



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Otezla (apremilast)
we wskazaniu:
w leczeniu dorosłych chorych na aktywne
łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS)**
Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4350.15.2016

Data ukończenia: 14 październik 2016

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Celgene Europe Limited o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

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

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Celgene Europe Limited

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

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

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

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

Wykaz wybranych skrótów

ADRs	działania niepożądane (adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
AR	analiza racjonalizacyjna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD	cena detaliczna
CEA	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
CER	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GRAPPA	ang. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis – grupa badawcza ds. łuszczycy i łuszczycowego zapalenia stawów
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAQ-DI	ang. Health Assessment Questionnaire–Disability Index – kwestionariusz oceny stanu zdrowia – wskaźnik dotyczący niepełnosprawności
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2008 r., Nr 45, poz. 271, z późn. zm.)
LMPCh	leki modyfikujące przebieg choroby
LY	lata życia (life years)
ŁZS	łuszczycowe zapalenie stawów

MD	różnica średnich (mean difference)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
OR	iloraz szans (odds ratio)
PASI	ang. Psoriasis Area and Severity Index – wskaźnik stopnia nasilenia łuszczycy i powierzchni objętej zmianami łuszczycowymi
pCODR	pan-Canadian Oncology Drug Review
PDE4	ang. phosphodiesterase type 4 inhibitor – inhibitor fosfodiesterazy typu 4
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PsARC	ang. Psoriatic Arthritis Response Criteria – kryteria odpowiedzi na leczenie w ŁZS
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
RB	korzyść względna (relative benefit)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SE	błąd standardowy (standard error)
SF-36 (PF i PCS)	ang. 36-Item Short-Form Health Survey (Physical Functioning domain, Physical Composite Score) – kwestionariusz oceny stanu zdrowia, krótka wersja – domena funkcjonowania fizycznego
SMC	Scottish Medicines Consortium
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536)

Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 581, z późn. zm.)
VAS	ang. Visual Analogue Scale – wizualna skala analogowa
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 10/2015 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 2 stycznia 2015 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	11
3.1. Technologia wnioskowana	11
3.1.1. Informacje podstawowe	11
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	11
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	12
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	12
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	16
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	16
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	16
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	16
3.2. Problem zdrowotny	17
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	19
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	19
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	19
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	22
3.5. Refundowane technologie medyczne	24
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	25
4. Ocena analizy klinicznej	26
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	26
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	26
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	27
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	27
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	28
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	31
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	33
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	35
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	35
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	35
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	39
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	40
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	40

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	42
4.3.	Komentarz Agencji	44
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	46
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	46
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	46
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	48
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	53
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	53
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	54
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	55
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	56
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	58
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	60
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	61
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	62
5.4.	Komentarz Agencji	63
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	65
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	65
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	65
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	66
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	67
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	69
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	70
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	70
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	71
6.4.	Komentarz Agencji	72
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	73
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	74
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	75
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	78
11.	Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów	80
11.1.	Opinie ekspertów klinicznych	80
11.2.	Opinie organizacji reprezentujących pacjentów	81
12.	Kluczowe informacje i wnioski	82
13.	Źródła.....	86
14.	Załączniki.....	87

1. Informacje o wniosku

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

14.07.2016
PLR.4600.1293.2016.1.MKR
PLR.4600.1293.2016.2.MKR

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Otezla (apremilast), tabl. powł. 30 mg, 56 szt., kod EAN 5909991202200;
 - Otezla (apremilast), tabl. powł. 10, 20, 30 mg, 27 szt. (4 szt. po 10 mg; 4 szt. po 20 mg; 19 szt. po 30 mg), kod EAN 5909991202194.

Wnioskowane wskazanie:

Aktywne łuszczycowe zapalenie stawów u dorosłych pacjentów, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie co najmniej dwoma lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (LMPCH) i u których dalsze leczenie wyłącznie LMPCH nie jest rozważane, uprzednio nieleczeni lekami biologicznymi.

Zgodnie z załączonym do pisma MZ znak PLR.4600.1293.2016.9.MKR wnioskiem strony Celgene Europe Limited z dn. 26.09.2016 r.

