



## Rekomendacja nr 26/2016

z dnia 26 kwietnia 2016 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego  
Humira, adalimumab, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg, 2  
ampułkostrzykwaki + 2 gaziki nasączone alkoholem, kod EAN  
5909990005055, stosowanego w ramach programu lekowego  
„Leczenie ciężkiej, aktywnej postaci spondyloartropatii bez zmian  
radiologicznych z obiektywnymi objawami przedmiotowymi  
zapalenia (ICD-10: M46)”**

**Prezes Agencji rekomenduje** objęcie refundacją produktu leczniczego Humira, adalimumab, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg, 2 ampułkostrzykwaki + 2 gaziki nasączone alkoholem, kod EAN 5909990005055, w ramach programu lekowego „Leczenie ciężkiej, aktywnej postaci spondyloartropatii bez zmian radiologicznych z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia (ICD-10: M46)” pod warunkiem obniżenia kosztu terapii adalimumabem do kosztu terapii najtańszym inhibitorem TNF-alfa zarejestrowanym w tym wskazaniu.

### Uzasadnienie rekomendacji

**Prezes Agencji**, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe i wyniki analiz farmakoekonomicznych, stwierdza, że adalimumab jest terapią porównywalną pod względem efektywności klinicznej z innymi lekami z grupy inhibitorów TNF-alfa (porównanie pośrednie z etanerceptem i certolizumabem pegol) w terapii nr-axSpA (ang. *non-radiographic axial spondyloarthritis*). Nie dokonano jednak porównania z golimumabem, który jest również zarejestrowany w ocenianym wskazaniu i choć nie jest w nim refundowany (tak jak pozostałe inhibitory TNF-alfa), to mógłby stanowić technologię alternatywną dla adalimumabu.

Wyniki badań porównujących adalimumab z placebo wskazują na skuteczność ocenianej technologii w zakresie pierwszorzędowych (tj. ASAS40), jak i drugorzędowych punktów końcowych (ASAS50, ASAS70, poprawa jakości życia, istotna klinicznie poprawa wyników według kryteriów ASDAS i BASDAI). W przypadku porównania z placebo istnieje jednak niepewność, w jakim stopniu wyniki determinowało stosowanie wnioskowanej interwencji, a w jakim leczenia towarzyszącego (w skład którego wchodzi też leki stosowane w ramach



BSC), występującego w obu ramionach badań, zaś w ramach interwencji dodatkowych pomiędzy ramionami mogły występować różnice, które mogły wpływać na uzyskiwane efekty i tym samym zakłócać wyniki. Ponadto w badaniu ABILITY-1 odnotowano wyższe odsetki pacjentów stosujących leki przeciwreumatyczne oraz glikokortykosteroidy w przypadku grupy badanej niż w przypadku grupy kontrolnej.

Z uwagi na fakt, że wyniki analizy klinicznej wskazują, iż największą korzyść z leczenia odnoszą osoby z podwyższonym wyjściowo poziomem CRP, w wieku poniżej 40 lat, z krótszym okresem objawowym i wyższym wskaźnikiem SPARCC dla zapalenia stawów krzyżowo biodrowych na podstawie badania MRI, Prezes sugeruje zawężenie kryteriów włączenia programu lekowego do tej populacji chorych z nr-axSpA.

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy wykazano, że terapia adalimumabem jest tańsza od terapii etanerceptem i certolizumabem pegol, jednak zmiana parametrów takich jak koszt podania leku, czy uwzględnienie ceny komparatorów na podstawie danych NFZ powoduje zmianę wnioskowania we wszystkich wariantach obliczeń za wyjątkiem porównania z etanerceptem przy uwzględnieniu proponowanego instrumentu podziału ryzyka. Wnioskodawca nie przeprowadził w ramach analizy ekonomicznej porównania z golimumabem, który według obliczeń Agencji wydaje się być najtańszą opcją terapii spośród technologii alternatywnych.

Wyniki analizy ekonomicznej dla porównania adalimumabu z placebo wskazują, że terapia jest kosztowo-użyteczna, jednakże wyniki w dużym stopniu są zależne od założeń dotyczących utrzymywania się odpowiedzi na leczenie, natomiast brak jest danych długookresowych dla utrzymywania się odpowiedzi na leczenie, wobec czego przyjęte założenia są niepewne i negatywnie wpływają na wiarygodność analizy.

Analiza wpływu na budżet wykazała wzrost wydatków płatnika publicznego w związku z rozpoczęciem finansowania ocenianej technologii, jednak jej głównym ograniczeniem jest brak możliwości precyzyjnego oszacowania liczebności populacji.

Podkreślenia wymaga fakt, że inhibitory TNF-alfa stanowią aktualny standard leczenia nr-axSpA w świetle rekomendacji klinicznych oraz w opinii ekspertów, zaś adalimumab jest refundowany w większości krajów UE, w tym również w niektórych krajach o zbliżonym do Polski PKB per capita.

Jednak wobec niepewności oszacowań dotyczących efektu zdrowotnego w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej oraz liczebności populacji, którą objąłby wnioskowany program, w opinii Prezesa warunkiem refundacji powinno być obniżenie kosztu terapii adalimumabem do najniższego kosztu terapii z zastosowaniem inhibitora TNF-alfa w ocenianym wskazaniu. Ponadto z uwagi na wskazaną powyżej niepewność co do efektu terapii, szczególnie w dłuższym horyzoncie czasowym, oraz wrażliwość wyników analizy ekonomicznej na zmianę parametrów związanych ze skutecznością, zasadne jest wprowadzenie instrumentu podziału ryzyka opartego na efektach leczenia.

### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego: Humira, adalimumab, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg, 2 ampułkostrzykwaki + 2 gaziki nasączone alkoholem, kod EAN 5909990005055, we wskazaniu: Leczenie ciężkiej, aktywnej postaci osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia (ICD-10: M46), dla którego proponowana we wniosku o objęcie refundacją cena zbytu netto wynosi [REDACTED].

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej: lek, dostępny w ramach programu lekowego, z poziomem odpłatności dla pacjenta: bezpłatnie, w ramach istniejącej grupy limitowej 1050.1, blokery TNF – adalimumab. Podmiot odpowiedzialny przedstawił propozycję instrumentu dzielenia ryzyka.

### **Problem zdrowotny**

Spondyloartropatie (SpA), to grupa chorób, w których dochodzi do zapalenia stawów kręgosłupa i tkanek okołokręgosłupowych, stawów obwodowych, przyczepów ścięgniastych oraz zmian zapalnych w wielu innych układach i narządach.

Odróżnia się dwie główne postaci SpA:

- osiową (axSpA) z dominującymi objawami ze strony stawów kręgosłupa,
- obwodową z objawami głównie w postaci zapalenia stawów kończyn dolnych (najczęściej niesymetryczne), a także stawów krzyżowo-biodrowych oraz zapalenia ścięgien (*enthesitis*) i palców (*dactylitis*).

Problem zdrowotny stanowi szczególny rodzaj spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa (nr-axSpA, ang. *non-radiographic axial spondyloarthritis*).

Dotychczas nie poznano dokładnej przyczyny choroby. W etiologii wskazuje się na dużą rolę antygeny HLA-B27, uznanego za marker SpA - szczególnie zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK).

Postępowanie terapeutyczne w SpA powinno mieć na celu w pierwszej kolejności zmniejszenie dolegliwości stawowych, co ma ułatwić wykonywanie ćwiczeń gimnastycznych i zabiegów rehabilitacyjnych stanowiących podstawę terapii.

Obraz kliniczny nr-axSpA nie jest jeszcze opisany, ale może być utożsamiany z początkowym stadium ZZSK. Piśmiennictwo wskazuje, że oczekiwana długość życia u chorych z ZZSK jest krótsza niż w ogólnej populacji z uwagi na występujące powikłania takie jak skrobiawica, złamania kręgosłupa i inne zmiany narządowe. Dodatkowo, 10-30% chorych rezygnuje z pracy zawodowej po 10 latach trwania choroby, w związku z postępującym ograniczeniem sprawności.

#### Szacowana wielkość populacji

Spondyloartropatie zapalne w populacji ogólnej występują u 0,4–1,9% osób – częściej w krajach północnych niż południowych. Szacuje się że postać osiowa dotyczy 50–70% chorych.

W przypadku nr-axSpA, szacuje się, że jej rozpowszechnienie jest 1,9-2,5 razy większe niż ZZSK.

