokonywana w ośrodkach posiadających odpowiednie doświadczenie". Uwzględnienie dodatkowych kosztów w ramieniu interwencji mogłoby spowodować wzrost ICUR.

- W modelu jako leczenie bLMPCh w ramach PL przyjęto terapię z wykorzystaniem jednej spośród substancji: etanercept, infliksymab, golimumab lub certolizumab pegol, natomiast nie uwzględniono sekukinumabu, którego udziału uznano za pomijalnie małe. Niewielki udział SEK wynika z faktu iż został on włączony do refundacji pod koniec 2018 roku. Ciężko oszacować jaki wpływ na wynik analizy miałyby uwzględnienie SEK.
- [redacted] oraz na podstawie badania Araujo 2013. Należy zwrócić uwagę, że w badaniu Araujo 2013 jedynie 5 z 26 pacjentów było wcześniej leczonych monoterapią bLMPCh, a także nie podano informacji czy którykolwiek z tych pacjentów był leczony adalimumabem. W związku z tym przyjęte wartości cechuje duża niepewność.
- Wybór dożywotnego horyzontu czasowego należy uznać za właściwy, ponieważ zgodnie ze zidentyfikowanymi wytycznymi klinicznymi leczenie łuszczycowego zapalenia stawów powinno być prowadzone długoterminowo. W związku z brakiem danych długookresowych, oszacowania w dożywotnym horyzoncie czasowym są jednak obarczone niepewnością. Wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości, w której dokonał oszacowań dla 10-cio oraz 20-letniego horyzontu czasowego [redacted].
- Przyjęta w analizie podstawowej modelu wartość (0,535) użyteczności chorych niedopowiadających na leczenie bLMPCh budzi wątpliwości analityków, ponieważ jest wartością dużo wyższą od użyteczności chorych w momencie wejścia do modelu (0,482) czy użyteczności chorych nieodpowiadających na leczenie ksLMPCh i BSC (0,482). Wnioskodawca testował wartości użyteczności w analizie wrażliwości, gdzie przyjęcie alternatywnych wartości powodowało [redacted].

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536 z późn. zm.)

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

W związku z brakiem wykazania wyższości wnioskowanej technologii nad komparatorami zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

Wartość ceny zbytu netto, przy której koszt stosowania preparatu Hyrimoz nie jest wyższy od kosztu terapii biologicznym LMPCh refundowanym w ramach programu lekowego leczenia ŁZS, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów (najniższym koszcie stosowania), czyli terapii ADA w ramach programu lekowego, [redacted]

[redacted] od kosztu komparatora przyjętego w wariantcie podstawowym analizy wnioskodawcy. Tym samym cena zbytu netto leku Hyrimoz, przy której koszt stosowania wnioskowanego leku nie będzie wyższy od kosztu komparatora jest [redacted] w wariantcie analizy zgodnym z art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Ocenę wpływu na system ochrony zdrowia w przypadku decyzji o włączeniu do refundacji aptecznej produktu leczniczego Hyrimoz (adalimumab) stosowanego w leczeniu czynnego i postępującego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych chorych, u których odpowiedź na uprzednio stosowane leki modyfikujące przebieg choroby okazała się niewystarczająca, przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) i wspólnej. Oszacowania przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym. Uwzględniono koszty analogicznie jak w analizie ekonomicznej. Liczebność populacji docelowej pacjentów, którzy będą stosować ocenianą technologię oszacowano na [redacted] w 1. oraz [redacted] osób w 2. roku refundacji.

Zgodnie z oszacowaniami wprowadzenie leku Hyrimoz do refundacji aptecznej w miejsce refundacji w ramach programu lekowego leczenia ŁZS, [redacted]

W ramach analizy wrażliwości wnioskodawca testował zmianę analogicznych parametrów jak w analizie ekonomicznej. Dodatkowo testowano dwa nowe scenariusze zakładające [redacted]

Przeprowadzona analiza wrażliwości kluczowych parametrów modelu wykazała, że największy wpływ na wyniki analizy mają założenia populacyjne. W scenariuszu maksymalnym populacji docelowej przeprowadzonym przez wnioskodawcę wydatki NFZ [redacted], a wydatki łączne NFZ i pacjenta [redacted] odpowiednio w 1. i 2. roku analizy.