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

- Lek, dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń / we wskazaniu określonym stanem klinicznym

Deklarowany poziom odpłatności:

- ryczałt

Proponowana cena zbytu netto:

- Otezla (apremilast), tabl. powł. 30 mg, 56 szt. - ██████████
- Otezla (apremilast), tabl. powł. 10, 20, 30 mg, 27 szt. (4 szt. po 10 mg; 4 szt. po 20 mg; 19 szt. po 30 mg) - ██████████

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny

Celgene Europe Limited
1 Longwalk Road, Stockley Park, Uxbridge,
UB11 1DB, Wielka Brytania

Wnioskodawca

Celgene Europe Limited
1 Longwalk Road, Stockley Park, Uxbridge,
UB11 1DB, Wielka Brytania

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismami z dnia 14.07.2016 znak PLR.4600.1293.2016.1.MKR oraz PLR.4600.1293.2016.2.MKR (data wpływu do AOTMiT 19.07.2016), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Otezla (apremilast), tabl. powł. 30 mg, 56 szt., kod EAN 5909991202200;
- Otezla (apremilast), tabl. powł. 10, 20, 30 mg, 27 szt. (4 szt. po 10 mg; 4 szt. po 20 mg; 19 szt. po 30 mg), kod EAN 5909991202194.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym Minister Zdrowia został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 05.08.2016, znak OT.4350.15.2016.TI_JC.10. Minister Zdrowia wezwał wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 19.09.2016 pismem Ministerstwa Zdrowia znak PLR.4600.1293.2016.8.MKR z dnia 19.09.2016

Na wniosek strony - Celgene Europe Limited, dnia 02.09.2016 r. Ministerstwo Zdrowia pismem znak PLR.4600.1293.2016.4.KB wydało postanowienie o zawieszeniu postępowania w sprawie o objęcie refundacją i ustalanie urzędowej ceny zbytu leku Otezla. Dnia 19.09.2016 r., w odpowiedzi na złożone dodatkowe wyjaśnienia oraz wniosek strony, Ministerstwo Zdrowia pismem znak PLR.4600.1293.2016.6.MKR wydało postanowienie o wznowieniu zawieszzonego postępowania.

Na wniosek strony - Celgene Europe Limited, dnia 29.09.2016 r. Ministerstwo Zdrowia pismem znak PLR.4600.1293.2016.9.MKR przekazało pismo wnioskodawcy dot. modyfikacji brzmienia wskazania refundacyjnego z:

„Aktywne łuszczycowe zapalenie stawów u dorosłych pacjentów, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie co najmniej dwoma lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (LMPCH), lub u których wystąpiła nietolerancja przy wcześniejszym leczeniu LMPCH, uprzednio nie leczonych lekami biologicznymi”

na następujące:

„Aktywne łuszczycowe zapalenie stawów u dorosłych pacjentów, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie co najmniej dwoma lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (LMPCH) i u których dalsze leczenie wyłącznie LMPCH nie jest rozważane, uprzednio nieleczonych lekami biologicznymi”.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego i analiza kliniczna dla leku Otezla (apremilast) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych na aktywne łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS), Wersja 1.2, ██████████, Warszawa, 26 września 2016 r.
- Analiza ekonomiczna dla leku Otezla (apremilast) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych na aktywne łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS), Wersja 1.2, ██████████, Warszawa, 26 września 2016 r.
- Analiza wpływu na system ochrony dla leku Otezla (apremilast) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych na aktywne łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS), Wersja 1.2, ██████████, Warszawa, 26 września 2016 r.
- Uzupełnienie do raportu HTA dla Otezla (apremilast) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych na aktywne łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS), zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie Ministra Zdrowia OT.4350.15.2016.TI_JC.10

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

Agencja podtrzymuje, że w zależności od subpopulacji najbardziej odpowiednim komparatorem dla apremilastu wydaje się:

- 1) w przypadku chorych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie co najmniej dwoma LMPCh, lub u których terapia LMPCh nie będzie tolerowana albo istnieją przeciwwskazania do jej zastosowania, spełniających kryteria włączenia do programu lekowego leczenia ŁZS – **terapia biologiczna TNF-alfa** (w tym infliksymab, adalimumab, etanercept oraz golimumab);
- 2) w przypadku chorych, u których LMPCh i terapie biologiczne (infliksymab, adalimumab, etanercept, golimumab) nie mogą być zastosowane albo są przeciwwskazane – **BSC**.