Dane epidemiologiczne w dostępnym piśmiennictwie wskazują, że ZZSK występuje w populacji z częstością 0,3-1,5% (w Europie Środkowej 0,3-0,5%).

### **Alternatywna technologia medyczna**

W leczeniu farmakologicznym SpA stosuje się przede wszystkim:

- niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) – podaje się je w celu opanowania objawów zapalenia stawów;
- leki przeciwbólowe – paracetamol i słabe leki opioidowe (np. tramadol) stosuje się, gdy NLPZ są przeciwwskazane, nieskuteczne lub źle tolerowane;
- glikokortykosteroidy (GKS) – podaje się je w celu zmniejszenia objawów zapalenia, głównie w postaci wstrzyknięć do wnętrza zajętego stawu;

- leki modyfikujące przebieg choroby (LMPCh), a dokładnie działanie układu odpornościowego: sulfasalazyna oraz metotreksat – nie są skuteczne w postaci osiowej choroby. U chorych z zapaleniem stawów obwodowych można rozważyć zastosowanie sulfasalazyny, jednak należy ją odstawić, jeśli nie uzyska się poprawy w ciągu 4 miesięcy;
- leki biologiczne (inhibitory TNF $\alpha$ ): etanercept, infliksymab, adalimumab, golimumab oraz certolizumab – ich zastosowanie jest ograniczane do ciężkiej postaci choroby, odpornej na inne leki, ich działanie polega na zmniejszaniu objawów zapalenia stawów i w obrębie skóry oraz oczu, prawdopodobnie hamują też niszczenie stawów przez chorobę.

Według aktualnych wytycznych klinicznych, gdy chory nie odpowiada lub odpowiada w niezadowalającym stopniu na wdrożone leczenie NLPZ, GKS, czy LMPCh, powinno rozpocząć się leczenie inhibitorami TNF $\alpha$ .

Jednak opinie ekspertów klinicznych (pozyskane na potrzeby oceny leku Cimzia w analogicznym wskazaniu) wskazują, że większość chorych (w oszacowaniach 70-95%) jest leczona NLPZ, choć z uwagi na przeciwwskazania lub brak skuteczności mogą być zastąpione inhibitorami TNF $\alpha$ .

Spośród inhibitorów TNF $\alpha$  rejestrację we wskazaniu nr-axSpA poza adalimumabem (oceniana technologia, ADA) posiadają także: certolizumab pegol (CERT), etanercept (ETA), golimumab (GOL) mogące stanowić technologie alternatywne, jednak żaden z ww. leków nie jest aktualnie finansowany ze środków publicznych w tym wskazaniu.

W ramach przedmiotowej oceny należy wskazać, że rola dostępnych alternatywnych terapii jest w znacznym stopniu niedoprecyzowana. Odnalezione rekomendacje kliniczne odnoszą się ogólnie do spondyloartropatii osiowych, ze szczególnym wskazaniem na postać ZZSK, nie jest natomiast poruszana kwestia terapii w postaci choroby jaką jest nr-axSpA.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Produkt leczniczy Humira zawiera adalimumab, który jest rekombinowanym ludzkim przeciwciałem monoklonalnym uzyskiwanym przez ekspresję w komórkach jajnika chomika chińskiego. Mechanizm działania adalimumabu polega na swoistym wiązaniu się z TNF dzięki czemu 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).

Zarejestrowane wskazania do stosowania produktu Humira to:

- łuszczyca
- łuszczyca zwyczajna (plackowata) u dzieci i młodzieży
- łuszczycowe zapalenie stawów
- choroba Leśniowskiego-Crohna
- choroba Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży
- wrzodziejące zapalenie jelita grubego
- młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów
- reumatoidalne zapalenie stawów
- zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK)
- osiowa spondyloartropatia
- osiowa spondyloartropatia bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK.

Wnioskowanym warunkiem objęcia refundacją jest stosowanie leku w ramach proponowanego programu lekowego (PL): „Leczenie ciężkiej, aktywnej postaci spondyloartropatii bez zmian

radiologicznych z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia (ICD-10: M46)”, do którego kwalifikowani będą pacjenci: z rozpoznaniem wg kryteriów ASAS osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia (w odniesieniu do wyniku CRP i rezonansu magnetycznego) oraz obecnym antygenem HLA B27, z aktywną i ciężką postacią choroby (podano szczegółowe kryteria), po niepowodzeniu leczenia NLPZ (wg szczegółowych kryteriów).

### **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.*

Ocenę kliniczną adalimumabu oparto na 2 randomizowanych badaniach klinicznych (RCT, ang. *randomized controlled trial*) porównujących skuteczność i bezpieczeństwo ADA z placebo (PLC) w populacji chorych na nr-axSpA:

- ABILITY-1 (publikacje: van Der Heijde 2016, Sieper 2013 oraz zawierająca dodatkowe dane EMA 2012):
  - typ hipotezy: superiority,
  - ocena w skali Jadad: 4/5 punktów,
  - okres obserwacji: 12 tyg. faza zaślepienia, następnie otwarta kontynuacja badania do 144 tyg. dla chorych, którzy ukończyli fazę zaślepienia,
  - liczba pacjentów w grupie ADA: 91, w grupie PLC: 94;
- Haibel 2008:
  - typ hipotezy: superiority,
  - ocena w skali Jadad: 3/5 punktów,
  - okres obserwacji: 12 tyg. jako badanie randomizowane, następnie otwarta kontynuacja badania do 52 tygodnia,
  - liczba pacjentów w grupie ADA: 22, w grupie PLC: 24.

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących ADA z CERT lub ETA w populacji docelowej, wobec czego dokonano porównania pośredniego z tymi substancjami poprzez wspólny komparator (placebo), na podstawie badań RCT:

- RAPID-axSpA (publikacje: Landewe 2014 oraz zawierająca dodatkowe dane EMA 2013) – porównujące CERT w dawce 200 mg co 2 tyg. i CERT w dawce 400 mg co 4 tyg. względem PLC u chorych na axSpA:
  - typ hipotezy: superiority,
  - ocena w skali Jadad: 4/5 punktów,

- okres obserwacji: 24 tyg. jako badanie randomizowane, kontrolowane PLC; do 48 tyg. jako badanie z zaślepieniem dawki; następnie otwarta kontynuacja badania do 204 tygodnia,
- liczba pacjentów w grupie CERT 400: 46, w grupie CERT 200: 51, w grupie PLC: 50;
- Dougados 2014 (wraz z publikacją zawierającą dodatkowe dane EMA 2014) – porównujące ETA względem PLC u chorych na nr-axSpA.
  - typ hipotezy: superiority,
  - ocena w skali Jadad: 4/5 punktów,
  - okres obserwacji: 12 tyg. jako badanie randomizowane, następnie otwarta kontynuacja badania do 92 tygodnia,
  - liczba pacjentów w grupie ETA: 106, w grupie PLC: 109;

Skuteczność terapii w spondyloartropatii osiowej została oceniona według kryteriów:

- ASAS (*Assessment of SpondyloArthritis international Society*) – stosowana do oceny odpowiedzi na leczenie, przykładowo ASAS20 jest rozumiana jako poprawa o  $\geq 20\%$  i o  $\geq 1$  jednostkę na dziesięciostopniowej numerycznej skali NRS (ang. *Numeric Rating Scale*) w 3 lub więcej aspektach: aktywność choroby (wg skali PTGADA - ang. *Patient's Global Assessment of Disease Activity*), ocena bólu, funkcjonowanie (wg skali BASFI), zapalenie (rozumiane jako pytanie 5 i 6 w skali BASDAI) oraz brak pogorszenia (gdzie pogorszenie rozumiane jest jako wzrost o  $\geq 20\%$  lub o 1 na skali NRS). Analogiczne kryteria stosuje się dla odpowiedzi ASAS40.
- ASDAS (*Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*) – skala służąca do pomiaru aktywności choroby, w celu określenia wskaźnika stosuje się specjalny wzór, w którym uwzględnia się oceny w domenach takich jak: ogólny ból krzyża, ogólna ocena stanu zdrowia chorego, obwodowy ból/obrzęk, czas trwania sztywności porannej, CRP (mg/l) lub OB; wg tych kryteriów: poprawa oznacza zmniejszenie wyniku początkowego o co najmniej 1,1, a znaczna poprawa - o co najmniej 2 punkty, chorobę uważa się za nieaktywną/ mało aktywną gdy wynik jest  $< 1,3$ , a za wysoce aktywną gdy wynik jest  $> 3,5$ .
- BASDAI (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*) - stosowany do oceny aktywności choroby, obliczony na podstawie 6 pytań dotyczących: uczucia zmęczenia, bólu kręgosłupa, zapalenia stawów obwodowych, zapalenia przyczepów ścięgien i porannej sztywności kręgosłupa. Każde z pytań ocenia się od 0 do 10 w skali VAS (ang. *Visual Analogue Scale*).
- BASFI (*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*) - stosowany do oceny funkcjonowania (sprawności fizycznej), dla którego wynik jest średnią wartością oceny możliwości wykonania 10 określonych czynności z życia codziennego, gdzie 0 oznacza pełną aktywność, a 10 – brak możliwości takiej aktywności.
- BASMI (*Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index*) – stosowany do oceny ruchomości kręgosłupa w skali 10-punktowej, gdzie 0 oznacza ruchomość bez ograniczeń, a 10 – duże ograniczenie ruchomości.