Ograniczenia analizy

Niepewność wnioskowania na podstawie wyników analizy wpływu na budżet jest uzależniona m.in. od następujących aspektów:

- Największym ograniczeniem analizy jest niepewność związana z oszacowaniem populacji docelowej przez wnioskodawcę. Wnioskodawca przyjął założenie, że rozpoczęcie finansowania leku Hyrimoz w ramach wykazu otwartego spowoduje zaprzestanie refundacji pozostałych

leków zawierających ADA w ramach PL B.35, natomiast nie wyjaśnił w jaki sposób leczeni będą pacjenci, którzy do tej pory stosowali adalimumab w ramach tego programu. Wg Agencji znaczna część tych chorych będzie docelowo dalej leczona ADA w ramach refundacji aptecznej, zatem założona przez wnioskodawcę liczebność populacji jest niedoszacowana. Ponieważ obliczenie skali niedoszacowania jest trudne (gdyż pacjenci będą najprawdopodobniej stopniowo przechodzić na stosowanie ADA w ramach refundacji aptecznej, a część może pozostać przy leczeniu innym bLMPCh w ramach PL) odstąpiono od przeprowadzania obliczeń.

Wg danych NFZ (zawartych w Analizie Weryfikacyjnej Agencji dla leku Xeljantz) w 2018 roku w ramach programu lekowego B.35 "Leczenie łuszczykowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS)" adalimumabem leczono 925 pacjentów. Stanowili oni ponad połowę całej populacji leczonej w ramach tego programu (1622 pacjentów). Biorąc pod uwagę, że liczba pacjentów leczonych adalimumabem w ramach PL leczenia ŁZS zwiększa się o ok. 100 każdego roku, można założyć, że w analizowanych latach, populacja ta wyniesie ponad 1100-1200 chorych. Będzie ona jeszcze powiększona o pacjentów ze wskazaniem zgodnym z wnioskowanym, którzy nie spełniają kryteriów kwalifikacji do PL leczenia ŁZS (czyli po leczeniu tylko 1 ksLMPCh oraz z postacią ŁZS inną niż ciężka),

Przy szacowaniu liczebności tej populacji należy jednak wziąć pod uwagę, że nie wszyscy pacjenci będą mogli od razu przejść na leczenie poza programem lekowym, a część pacjentów może zmienić terapię na inny lek biologiczny stosowany w ramach PL.

- Ze względu na fakt, iż założenia kosztowe przyjęte przez wnioskodawcę w analizie wpływu na budżet są analogiczne do wskazanych w analizie ekonomicznej, ograniczenia analizy ekonomicznej mają zastosowanie również tutaj. Wątpliwości Agencji budzą założenia dot. przyjęcia minimalnych kosztów kwalifikacji oraz monitorowania leczenia w przypadku objęcia adalimumabu refundacją apteczną oraz przyjęcia założenia o wyznaczaniu przez lek Hyrimoz podstawy limitu w nowej grupie limitowej.
- Brak uwzględnienia sekukinumabu w ramach opcjonalnych bLMPCh (mały udział tego leku w rynku wynika z niedawnego wprowadzenia go do refundacji). Sekukinumab jest jednym z najtańszych bLMPCh, więc uwzględnienie go w analizie obniżyłoby średni koszt leczenia bLMPCh, natomiast jego mały udział powoduje, że nie zmieni to wnioskowania z analizy.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 9 wytycznych klinicznych odnoszących się do leczenia stwardnienia rozsianego, w tym także rekomendacje polskie:

- Tłustochowicz 2016 (polskie);
- American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation Guideline for the Treatment of Psoriatic Arthritis, ACR/NPF 2018 (amerykańskie);
- National Institute for Health and Care Excellence, NICE 2018a, NICE 2018b; NICE 2017b, NICE 2017 (brytyjskie);
- Sociedad Española de Reumatología SER 2018 (hiszpańskie);
- European League Against Rheumatism, EULAR 2015 (europejskie);
- Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis, GRAPPA 2015 (międzynarodowe).