Agencja podtrzymuje, że Przedstawiona analiza ekonomiczna nie uwzględnia wszystkich subpopulacji, które mają być zgodnie z wnioskiem objęte refundacją. Złożona dokumentacja nie pozwala na ocenę efektywności kosztowej leku dla:

- 1) chorych, u których zastosowano wcześniej terapię co najmniej jednym/dwoma LMPCh (stosowanymi w monoterapii lub w ramach terapii kombinowanej); w tym chorych kwalifikujących się do leczenia biologicznego w ramach programu lekowego, ale jeszcze nie objętych leczeniem w programie;
- 2) w przypadku chorych, u których LMPCh i terapie biologiczne (infliksymab, adalimumab, etanercept, golimumab) nie są tolerowane (dot. LMPCh) albo są przeciwwskazane.

Biorąc pod uwagę powyższe, przedłożone analizy nie spełniają wymagań minimalnych odnośnie analizy ekonomicznej dla ww. subpopulacji pacjentów w **zakresie całości wymagań (§ 5 Rozporządzenia)**.

Dodatkowo w przedstawionej analizie, która zdaje się odnosić do chorych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie co najmniej dwoma LMPCh, lub u których terapia LMPCh nie będzie tolerowana albo istnieją przeciwwskazania do jej zastosowania, spełniających kryteria włączenia do programu lekowego leczenia ŁZS:

- W jednokierunkowej analizie wrażliwości pominięto istotny parametr modelu (**§ 5 ust. 9 pkt 1 Rozporządzenia**). W ramach analizy wrażliwości nie testowano:
 - alternatywnej wartości masy ciała (tj. 70 kg) u pacjentów stosujących infliksymab na podstawie publikacji Rodgers 2011.

Agencja podtrzymuje, że **w ramach analizy wpływu na budżet:**

- Analiza wpływu na budżet **nie zawiera** oszacowania liczby wszystkich osób w Polsce, u których może być zastosowana wnioskowana technologia - rocznie. Wyjaśnienie: W ramach analizy przyjęto, że „populacja, w której wnioskowana technologia może być stosowana w leczeniu ŁZS, jest zbieżna z populacją chorych kwalifikujących się do leczenia biologicznego ŁZS” w ramach programu lekowego „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M 07.3). Oceniany lek ma być dostępny w ramach refundacji otwartej, do której dostęp jest znacznie szerszy niż do programu lekowego. Ponadto kryteria włączenia do ww. programu lekowego są dużo węższe niż wnioskowane wskazanie, które szczegółowo wyjaśniono przy uwagach do analizy klinicznej. W związku z tym populacja docelowa wskazana przez wnioskodawcę jest niedoszacowana (**§ 6. ust. 1 pkt 1 lit a Rozporządzenia**).
- Analiza wpływu na budżet **nie zawiera** oszacowania liczby osób spełniających kryteria refundacji wnioskowanej technologii, zgodnie z rozpatrywanym wnioskiem – rocznie. Wyjaśnienie – patrz punkt powyżej (**§ 6. ust. 1 pkt 1 lit b Rozporządzenia**).
- Analiza wpływu na budżet **nie zawiera** szacowania rocznej liczby osób, u których będzie stosowana wnioskowana technologia, jeśli wniosek o objęcie refundacją albo o podwyższenie ceny zostanie rozpatrzony pozytywnie. Wyjaśnienie – patrz punkt powyżej (**§ 6. ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia**).