Dostępne badania nad naturalnym przebiegiem nr-ax-SpA wskazują, że aktywność tej choroby (BASDAI) jest dość stabilna w czasie i ogólnie nie postępuje, chociaż może mieć ciężką postać we wczesnym etapie choroby. Funkcje pacjentów (oceniane na podstawie BASFI) pogarszają się z czasem, chociaż przebieg nie jest stały i przewidywalny.

*Skuteczność*

ADA vs CERT oraz ADA vs ETA (porównanie pośrednie)

W odniesieniu do nierefundowanych komparatorów, wyniki porównania pośredniego ADA vs CERT oraz ADA vs ETA po 12 tygodniach obserwacji wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie punktów końcowych:

- pierwszorzędowego punktu końcowego:
  - odsetek pacjentów, którzy osiągnęli odpowiedź wg. kryteriów ASAS40;
- pozostałych punktów końcowych:
  - odpowiedzi według kryteriów ASAS20,
  - odpowiedzi według kryteriów ASAS5/6,
  - remisji częściowej według kryteriów ASAS,
  - odpowiedzi według kryteriów BASDAI50,
  - znacznej poprawy według kryteriów ASDAS
  - choroby nieaktywnej według kryteriów ASDAS
  - aktywności choroby w ocenie chorego,
  - aktywności choroby w skali BASDAI,
  - porannej sztywności stawów w skali BASDAI,
  - ruchomości kręgosłupa i stawów krzyżowo-biodrowych w skali BASMI,
  - sprawności fizycznej w skali BASFI,
  - nasilenia bólu ogółem,
  - nasilenia bólu nocnego,
  - zmiany wskaźnika SPARCC dla zapalenia stawów kręgosłupa na podstawie badania MRI,
  - zmiany wskaźnika SPARCC dla zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych na podstawie badania MRI
  - zmiany stężenia hs-CRPb.

Dla jednego punktu końcowego (znaczna poprawa według kryteriów ASDAS, drugorzędowy punkt końcowy) odnotowano istotną statystycznie różnicę między ADA i CERT na niekorzyść interwencji ocenianej.

#### ADA vs PLC (porównanie bezpośrednie)

Wyniki analizy skuteczności ADA vs PLC (grupa badana i kontrolna w badaniach Haibel 2008 i ABILITY-1 otrzymywała dodatkowo BSC) po 12 tyg. obserwacji wskazują na różnice istotne statystycznie w zakresie następujących punktów końcowych:

- Odpowiedź według kryteriów ASAS40:
  - analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ITT, intention to treat) – stosowanie ADA w tej populacji zwiększa ok. 3-krotnie szansę wystąpienia odpowiedzi ASAS40 - OR (95% CI)= 3,16 (1,56; 6,40)
  - analiza dla populacji zgodnej z protokołem badania (PP, per protocol) – ADA w tej populacji zwiększa ok. 3-krotnie szansę wystąpienia odpowiedzi ASAS40 - OR (95% CI)= 3,41 (1,55; 7,50)

- analiza dla populacji z czasem trwania objawów < 5 lat – ADA w tej populacji zwiększa ok. 15-krotnie szansę wystąpienia odpowiedzi ASAS40 - OR (95% CI)= 15,06 (3,09; 73,35)
- analiza dla populacji przyjmującej NLPZ na początku badania - ADA w tej populacji zwiększa ok. 2,5-krotnie szansę wystąpienia odpowiedzi ASAS40 - OR (95% CI)= 2,68 (1,27; 5,68)
- analiza dla populacji nie przyjmującej NLPZ na początku badania - ADA w tej populacji zwiększa ok. 10-krotnie szansę wystąpienia odpowiedzi ASAS40 - OR (95% CI)= 10,44 (1,64; 66,60)
- analiza dla populacji z wynikiem  $\geq 2$  w skali SPARCC lub nieprawidłowym stężeniem CRP w chwili kwalifikacji - ADA w tej populacji zwiększa ok. 4-krotnie szansę wystąpienia odpowiedzi ASAS40 - OR (95% CI)= 4,30 (1,89; 9,79)
- Odpowiedź według kryteriów ASAS50 – brak danych liczbowych
- Odpowiedź według kryteriów ASAS70 – brak danych liczbowych
- Choroba nieaktywna według kryteriów ASDAS - ADA zwiększa ok. 7-krotnie szansę uzyskania oceny choroby nieaktywnej wg ASDAS - OR (95% CI)= 7,17 (2,36; 21,78)
- Istotna klinicznie poprawa wyniku według kryteriów ASDAS - ADA zwiększa ok. 4-krotnie szansę klinicznie istotnej poprawy wg ASDAS - OR (95% CI)= 4,08 (1,95; 8,54)
- Poprawa sprawności fizycznej w skali BASFI (wynik <2) - chorzy z wynikiem początkowym  $\geq 2$  - ADA zwiększa ok. 4-krotnie szansę klinicznie istotnej poprawy wg ASDAS - OR (95% CI)= 3,89 (1,67; 9,04)
- Wynik kwestionariusza SF-36:
  - analiza dla populacji ogólnej – stosowanie ADA w tej populacji wiązało się z uzyskaniem wyższego o 3,5 punktu wyniku kwestionariusza SF-36 - MD (95% CI)= 3,50 (1,17; 5,83)
  - analiza dla chorych, u których wystąpiła odpowiedź według kryteriów ASAS40 – stosowanie ADA w tej populacji wiązało się z uzyskaniem wyższego o 5,3 punktu wyniku kwestionariusza SF-36 - MD (95% CI)= 5,30 (1,49; 9,11)

Porównując zmiany jakie wystąpiły względem wartości początkowych u pacjentów stosujących ADA lub PLC, wnioskowana technologia istotnie statystycznie:

- zwiększała wynik:
  - kwestionariusza EQ-5D (jakość życia) o 0,10 – MD (95% CI)= 0,10 (b/d)
  - w skali MOS-SS (zaburzenia snu – ilość snu) o 0,60 - MD (95% CI)= 0,60 (b/d)
- zmniejszała wynik:
  - aktywności choroby dokonanej przez badacza o 8,30 - MD (95% CI)= -8,30 (b/d)
  - aktywności choroby dokonanej przez chorego o 1,30 - MD (95% CI)= -1,30 (b/d)
  - aktywności choroby w skali BASDAI o 0,90 - MD (95% CI)= -0,90 (b/d)
  - stanu zapalnego / porannej sztywności stawów w skali BASDAI o 1,10 - MD (95% CI)= -1,10 (b/d)
  - kwestionariusza HAQ-S (analiza dla populacji ogólnej) o 0,20 – MD (95% CI)= -0,20 (-0,33; -0,07)



- o nasilenia bólu dokonanej przez chorego o 12,0 - MD (95% CI)= -12,0 (b/d)
- o całkowitego bólu pleców o 1,20 - MD (95% CI)= -1,20 (b/d)
- o oceny nasilenia bólu nocnego o 16,40 - MD (95% CI)= -16,40 (b/d)
- o stężenia CRP o 4,0 - MD (95% CI)= -4,0 (b/d)

W niniejszej rekomendacji odstąpiono od prezentacji wyników ABILITY-1 dla punktów końcowych takich jak: nieobecność w pracy, upośledzenie aktywności w podziale na chorych z odpowiedzią ASAS40, ASDAS, ASDAS ( $\geq 1,1$  pkt), ASDAS ( $\geq 2$  pkt), czy akceptowalny stan zaawansowania objawów choroby według kryteriów PASS z uwagi na mnogość czynników, które mogły mieć wpływ na wyniki w tym zakresie.