We wszystkich odnalezionych wytycznych klinicznych leczenie biologiczne jest zalecane u pacjentów z aktywnym ŁZS po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia konwencjonalnymi DMARD lub NLPZ, w zależności od typu choroby. Wszystkie rekomendacje zalecają inhibitory TNF α jako leki biologiczne pierwszego wyboru u pacjentów z ŁZS, gdy odpowiedź na uprzednio stosowane leki modyfikujące przebieg choroby, okazała się niewystarczająca. Niektóre wytyczne warunkują możliwość zastosowania inhibitorów TNF α od zastosowania wcześniej co najmniej dwóch standardowych DMARD (np. NICE 2017).

W przypadku pacjentów z aktywnym ŁZS pomimo leczenia monoterapią inhibitorem TNF α wytyczne zalecają w pierwszej kolejności zmianę terapii na inny inhibitor TNF-alfa. Jeżeli stosowanie inhibitorów TNF- α nie jest odpowiednie, można rozważyć biologiczny DMARD IL 12/23 (np. ustekinumab), IL-17 (np. sekukinumab) lub syntetyczny DMARD – inhibitor PDE-4 (EULAR 2015). Wg. Wytycznych ACR/NPF 2018, jeżeli stosowanie inhibitorów TNF- α nie jest odpowiednie, zmiana na inhibitor IL-17, jest bardziej preferowana od inhibitora IL-12/23, abataceptu i tofacytynibu.

Zgodnie z polskimi zaleceniami z 2016 r. leczenie ŁZS powinno być kompleksowe i oparte na wytycznych EULAR.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono także 9 rekomendacji refundacyjnych dla adalimumabu we wskazaniu ŁZS, w tym 1 dla leku Hyrimoz i 8 dla leku referencyjnego Humira. Wszystkie odnalezione rekomendacje były pozytywne:

- Haute Autorité de Santé (HAS 2018; HAS 2010), Francja;

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2010), Wielka Brytania;
- All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG 2007) Walia
- Gemeinsame Bundesausschuss, Institute for Quality and Efficiency in Health Care (GBA, IQWiG 2006), Niemcy;
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH 2006), Kanada;
- Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC 2006) Australia;
- Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC 2006) Nowa Zelandia;
- Scottish Medicines Consortium (SMC 2005), Szkocja.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę zarówno lek Hyrimoz w postaci wstrzykiwaczy jak i w postaci ampułko-strzykawek z zabezpieczeniem jest finansowany w 12 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych), w tym w 3 krajach o PKB zbliżonym do Polski (Łotwa, Słowacja, Węgry). Wnioskodawca nie przedstawił danych na temat wysokości poziomu refundacji. W żadnym z krajów nie obowiązuje instrument dzielenia ryzyka.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 23.09.2019 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.1611.2019, PLR.4600.1620.2019), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Hyrimoz (adalimumab), roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 40 mg, 2 wstrzykiwacze, kod EAN: 07613421020880; Hyrimoz (adalimumab), roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 40 mg, 2 amp. - strzyk. z zabezpieczeniem, kod EAN: 07613421020897, we wskazaniu: leczenie czynnego i postępującego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych, gdy odpowiedź na uprzednio stosowane leki modyfikujące przebieg choroby okazała się niewystarczająca, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 111/2019 z dnia 9 grudnia 2019 roku w sprawie oceny leku Hyrimoz (adalimumab) we wskazaniu: leczenie czynnego i postępującego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych, gdy odpowiedź na uprzednio stosowane leki modyfikujące przebieg choroby okazała się niewystarczająca.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 111/2019 z dnia 9 grudnia 2019 roku w sprawie oceny leku Hyrimoz (adalimumab) we wskazaniu: leczenie czynnego i postępującego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych, gdy odpowiedź na uprzednio stosowane leki modyfikujące przebieg choroby okazała się niewystarczająca.
2. Wniosek o objęcie refundacją leku Hyrimoz (adalimumab) we wskazaniu: Leczenie czynnego i postępującego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych, gdy odpowiedź na uprzednio stosowane leki modyfikujące przebieg choroby okazała się niewystarczająca. Analiza weryfikacyjna Nr: OT.4330.15.2019; data ukończenia: 29.11.2019 r.