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Otezla (apremilast), tabl. powł. 30 mg, 56 szt., kod EAN 5909991202200; Otezla (apremilast), tabl. powł. 10, 20, 30 mg, 27 szt. (4 szt. po 10 mg; 4 szt. po 20 mg; 19 szt. po 30 mg), kod EAN 5909991202194.																																	
Kod ATC	Kod ATC: L04AA32 (grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, selektywne leki immunosupresyjne)																																	
Substancja czynna	Apremilast																																	
Wnioskowane wskazanie	Aktywne łuszczycowe zapalenie stawów u dorosłych pacjentów, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie co najmniej dwoma lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (LMPCH) i u których dalsze leczenie wyłącznie LMPCH nie jest rozważane, uprzednio nieleczeni lekami biologicznymi.																																	
Dawkowanie	<p>Zalecana dawka produktu Otezla to 30 mg dwa razy na dobę w podaniu doustnym, rano i wieczorem, mniej więcej co 12 godzin z posiłkiem lub bez. Konieczne jest początkowe ustalenie dawki, zgodnie ze schematem zamieszczonym poniższej tabeli. Po początkowym ustaleniu dawki nie jest konieczne powtarzanie tej procedury</p> <p>Tabela 2. Schemat ustalania dawki</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Dzień 1</th> <th colspan="2">Dzień 2</th> <th colspan="2">Dzień 3</th> <th colspan="2">Dzień 4</th> <th colspan="2">Dzień 5</th> <th colspan="2">Dzień 6 i kolejne</th> </tr> <tr> <th>rano</th> <th>rano</th> <th>po południu</th> <th>rano</th> <th>po południu</th> <th>rano</th> <th>po południu</th> <th>rano</th> <th>po południu</th> <th>rano</th> <th>po południu</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>10 mg</td> <td>10 mg</td> <td>10 mg</td> <td>10 mg</td> <td>20 mg</td> <td>20 mg</td> <td>20 mg</td> <td>20 mg</td> <td>30 mg</td> <td>30 mg</td> <td>30 mg</td> </tr> </tbody> </table> <p>Jeżeli pacjent nie przyjmie dawki, kolejna powinna zostać przyjęta tak szybko, jak jest to możliwe. Jeżeli zbiegnie się to z czasem przyjęcia kolejnej dawki, nie należy przyjmować opuszczonej dawki, ale przyjmując kolejną o wyznaczonej porze.</p> <p>W czasie kluczowych badań klinicznych, największą poprawę obserwowano w czasie pierwszych 24 tygodni leczenia. Jeżeli po 24 tygodniach u pacjenta nie zaobserwuje się odpowiedzi klinicznej, należy ponownie poddać ocenie stosowane leczenie. Odpowiedź pacjenta na leczenie powinna podlegać regularnej ocenie. Nie są dostępne dane dotyczące odpowiedzi klinicznej po upływie ponad 52 tygodni.</p>	Dzień 1	Dzień 2		Dzień 3		Dzień 4		Dzień 5		Dzień 6 i kolejne		rano	rano	po południu	rano	po południu	rano	po południu	rano	po południu	rano	po południu	10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	30 mg	30 mg	30 mg
Dzień 1	Dzień 2		Dzień 3		Dzień 4		Dzień 5		Dzień 6 i kolejne																									
rano	rano	po południu	rano	po południu	rano	po południu	rano	po południu	rano	po południu																								
10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	30 mg	30 mg	30 mg																								
Droga podania	Produkt Otezla przeznaczony jest do podawania doustnego. Tabletki powlekane należy połykać w całości, z jedzeniem lub bez.																																	
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Apremilast, doustny małącząsteczkowy inhibitor fosfodiesterazy 4 (PDE4), działa wewnątrzkomórkowo modulując szlaki przekaźników pro- i przeciwzapalnych. PDE4 jest fosfodiesterazą cyklicznego adenozyνομonofosforanu (cAMP) i główną fosfodiesterazą w komórkach zapalnych. Obniżenie poziomu PDE4 prowadzi do wzrostu stężenia wewnątrzkomórkowego cAMP, co wtórnie prowadzi do zmniejszenia odpowiedzi zapalnej poprzez modyfikację ekspresji TNF- α , IL-23, IL-17 i innych cytokin zapalnych. Cykliczny AMP moduluje również stężenie cytokin przeciwzapalnych, takich jak IL-10. Te przekaźniki pro- i przeciwzapalne pełnią również rolę w rozwoju łuszczycowego zapalenia stawów oraz łuszczycy.																																	

Źródło: ChPL Otezla

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 3. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	15 stycznia 2015
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p><u>Łuszczycowe zapalenie stawów</u></p> <p>Produkt Otezla podawany w monoterapii lub łącznie z lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (LMPCh) jest wskazany do leczenia aktywnego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych pacjentów, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie LMPCh, lub u których wystąpiła nietolerancja przy wcześniejszym leczeniu LMPCh.</p> <p><u>Łuszczycyca</u></p> <p>Produkt Otezla jest wskazany do leczenia przewlekłej łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych pacjentów, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie, lub leczenie jest przeciwwskazane, lub u których występuje nietolerancja na inny rodzaj leczenia systemowego, włączając w to leczenie z wykorzystaniem cyklosporyny, metotreksatu, lub psoralenu i światła ultrafioletowego A (PUVA).</p>
Status leku sierocoego	NIE
Warunki dopuszczenia do obrotu	Nie dotyczy

Źródło: ChPL Otezla

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy OTEZLA (apremilast) nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT.

Przedmiotem oceny AOTMiT we wnioskowanym wskazaniu były natomiast produkty lecznicze należące do grupy leków z grupy inhibitorów TNF-alfa stosowane w ramach leczenia biologicznego: Simponi (golimumab), etanercept (Enbrel), adalimumab (Humira) i infliksimab (Remicade), Cimzia (certolizumab), Cimzia (certolizumab pegol).