Ponadto w badaniu Haibel 2008 wykazano, że stosowanie ADA wiązało się z uzyskaniem niższego o 3 mg/l stężenia CRP - MD (95% CI)= -3,00 (-5,65; -0,35).

W odniesieniu do pozostałych punktów końcowych w badaniach ABILITY-1 i Haibel 2008 nie odnotowano różnic istotnych statystycznie.

#### Skuteczność długookresowa

W ramach badań ABILITY-1 i Haibel 2008, oprócz 12-tygodniowej fazy zaślepionej, przeprowadzono fazy otwarte, w których pacjenci, zarówno z ramienia ADA, jak i PLC, otrzymywali badany lek kolejno przez 156 (ABILITY-1) i 52 tygodnie (Haibel 2008).

Wyniki badania ABILITY-1 wskazują, że:

- Po 52 tyg. obserwacji nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ADA i PLC w zakresie odpowiedzi wg kryteriów ASAS40, ASAS20 i BASDAI50.
- Po 104 tyg. obserwacji odnotowano różnice istotne statystycznie między ADA i PLC w zakresie odpowiedzi wg kryteriów:
  - o ASAS40 - OR (95% CI)= 0,27 (0,13; 0,58),
  - o ASAS20 - OR (95% CI)= 0,21 (0,08; 0,61),
  - o BASDAI50 - OR (95% CI)= 0,33 (0,16; 0,7).
- Po 156 tyg. obserwacji odnotowano różnice istotne statystycznie między ADA i PLC w zakresie odpowiedzi wg kryteriów:
  - o ASAS40 - OR (95% CI)= 0,44 ( 0,2; 0,95),
  - o ASAS20 - OR (95% CI)= 0,28 (0,1; 0,83),
  - o BASDAI50 - OR (95% CI)= 0,41 (0,18; 0,91).

Zgodnie z wynikami badania Haibel 2008, po 52-tyg. okresie obserwacji:

- odsetek pacjentów z odpowiedzią według ASAS40 odnotowano u 45,5% chorych leczonych ADA;
- odsetek pacjentów z odpowiedzią według ASAS20 oraz BASDAI50 wyniósł 54,5%;
- częściową remisję według kryteriów ASAS odnotowano u 18,2% chorych.

#### Skuteczność praktyczna

W analizie wnioskodawcy nie przedstawiono wyników badań odnoszących się do skuteczności praktycznej ocenianej technologii medycznej.

#### Bezpieczeństwo

#### ADA vs ETA (porównanie pośrednie)

Wyniki porównania pośredniego ADA vs ETA w zakresie analizy bezpieczeństwa nie wykazały istotnych statystycznie różnic między ADA i ETA w odniesieniu do wszystkich analizowanych punktów końcowych, tj.:

- ciężkich zdarzeń niepożądanych,
- ciężkich zakażeń,
- zdarzeń niepożądanych ogółem.

Brak znamienności statystycznej między porównywanymi technologiami stwierdzono również w przypadku wyników dla wszystkich analizowanych zdarzeń niepożądanych w podziale na kategorie MedDRA. Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były:

- u chorych stosujących ADA - zapalenie nosogardzieli (11,6%), ból głowy (6,3%) i nudności (7,4%),
- u pacjentów otrzymujących ETA - zapalenie nosogardzieli (9,9%), reakcja w miejscu podania (5,4%) oraz rumień w miejscu podania (6,3%).

#### ADA vs PLC (porównanie bezpośrednie)

Wyniki porównania ADA vs PLC (na podstawie ABILITY-1) wskazują, że nie odnotowano żadnych zgonów zarówno w grupie pacjentów stosujących ADA, jak i w grupie kontrolnej. Znamienne statystycznie częściej w grupie ADA w porównaniu z grupą PLC raportowano zapalenia nosogardzieli oraz reakcje w miejscu podania. W przypadku pozostałych zdarzeń niepożądanych nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między porównywanymi interwencjami. Wyniki badania Haibel 2008 wskazują, iż znamienne statystycznie częściej raportowano zakażenia dróg oddechowych oraz zakażenia skóry wśród pacjentów otrzymujących ADA w porównaniu z grupą kontrolną.

W badaniu ABILITY-1 okresie obserwacji wynoszącym 52 tyg. ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 17,37% pacjentów, a inne zdarzenia niepożądane (z wyłączeniem ciężkich) – u 80%. Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane to zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej (m.in. zapalenia kręgosłupa i ból pleców) oraz zakażenia i zarażenia pasożytnicze (m.in. zapalenie nosogardzieli, zapalenie oskrzeli, infekcje górnych dróg oddechowych i zapalenie zatok). W badaniu Haibel 2008 czasie 52 tygodni nie raportowano ciężkich działań niepożądanych, natomiast odnotowano w sumie 8 ciężkich zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły u 10,9% chorych. Zdarzenia niepożądane zaobserwowano u prawie wszystkich chorych (97,8%).

Według Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) Humira do działań niepożądanych występujących bardzo często ( $\geq 1/10$ ) zaliczają się:

- Zakażenia dróg oddechowych (w tym zakażenia dolnych i górnych dróg oddechowych, zapalenie płuc, zatok, gardła, części nosowej gardła i 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 złuszczająca się wysypka)
- Bóle mięśniowo-szkieletowe
- Odczyn w miejscu wstrzyknięcia (w tym rumień w miejscu wstrzyknięcia)

#### Bezpieczeństwo długookresowe

W badaniu ABILITY-1 w okresie obserwacji wynoszącym 52 tyg. ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 17,37% pacjentów, a inne zdarzenia niepożądane (z wyłączeniem ciężkich) – u 80%. Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane to zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

(m.in. zapalenia kręgosłupa i ból pleców) oraz zakażenia i zarażenia pasożytnicze (m.in. zapalenie nosogardzieli, zapalenie oskrzeli, infekcje górnych dróg oddechowych i zapalenie zatok).

W badaniu Haibel 2008 w okresie 52 tyg. nie raportowano ciężkich działań niepożądanych, natomiast odnotowano w sumie 8 ciężkich zdarzenia niepożądanych, które wystąpiły u 10,9% chorych. Zdarzenia niepożądane zaobserwowano u prawie wszystkich chorych (97,8%).

### Ograniczenia

Na wiarygodność wyników analizy klinicznej ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- Wnioskodawca wskazał w analizie, że komparatorami dla adalimumabu są etanercept i certolizumab pegol, a także najlepsze leczenie wspomagające (BSC, ang. *best supportive care*), w skład którego wchodzi leki z grupy NLPZ oraz LMPCh (m.in. metotreksat, sulfasalazyna). Należy mieć jednak na uwadze, że aktualnie zarejestrowany w ocenianym wskazaniu jest także golimumab, z którym wnioskodawca nie wykonał porównania, co ogranicza wiarygodność analizy. W odniesieniu do deklarowanego porównania z BSC, podkreślenia wymaga fakt, że pacjenci w obu ramionach badania przyjmowali inne leki.
- W odniesieniu do badań istnieją czynniki wpływające na ograniczoną możliwość wnioskowania, na które składają się czynniki zarówno w zakresie metodologii (aspekty oceniane skalą Jadad), jak też odstępstwa od protokołu w badaniu ABILITY-1 w zakresie:
  - kryteriów włączania i wyłączenia - 13 (13,8%) pacjentów w grupie PLC oraz 12 (13,2%) w grupie ADA w badaniu ABILITY-1),
  - leczenia towarzyszącego - 3 (3,2%) pacjentów w ramieniu PLC oraz 1 (1,1%) w ramieniu ADA otrzymało leczenie wykluczone przez protokół badania.

W kontekście leczenia towarzyszącego istotne jest, iż część pacjentów w trakcie badania ABILITY-1 stosowała dodatkowo leki przeciwreumatyczne (metotreksat, sulfasalazynę, hydrochlorochinę, azatiopirynę) – 17% w grupie PLC i 21% w grupie ADA, niesteroidowe leki przeciwzapalne - 81% (PLC) i 81% (ADA) oraz glikokortykosteroidy – 15% (PLC) i 20% (ADA) (EMA 2012). W niniejszej analizie klinicznej brakuje wyników dla podgrup wyodrębnionych pod względem stosowanych terapii dodanych do leczenia ADA/PLC w trakcie badania. Przedstawiono jedynie wyniki odnoszące się do subpopulacji, które otrzymywały/nie otrzymywały NLPZ lub DMARD na początku badania.

Ponadto, w badaniu Haibel 2008 brakuje informacji o liczbie chorych stosujących NLPZ, w pozostałych badaniach zdecydowana większość chorych stosowała NLPZ (od 79 do 100%). Leczenie lekami DMARD stosował zbliżony odsetek chorych (od 18,7% do 21,7%) we wszystkich badaniach, oprócz badania Haibel 2008, w którym terapia ta nie była dozwolona; w badaniach nie podano informacji jaki odsetek chorych stosował kortykosteroidy.

Wobec powyższego istnieje niepewność w jakim stopniu efekt leczenia był generowany przez ocenianą interwencję, a w jakim przez terapię towarzyszącą. Jednocześnie na uwagę zasługuje fakt, że w przypadku grupy ADA w badaniu ABILITY-1 większy odsetek pacjentów stosował leki przeciwreumatyczne oraz glikokortykosteroidy niż w przypadku grupy kontrolnej.

Na niepewność wyników analizy klinicznej ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- Wnioskodawca z uwagi na brak badań bezpośrednio porównujących ocenianą technologię z komparatorami przedstawił porównanie pośrednie, z którym zawsze związany jest pewien margines błędów systematycznych, wpływający na niepewność wnioskowania. Ponadto dostępna jest stosunkowo mała liczba badań dla uwzględnionych w analizie leków, badania te zostały przeprowadzone na małych populacjach, a wyniki prezentowane w publikacjach nie pozwalają na dokonanie porównania pośredniego dla wszystkich punktów końcowych.

- Odnotowano różnice między badaniami w zakresie:
  - włączonych populacji:
    - charakterystyka chorych w badaniu Dougados 2014 wskazuje, że w badaniu mogli uczestniczyć chorzy o mniejszym stopniu zaawansowania choroby niż chorzy w pozostałych badaniach;
    - w badaniu Haibel 2008 przyjęto kryteria kwalifikacji dla nr-axSpA, które choć uznano za zbliżone do kryteriów ASAS z 2010 r., to jednak nie są one z nimi tożsame;
  - definicji kryteriów diagnostycznych wg ASAS40 i ASAS20 - przyjęte w badaniu Haibel 2008 różniły się od definicji w pozostałych badaniach, odnotowano także heterogeniczność wyników w tym zakresie.
- Badania włączone do przeglądu systematycznego przeprowadzono na populacji szerszej niż populacja wskazana we wniosku refundacyjnym. Brak jest wyników dla chorych na ciężką postać nr-axSpA we wszystkich włączonych badaniach, przy czym we wszystkich badaniach analizowano chorych z aktywną chorobą ocenioną w skali BASDAI na  $\geq 4$ . Nie odnaleziono jednak definicji ciężkiej postaci nr-axSpA, a obraz kliniczny ciężkiej aktywnej osiowej spondyloartropatii bez zmian radiograficznych z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia nie został dokładnie opisany.
- Dane dla punktu końcowego odpowiedź według kryteriów BASDAI50 w badaniu Haibel 2008 zostały odczytane z wykresu, w związku z czym istnieje ryzyko błędu odczytu.
- Brak możliwości przeprowadzenia oceny bezpieczeństwa adalimumabu w porównaniu z certolizumabem pegol.
- W ramach długookresowej analizy bezpieczeństwa na podstawie badania Haibel 2008 uwzględniono wyniki dla chorych otrzymujących w czasie fazy zaślepionej PLC, a w czasie fazy otwartej ADA, ponieważ nie przedstawiono innych danych; brak wyników dla długookresowej skuteczności i bezpieczeństwa adalimumabu w analizowanej populacji (dostępna jedynie ograniczona liczba wyników z pojedynczego ramienia z badania Haibel 2008 – porównanie z placebo).
- Niewielka liczba starszych pacjentów włączonych do analizy (tylko dwóch pacjentów w wieku pow. 65 r.ż.).
- Z uwagi na niską liczebność wyodrębnionych subpopulacji utrudniona jest interpretacja istotności statystycznej w przypadku wyników w podgrupach.
- Zidentyfikowano znaczne dysproporcje w liczebności pacjentów pomiędzy poszczególnymi ramionami badania w niektórych podgrupach w zakresie kwestionariuszy: SF-36, HAQ-S i WPAI-SHP.

### Propozycje instrumentów 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.

Oszacowany na 2016 rok próg opłacalności wynosi 125 955 zł (3 x 41 985 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.

Ocenę opłacalności stosowania adalimumabu przeprowadzono z zastosowaniem:

- analizy minimalizacji kosztów (CMA) z wykorzystaniem kohortowego modelu Markova dla porównania ADA vs CERT i ADA vs ETA w horyzoncie czasowym równym 18,4 miesiąca (80 tygodni);
- analizy użyteczności kosztów (CUA) z wykorzystaniem kohortowego modelu Markova dla porównania ADA+BSC vs PLC+BSC w dożywotnim horyzoncie czasowym równym 54,58 lat (2 848 tygodni).

Wyniki przedstawiono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), która jest tożsama z perspektywą wspólną płatnika i pacjenta. Uwzględniono koszty leku (adalimumab), koszty podania leku oraz koszty diagnostyki i monitorowania leczenia (ostatnie tylko w CUA). Pozostałe kategorie kosztów uznano za koszty nieróżnicujące.

### Wyniki CMA

Wyniki CMA wnioskodawcy wskazują, że w 18 miesięcznym horyzoncie czasowym stosowanie adalimumabu jest tańsze od stosowania etanerceptu oraz certolizumabu odpowiednio o 292,63 PLN i 5 321,97 PLN bez RSS ( [redacted] PLN i [redacted] z RSS).

Cena zbytu netto za opakowanie wnioskowanego leku, przy której koszt stosowania ADA nie jest wyższy od kosztu stosowania:

- CERT wynosi [redacted] PLN bez uwzględnienia RSS oraz [redacted] PLN z uwzględnieniem RSS.
- ETA wynosi [redacted] PLN bez uwzględnienia RSS oraz [redacted] PLN z uwzględnieniem RSS.

[REDAKTION]

Na podstawie przeprowadzonej analizy wrażliwości można stwierdzić, że największy wpływ na wyniki analizy mają założenia dotyczące cen komparatorów – przyjmując cenę CERT na podstawie danych refundacyjnych następuje zmiana wnioskowania z CMA (stosowanie ADA w miejsce CERT jest droższe, [REDAKTION] natomiast w przypadku ETA przyjmując jego cenę na podstawie danych refundacyjnych wnioskowanie zmienia się [REDAKTION]

W przypadku porównania z ETA kluczowym parametrem jest również koszt podania leków (w przypadku porównania z CERT parametr ten nie ma znaczenia z powodu jednakowej liczby podań). Przyjęcie kosztu podania na poziomie 0 PLN zmienia wnioskowanie z CMA [REDAKTION]

#### Wyniki CUA

W ramach analizy wnioskodawca uwzględnił dwa warianty przebiegu zmian BASFI po zakończeniu udziału w programie lekowym:

- wariant bez uwzględnienia „zjawiska odbicia” dla wartości BASFI, która zaczyna wzrastać z szybkością 0,07 pkt. w skali roku, u chorych, którzy nie uzyskali trwałej odpowiedzi na leczenie;
- wariant z uwzględnieniem „zjawiska odbicia” – chorzy, którzy nie uzyskali trwałej remisji po 18 miesiącach leczenia z wykorzystaniem ADA doświadczają natychmiastowego wzrostu wartości wskaźnika BASFI do poziomu jaki w tym samym czasie wykazywali chorzy otrzymujący placebo.

Wartość współczynnika ICUR, w dożywotnim horyzoncie czasowym, z perspektywy NFZ, oszacowano na:

- Bez uwzględnienia „zjawiska odbicia”: 85 023,44 PLN/QALY bez RSS ([REDAKTION] z RSS).
- Uwzględniając „zjawisko odbicia”: 107 578,81 PLN/QALY bez RSS ([REDAKTION] z RSS).

Wyniki wskazują, że w obu przypadkach terapia ADA jest terapią kosztowo użyteczną w porównaniu z placebo.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie wnioskodawcy wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości progu opłacalności, wynosi:

- Bez uwzględnienia zjawiska odbicia – [REDAKTION] za opakowanie.
- Z uwzględnieniem zjawiska odbicia – [REDAKTION] za opakowanie.