W poniższej tabeli zebrano wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące leczenia pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów.

Tabela 4. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 53/2016 z dnia 20 czerwca 2016 roku</p> <p>Rekomendacja nr 35/2016 z dnia 23 czerwca 2016 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Cimzia (certolizumab pegol), 200 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 2 ampułkostrzykawki, kod EAN: 5909990734894, we wskazaniu: ciężka, aktywna postać zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), w ramach programu lekowego „Leczenie inhibitorami TNFalfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M45)”, w ramach istniejącej grupy limitowej, jako leku dostępnego bezpłatnie. Rada Przejrzystości zgłasza następujące uwagi do propozycji instrumentu dzielenia ryzyka: proponowany instrument dzielenia ryzyka (RSS) jest niewystarczający. Koszt leczenia z uwzględnieniem RSS powinien być niższy w stosunku do wszystkich stosowanych w programie inhibitorów TNF alfa. Rada zgłasza następujące uwagi do projektu programu lekowego: 1. do programu kwalifikowani są pacjenci z niezadowolającą odpowiedzią na co najmniej dwa niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), podawane w maksymalnej zalecanej dawce przez co najmniej trzy miesiące w monoterapii. Jest to niezgodne z rekomendacjami American College of Rheumatology z 2015 roku, zgodnie z którymi zastosowanie leku biologicznego wymaga braku odpowiedzi lub nietolerancji dwóch różnych leków z grupy NLPZ w ciągu miesiąca lub częściowej odpowiedzi na co najmniej dwa różne leki z grupy NLPZ w czasie dwóch miesięcy; 2. do programu kwalifikowani są pacjenci z ciężką postacią choroby, udokumentowaną podczas dwóch wizyt</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Cimzia (certolizumab pegol, CZP), roztwór do wstrzykiwań, 2 ampułkostrzykawki à 200 mg, EAN 5909990734894, w ramach programu lekowego „Leczenie inhibitorami TNF ALFA świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD10: M45)”.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji</p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, wyniki dotyczące skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa terapii oraz porównanie kosztów terapii w populacji chorych z ZZSK stwierdza, że w porównaniach pośrednich w żadnym z analizowanych punktów końcowych nie wykazano istotnej statystycznie przewagi CZP nad innymi inhibitorami TNF-α, a dla niektórych punktów końcowych wykazano istotne statystycznie różnice wskazujące na mniejszą skuteczność certolizumabu: względem infliksymabu (odpowiedź ASAS20 w 12 tyg., dawka CZP 200 mg) oraz względem adalimumabu (ruchomość kręgosłupa w skali BASMI, dawka CZP 200 mg oraz sprawność fizyczna w skali BASFI, w 24 tyg., dawka CZP 200 mg oraz 400 mg). Biorąc pod uwagę ograniczoną wiarygodność porównań pośrednich nie można jednoznacznie wskazać, czy nowa terapia wpływa na uzyskanie większego czy mniejszego efektu zdrowotnego w stosunku do terapii alternatywnych, które w chwili obecnej są stosowane i refundowane w tym</p>