Analiza wrażliwości wskazała, że największy wpływ na wyniki analizy mają założenia dotyczące długoterminowego utrzymania odpowiedzi na leczenie - przyjmując założenie o niższym odsetku pacjentów utrzymujących odpowiedź po 18 miesiącach (po zakończeniu terapii aż do końca życia) – 17% zamiast 27% - wartość ICUR rośnie w wariantcie bez „efektu odbicia” o 31% oraz o 51% z „efektem odbicia”.

Istotny wpływ na wyniki analizy mają również założenia odnośnie przyjętych wartości:

- wskaźników BASDAI i BASFI u pacjentów uzyskujących trwałą odpowiedź na leczenie (po zakończeniu terapii):
  - przyjęcie wartości BASDAI na poziomie 3,25 zamiast 1,2 skutkuje wzrostem ICUR o 29% bez „efektu odbicia” i 40% z „efektem odbicia”,
  - przyjęcie BASFI na poziomie 2,87 zamiast 1,1 skutkuje wzrostem ICUR o 20% bez efektu odbicia” i 26% z „efektem odbicia”;
- odsetka pacjentów odpowiadających na leczenie, szczególnie w 24 tygodniu - przyjęcie tego parametru na poziomie ██████████ skutkuje spadkiem ICUR o około 20% (bez względu na wariant).

### Ograniczenia

Na wiarygodność wnioskowania na podstawie analizy ekonomicznej ma wpływ kilka czynników:

- Analogicznie do analizy klinicznej, mimo uwzględnienia etanerceptu i certolizumabu w analizie wnioskodawcy pominięto jako komparator golimumab, który tak jak dwa pozostałe leki jest zarejestrowany (choć nie jest refundowany) w ocenianym wskazaniu. Golimumab został uwzględniony w obliczeniach własnych Agencji.
- W związku z wrażliwością wyników analizy na założenia dot. długoterminowego utrzymania odpowiedzi na leczenie należy podkreślić, że w ramach CUA przyjęto założenie o dożywotnim utrzymywaniu się odpowiedzi, natomiast brak jest długoterminowych danych odnośnie efektywności klinicznej ADA, wobec czego założenia są skrajnie niepewne, co poważa wiarygodność analizy gdyż może powodować zawyżenie inkrementalnych wyników zdrowotnych.

Na niepewność wnioskowania na podstawie analizy ekonomicznej ma wpływ kilka czynników:

- Oparcie analizy na wynikach analizy klinicznej, z którą wiążą się liczne ograniczenia.
- Obliczenia wykonane w ramach analizy ekonomicznej nie uwzględniają ewentualnych RSS dla pozostałych inhibitorów TNF-alfa.
- Przyjęto, że koszt monitorowania i oceny skuteczności leczenia będzie identyczny w przypadku programu lekowego B.36 Leczenie inhibitorami TNF ALFA świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M 45).
- Analizy dokonano w oparciu o hipotetyczne założenie, że zarówno ADA jak i CERT oraz ETA finansowane są w oparciu o identyczne zasady refundacyjne, przy czym aktualnie nie są realizowane programy lekowe dla ETA i CERT.
- Przyjęcie założenia o natychmiastowym spadku wskaźników BASDAI i BASFI u chorych kończących leczenie adalimumabem do poziomu chorych leczonych samym BSC („efekt odbicia”), które nie zostało poparte danymi długookresowymi.
- Na potrzeby modelu przyjęto arbitralne założenie, że wszyscy chorzy, którzy uzyskali spadek ASDAS-CRP o 1,1 pkt. mieli wartość początkową ASDAS-CRP mniejszą lub równą 3,5, co jest warunkiem kwalifikacji do programu i warunkuje w obliczeniach odsetek pacjentów, którzy pozostają w programie lekowym po 12 tygodniach.
- Przyjęto, że odsetek chorych leczonych w programie lekowym, którzy uzyskują remisję po 24 tygodniach, będzie równy odsetkowi chorych ██████████.

- W modelu nie uwzględniano możliwości ponownego włączenia do programu pacjenta, który przerwał leczenie z powodu niskiej aktywności choroby, ale po pewnym czasie wystąpił u niego nawrót.
- Wobec trudności w oszacowaniu kosztów leczenia wspomagającego i objawowego, oraz możliwości kontynuacji poprzedniego leczenia po zakwalifikowaniu się do wnioskowanego programu lekowego, dokonano konserwatywnego założenia, że stanowią one koszty nieróżniące rozpatrywane scenariusze.
- Mnogość zabiegów, jakie zostały przeprowadzone w celu przypisania wartości użyteczności stanu zdrowia do wyników z analizy klinicznej.
- Przyjęto założenie, że perspektywa płatnika publicznego jest tożsama z perspektywą wspólną, aczkolwiek z uwagi na brak refundacji leczenia w nr-axSpA, pacjent może ponosić część kosztów terapii (współpłacenie za leki modyfikujące przebieg choroby i niesteroidowe leki przeciwzapalne).

#### *Obliczenia własne Agencji*

Agencja przeprowadziła własne obliczenia w ramach CMA uwzględniając:

- ceny ETA oraz CERT uzyskane na podstawie komunikatu DGL NFZ (odpowiednio 18,97 PLN za mg i 7,47 PLN za mg);
- golimumab (GOL) jako komparator, dla którego przyjęto identyczne założenia jak dla pozostałych leków, jego koszt przyjęto na podstawie komunikatu DGL (69,32 PLN za mg). Dawkowanie zgodnie z ChPL Simponi (50 mg raz w miesiącu, sposób podania analogiczny z pozostałymi lekami);
- zgodnie z opinią ekspertów, do których Agencja wystąpiła o opinię, że 17,5% podań leków odbywać się będzie w trybie ambulatoryjnym, 82,5% podań będzie odbywać się w domu pacjenta (koszt podania 0 PLN) – średni koszt jednego podania leku: 18,20 PLN;
- pozostałe założenia zgodnie z analizą wnioskodawcy.

Wyniki wskazują, że w 18 miesięcznym horyzoncie czasowym stosowanie adalimumabu jest droższe od stosowania:

- certolizumabu o 5 539,59 PLN bez RSS ( ),
- etanerceptu o 3 880,52 PLN bez RSS ( ),
- golimumabu o 8 706,20 PLN bez RSS ( ).

Na podstawie obliczeń własnych Agencji można stwierdzić, że cena zbytu netto za opakowanie wnioskowanego leku, przy której koszt stosowania ADA nie jest wyższy od kosztu stosowania:

- CERT wynosi [ ] bez uwzględnienia RSS oraz [ ] z uwzględnieniem RSS;
- ETA wynosi [ ] bez uwzględnienia RSS oraz [ ] z uwzględnieniem RSS;
- GOL wynosi [ ] bez uwzględnienia RSS oraz [ ] z uwzględnieniem RSS.

#### **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. nr 122, poz.696 z późn. zm.)**

W ramach przedmiotowej oceny należy wskazać, że rola dostępnych alternatywnych terapii spondyloartropatii osiowych jest w znacznym stopniu niedoprecyzowana. W ogólnych wytycznych dla SpA wskazuje się na mnogość możliwych opcji terapeutycznych i uzależnia się leczenie od



indywidualnych uwarunkowań pacjenta. Wśród leków możliwych do zastosowania w pierwszej kolejności wymieniane są: NLPZ (w tym także inhibitorów COX-2, przy czym należy wziąć pod uwagę niepewny profil bezpieczeństwa tej grupy leków); a jeżeli NLPZ są przeciwwskazane, istnieje możliwość podawania paracetamolu lub opiatów. Spośród leków modyfikujących przebieg choroby wymieniana jest przede wszystkim sulfasalazyna i metotreksat oraz dodatkowo leflunomid, azatiopryna, cyklofosfamid i sole złota, przy czym zaleca się indywidualne podejście do oceny skuteczności tych terapii. Dodatkowo można zastosować iniekcje glikokortykosteroidów (GKS), ale w wyjątkowych przypadkach (np. w poważnym stanie zapalnym) mogą być podawane systemowo. Terapia biologiczna (inhibitory TNF- $\alpha$ ) zarezerwowana jest dla pacjentów, którzy nie wykazali adekwatnej odpowiedzi na wdrożone wcześniejsze leczenie. Jak wskazano w ograniczeniach do analizy klinicznej, w badaniach była stosowana terapia towarzysząca, obejmująca różne grupy leków. Ponadto, terapie te można stosować w monoterapii, jak i w terapii skojarzonej. Ze względu na powyższe jednoznaczne wskazanie alternatywnej technologii medycznej jest utrudnione ze względu na ilość możliwych schematów oraz ilość możliwych czasów terapii. Bez określenia powyższych aspektów jakiegokolwiek porównanie może podawać niewłaściwie oszacowane koszty alternatywnych technologii medycznych. Fakt, że każda z alternatywnych terapii z osobna ma niższy jednostkowy koszt, może wskazywać, że koszt terapii adalimumabem jest wyższy od kosztów terapii z wykorzystaniem alternatywnych technologii medycznych.

### **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.*

Oceny wpływu na budżet płatnika objęcia refundacją terapii adalimumabem we wnioskowanym wskazaniu dokonano w 2-letnim horyzoncie czasowym. Wyniki przedstawiono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), która jest tożsama z perspektywą wspólną płatnika i pacjenta.

Populację docelową stosującą wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym oszacowano na 706 osób w pierwszym roku i 331 w drugim roku finansowania (odpowiednio wariant minimalny 671 i 314; wariant maksymalny 883 i 413).

Z perspektywy NFZ wydatki związane z włączeniem do refundacji produktu leczniczego Humira (adalimumab) we wnioskowanym wskazaniu spowodują wzrost kosztów dla budżetu na poziomie ok. 24,21 mln PLN (min. 23 mln; maks. 30,26 mln) w pierwszym roku refundacji oraz ok. 11,34 mln PLN (min. 10,77 mln; maks. 14,17 mln) w drugim roku finansowania przedmiotowej technologii. Przy uwzględnieniu wprowadzenia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka, wydatki płatnika wzrosną o ok. [redacted] mln PLN ([redacted]) i [redacted] mln PLN ([redacted]) w odpowiednio pierwszym i drugim roku refundacji.

Analiza wrażliwości wykazała, że największy wzrost oszacowanych wydatków inkrementalnych płatnika publicznego występuje w wypadku przyjęcia odsetka chorych uzyskujących remisję po 24 tygodniach terapii wg ASDAS-CRP na poziomie [redacted]. Wydatki płatnika rosną wówczas do 28,14 mln PLN w I roku refundacji oraz 13,18 mln PLN w II roku refundacji w wariantcie bez RSS. W wariantcie z RSS wartości te wynoszą odpowiednio [redacted] mln PLN oraz [redacted] mln PLN.

### *Ograniczenia*

Na wiarygodność wnioskowania na podstawie analizy wpływu na budżet ma wpływ kilka czynników:

- Szacunki wnioskodawcy nie odpowiadają wydatkom jakie prawdopodobnie poniesie NFZ w pierwszym i drugim roku refundacji z uwagi na przyjęty sposób obliczeń kosztów płatnika (nie dla dwóch lat refundacji, ale dla dwóch okresów 18 miesięcznych, natomiast populacja szacowana była w oparciu o coroczny wzrost liczby chorych, bez uwzględnienia chorych, którzy kontynuują leczenie). Z ww. powodu Agencja przeprowadziła własne obliczenia.

Na niepewność wnioskowania na podstawie analizy wpływu na budżet ma wpływ kilka czynników:

- Zastrzeżenia Agencji co do odzwierciedlenia rzeczywistych warunków realizacji programu lekowego oraz rzeczywistości płatnika publicznego budzą założenia dotyczące populacji. Wskazać należy, że liczba pacjentów może być niedoszacowana z uwagi na:
  - brak jest jednoznacznych wskaźników epidemiologicznych dla chorych na nr-axSpA wobec czego populację oszacowano w odniesieniu do danych dla programu lekowego leczenia ZZSK (B.36). Na podstawie niespójnych danych epidemiologicznych przyjęto, że rozpowszechnienie nr-axSpA w stosunku do ZZSK wynosi 2:1, przy czym należy mieć na uwadze, że szacowana częstość występowania nr-axSpA znacznie się różni pomiędzy źródłami, aczkolwiek może być nawet 2,5 – krotnie większa niż ZZSK (wartość ta była testowana w ramach analizy wrażliwości);
  - szcążkowe dane dla odsetka pacjentów ze zwiększonym stężeniem CRP, zmianami w badaniu MRI i występowaniem antygenu HLA B27 oraz brak danych na temat odsetka pacjentów spełniających te kryteria jednocześnie;
  - brak precyzyjnych danych na temat odsetków pacjentów przerywających leczenie w wyniku sprawdzenia jego skuteczności, które ma miejsce w programie co 12 tygodni;
  - braku uwzględnienia, analogicznie do analizy ekonomicznej, możliwości ponownego włączenia do programu pacjenta, który przerwał leczenie z powodu niskiej aktywności choroby, ale po pewnym czasie wystąpił u niego nawrót, co umożliwiając zapisy programu lekowego;
- Przyjęto założenie, że perspektywa płatnika publicznego jest tożsama z perspektywą wspólną, aczkolwiek z uwagi na brak refundacji leczenia w nr-axSpA, pacjent może ponosić część kosztów terapii (współpłacenie za leki modyfikujące przebieg choroby i niesteroidowe leki przeciwzapalne).

### *Obliczenia własne Agencji*

Przeprowadzono obliczenia własne Agencji, które skracają horyzont do dwóch okresów jednorocznych, uwzględniając pacjentów kontynuujących leczenie po pierwszym roku aż do 18 miesiąca od rozpoczęcia leczenia (zgodnie z zapisami programu lekowego).

Z perspektywy NFZ wydatki związane z włączeniem do refundacji produktu leczniczego Humira (adalimumab) we wnioskowanym wskazaniu spowodują wzrost kosztów dla budżetu na poziomie ok. 19,19 mln PLN w pierwszym roku refundacji oraz ok. 14,11 mln PLN w drugim roku finansowania przedmiotowej technologii. Przy uwzględnieniu wprowadzenia proponowanego instrumentu

dzielenia ryzyka, wydatki płatnika wzrosną o ok. [redacted] w odpowiednio pierwszym i drugim roku refundacji.

Wobec ograniczeń analizy wymienionych powyżej, najbardziej istotne jest porównanie kosztów jednostkowych terapii oraz monitorowanie całkowitego wpływu na budżet wszystkich terapii stosowanych w leczeniu spondyloartropatii, gdyż wybór między jedną terapią a kolejną może wpływać na różnice w kosztach terapii pojedynczego pacjenta, ale przy porównywalnych kosztach terapii, to nie wybór inhibitora TNF-alfa, a łączne stosowanie wszystkich inhibitorów TNF-alfa będzie wpływać na całkowite wydatki z budżetu płatnika.

### **Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

Proponowany instrument dzielenia ryzyka zmniejsza ryzyko związane z jednostkowym kosztem terapii adalimumabem. Analiza kliniczna wykazała, że jest to terapia porównywalna z innymi inhibitorami TNF-alfa (ETA i CERT). Zgodnie z obliczeniami własnymi Agencji, nawet przy zaproponowanym RSS, ADA może nie być terapią konkurencyjną na tle innych inhibitorów TNF-alfa, przy czym w ramach analiz nie uwzględniono golimumabu, który wydaje się być najtańszym z inhibitorów TNF-alfa. Konkurencyjność terapii może wzmocnić obniżenie kosztów poniżej kosztów wszystkich terapii biologicznych w ocenianym wskazaniu.

Jednocześnie z uwagi na niepewność co do efektu zdrowotnego możliwego do uzyskania w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, która wynika z przedstawionego przez wnioskodawcę porównania względem placebo, a także wyników analizy użyteczności kosztów, które są wysoce zależne od przyjętych wskaźników dotyczących skuteczności leczenia, zasadne byłoby wprowadzenie instrumentu podziału ryzyka opartego na efektach leczenia.

Na uwagę zasługuje również fakt, że w ramach procesu oceny uzyskano od wnioskodawcy informację, iż [redacted]

Wobec powyższego, w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej pożądane byłoby pogłębienie propozycji instrumentu podziału ryzyka.

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

W świetle wyników wskazujących na nieistotne statystycznie różnice między grupą ADA i PLC w odsetku pacjentów z odpowiedzią według kryteriów ASAS40 dla podgrup pacjentów z czasem trwania objawów >5 lat lub pacjentów w wieku >40 r.ż. można mieć wątpliwości czy stosunek korzyści do ryzyka leczenia ADA dla tych subpopulacji jest korzystny. Agencja zwraca jednak uwagę, że liczba pacjentów w analizowanych podgrupach była niewielka i wyniki należy interpretować z ostrożnością. Z uwagi na powyższe, można jednak rozważyć ewentualną modyfikację kryteriów włączenia do badania, w celu zawężenia kryteriów PL do populacji osiągającej największą korzyść z leczenia, co stanowi także sugestię Rady Przejrzystości (do osób z podwyższonym wyjściowo poziomem CRP, w wieku poniżej 40 lat, z krótszym okresem objawowym i wyższym wskaźnikiem SPARCC dla zapalenia stawów krzyżowo biodrowych na podstawie badania MRI).

Maksymalny czas leczenia przewidziany we wnioskowanym programie lekowym wynosi 18 miesięcy (ograniczenie to nie wynika z wytycznych praktyki klinicznej).

Ograniczenie czasowe ma zastosowanie „z zastrzeżeniem ust. 4 pkt 1”, zgodnie z którym świadczeniobiorca, u którego zaprzestano podawania leku z powodu niskiej aktywności choroby lub remisji, a u którego stwierdzono nawrót może być ponownie włączony do programu bez kwalifikacji.

Przy obecnym brzmieniu zapisu nie jest jasne czy ograniczenie leczenia do 18 miesięcy dotyczy tylko ciągłego stosowania leku przez wskazany okres czasu, czy również ma zastosowanie w przypadku pacjentów, u których zaprzestawano podawania leku a następnie ponownie włączano ich do programu, w ten sposób że łączny czas leczenia nie może przekroczyć 18 miesięcy.

Ponadto ekspert kliniczny wskazuje na brak uzasadnienia dla przyjęcia jako kryteriów wyłączenia w programie jako adekwatnej odpowiedzi „nie uzyskanie po 24 tygodniach terapii nieaktywnej choroby” i wskazuje, że próby kliniczne w ocenianym wskazaniu jako główny cel stawiają odpowiedź ASAS20, a jako drugorzędowy cel ASAS40, częściową remisję wg ASAS, 50% zmniejszenie BASDAI, zmianę w MRI oraz obserwuje się w nich zmiany w BASDAI, ASDAS (a nie uzyskanie nieaktywnej choroby w ASDAS) czy zmiany BASFI. Ekspert wskazuje na możliwość zastąpienia użytych zapisów np. przez dobrą lub bardzo dobrą odpowiedź na leczenie po 24 tygodniach oceniona przez dwóch niezależnych lekarzy lub też co najmniej pojęcie tzw. dużej poprawy w ASDAS (szczegółową opinię przedstawiono w analizie weryfikacyjnej Agencji).

Natomiast Rada Przejrzystości sugeruje dodatkowo wprowadzenie zapisu o stopniowym odstawieniu leku po 18 miesiącach, dostosowanego indywidualnie do chorego, uważanego za korzystniejsze od nagłego przerwania terapii.

### **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 w ocenianych wskazaniach.

Wnioskodawca w ramach analizy racjonalizacyjnej zaproponował rozwiązanie odnoszące się do zmiany leku stanowiącego podstawę limitu w grupie limitowej 22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych (lek Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml, 10 amp.-strz. á 0,6 ml na tańszy produkt - Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 10000 j.m. (anty-Xa)/0,4 ml)), m.in. poprzez zwiększenie świadomości wśród chorych co do dostępności tańszego odpowiednika oraz poprzez zwiększenie świadomości wśród lekarzy o możliwości wskazania tańszego produktu na recepcie. Zmianie podstawy limitu sprzyja obowiązek z art. 44 ustawy o refundacji, zgodnie z którym osoba wydająca leki ma obowiązek powiadomić świadczeniobiorcę o możliwości nabycia tańszego odpowiednika.

Wprowadzenie przedstawionych rozwiązań spowoduje uwolnienie środków finansowych, które kompensują wydatki NFZ oszacowane w BIA wnioskodawcy w wariantcie maksymalnym (jeżeli bierze się pod uwagę uwolnione środki finansowe dla dwóch lat łącznie).

### **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

Odnaleziono 9 dokumentów dotyczących ocenianego wskazania lub spondyloartropatii ogółem.

- Brytyjskie: National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2016)
- Międzynarodowe: American College of Rheumatology/ Spondylitis Association of America/ Spondyloarthritis Research and Treatment Network (ACR/SAA/SRTN 2015)
- Międzynarodowe European League Against Rheumatism - EULAR 2015
- Wytyczne australijskiej grupy ekspertów reumatologii oraz radiologii - Robinson 2014
- Kanadyjskie Canadian Rheumatology Association/ Spondyloarthritis Research Consortium of Canada - CRA/SPARCC 2014
- Polskie wytyczne - Stanisławska-Biernat 2012 (opracowanie na podstawie EULAR i ASAS)

- Międzynarodowe Assessments in Ankylosing Spondylitis International Society - European League Against Rheumatism (ASAS-EULAR 2010)
- Portugalskie Portuguese Society of Rheumatology (PSR 2012, zbieżne z rekomendacjami międzynarodowymi)
- Hiszpańskie Société française derumatologie (SFR 2014, zbieżne z rekomendacjami międzynarodowymi).

Wytyczne jednoznacznie wskazują, że inhibitory TNF stanowią użyteczną opcję terapeutyczną dla pacjentów z nr-axSpA, którzy nie odpowiedzieli właściwie na terapię NLPZ, w szczególności dla chorych z zapaleniem stawów krzyżowo-biodrowych i/lub podwyższonym poziomem CRP. Rekomendacje nie wskazują jednak na przewagę żadnego z dostępnych inhibitorów TNF, a wybór leczenia powinien być podjęty po omówieniu z pacjentem zalet i wad dostępnego leczenia. Należy zwrócić uwagę, iż bardziej od innych leków biologicznych bądź wolnodziałających leków przeciwreumatycznych zaleca się przejście na inny inhibitor TNF.

Odnaleziono 4 aktualne rekomendacje refundacyjne, z czego wszystkie były pozytywne dla ocenianej technologii medycznej (australijskie Therapeutic Goods Administration - TGA 2014, brytyjskie Pan Mersey Area Prescribing Committee - PMAPC 2014, All Wales Medicines Strategy Group - AWMSG 2013, Scottish Medicines Consortium - SMC 2013). W rekomendacjach zwraca się głównie uwagę na wyższą skuteczność kliniczną ADA i porównywalny profil bezpieczeństwa względem PLC we wnioskowanym wskazaniu (przy czym w warunkach polskiej praktyki klinicznej placebo nie stanowi komparatora dla ADA).

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Humira jest finansowany w 18 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych), w tym 3 o zbliżonym do Polski poziomie PKB per capita (Estonia, Portugalia, Słowacja; brak danych dla Chorwacji). Najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100%. W Finlandii finansowanie produktu leczniczego Humira jest ograniczone limitem dopłaty do pacjenta, który wynosi 675,39 Euro. Po przekroczeniu powyższej kwoty przez pacjenta refundacja wynosi 100%. W żadnym z rozpatrywanych krajów nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka.

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 8.02.2016 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.2591(2).2015.MR), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia ceny urzędowej produktu leczniczego: Humira, adalimumab, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg, 2 ampułkostrzykawką + 2 gaziki nasączone alkoholem, kod EAN 5909990005055, stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie ciężkiej, aktywnej postaci spondyloartropatii osiowej bez zmian radiologicznych”, 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. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 41/2016 z dnia 25 kwietnia 2016 roku w sprawie oceny leku Humira (adalimumab) kod EAN: 5909990005055, w ramach programu lekowego „Leczenie ciężkiej, aktywnej postaci osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia (ICD-10: M46)”

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 41/2016 z dnia 25 kwietnia 2016 roku w sprawie oceny leku Humira (adalimumab) kod EAN: 5909990005055, w ramach programu lekowego „Leczenie ciężkiej, aktywnej

postaci osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia (ICD-10: M46)”

2. Raport nr OT.4351.6/2016. Wniosek o objęcie refundacją leku Humira (adalimumab) w ramach programu lekowego: leczenie ciężkiej, aktywnej postaci osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia (ICD-10: M46). Analiza weryfikacyjna.