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
	<p>lekarskich, w odstępie co najmniej 12 tygodni, przy braku zmian leczenia w tym okresie. Odstęp czasowy należałoby określić jako: „co najmniej 4 tygodnie”; 3. aktywną postać choroby definiuje się m.in. poprzez wartość BASDAI. Należy zamienić wartość BASDAI na wartość ASDAS, uwzględniającą obok subiektywnej oceny chorego wskaźniki laboratoryjne aktywności choroby.</p> <p>Wprowadzając taką zmianę należałoby określić, jak przenieść chorych włączonych do leczenia w oparciu o wartość BASDAI na ASDAS; 4. należałoby określić, że celem leczenia jest uzyskanie poprawy po 3 miesiącach terapii zdefiniowanej jako obniżenie wartości ASDAS o $\geq 1,1$ oraz remisji/niskiej aktywności choroby po ≥ 6 miesiącach zdefiniowanej jako $ASDAS < 1,3$. W rekomendacjach zdefiniowano, że należy osiągnąć cel terapeutyczny, a następnie go podtrzymać. Jeżeli cel nie zostanie osiągnięty, powinno się zamienić stosowany lek na inny inhibitor TNF alfa; 5. należałoby usystematyzować zapisy określające czas leczenia. Po uzyskaniu celu terapeutycznego należy dążyć do jego podtrzymania poprzez kontynuowanie skutecznego leczenia. W chwili obecnej brak jest rekomendacji światowych przerywania terapii po uzyskaniu celu. Uważa się, że przerywanie leczenia lekiem biologicznym prowadzi do zaostrzenia choroby. W przypadku ewentualnego przyjęcia z powodów ekonomicznych koncepcji przerywania leczenia, należy umożliwić choremu powrót do leczenia natychmiast po zaostrzeniu. Należałoby wprowadzić zapis o możliwości wydłużenia terapii za zgodą Komitetu Koordynacyjnego u chorych z szybkim nawrotem aktywności choroby; 6. należałoby zmienić zapis wymagający nagłego odstawienia leku, na zapis o stopniowym zmniejszaniu dawki lub zmianie odstępu między dawkami. Większość chorych ma nawroty choroby po nagłym odstawieniu i wymaga ponownego podania leku; 7. należałoby zapisać przeciwwskazania do udziału w programie zgodnie z zapisami charakterystyki produktu leczniczego; 8. należałoby uprościć zapisy dotyczące badań wymaganych przy kwalifikacji i kontroli leczenia</p> <p>Uzasadnienie</p> <p>Jedno randomizowane badanie kliniczne dobrej jakości RAPID-axSpA potwierdza skuteczność certolizumabu w porównaniu z placebo w omawianym wskazaniu, w populacji zbliżonej do objętej programem lekowym. Wykazano wyższą statystycznie skuteczność w odniesieniu do następujących punktów końcowych: odpowiedź ASAS20 oraz ASAS40, aktywność choroby w skali ASDAS oraz BASDAI, ruchomość kręgosłupa i stawów krzyżowo-biodrowych w skali BASMI, sprawność fizyczna w skali BASFI. Brak jest badań klinicznych bezpośrednio porównujących certolizumab z innymi inhibitorami TNF alfa, natomiast porównania pośrednie wskazują, że skuteczność certolizumabu jest porównywalna z komparatorami. W żadnym z wymienionych powyżej punktów końcowych nie wykazano istotnej statystycznie przewagi certolizumabu nad innymi inhibitorami TNF alfa. Istotną statystycznie przewagę na korzyść komparatora wykazano:</p> <ul style="list-style-type: none"> - na korzyść infliximabu w odniesieniu do odpowiedzi ASAS20, -na korzyść adalimumabu w odniesieniu do ruchomości stawów krzyżowo- biodrowych i kręgosłupa w skali BASMI. Refundacja certolizumabu może zwiększyć możliwości indywidualnego doboru leku z grupy TNF alfa dla chorych z ZZSK. Wytyczne praktyki klinicznej dotyczącej leczenia ZZSK (europejskie – ASASELUAR 2010, amerykańskie – ARC 2015, brytyjskie – NICE 2016, NHSC 2011, BSR 2005, kanadyjskie – 	<p>wskazaniu w Polsce.</p> <p>W porównaniu do placebo stosowanie certolizumabu pegol wiąże się z istotnie statystycznie wyższą częstością występowania zdarzeń niepożądanych ogółem, zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem oraz infekcji. Ze względu na dużą heterogeniczność badań nie było możliwe przedstawienie porównawczych wyników w zakresie bezpieczeństwa względem innych inhibitorów TNF-α.</p> <p>Przy braku uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) terapia certolizumabem jest najdroższą spośród wszystkich alternatywnych terapii, a mimo uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka pozostaje droższa od terapii golimumabem, wobec czego nie jest technologią konkurencyjną na rynku inhibitorów TNF-alfa. Jednocześnie wnioskowanie o różnicach w kosztach technologii jest ograniczone z uwagi na wykorzystanie w modelu danych charakteryzujących się dużą niepewnością (odsetek osób nie odpowiadających na leczenie oraz osób z niską aktywnością choroby) oraz nieuwzględnieniem w modelu możliwości stosowania inhibitorów TNF-alfa w II leczenia biologicznego, możliwości ponownego włączenia pacjenta do programu lekowego oraz nieuwzględnieniem kryterium dotyczącego przerywania udziału w programie związanego z brakiem odpowiedzi na leczenie po każdym z kolejnych 12-tygodniowych okresów.</p> <p>Analiza wpływu na budżet, w której uwzględniono RSS wskazuje na zmniejszenie wydatków płatnika w kolejnych latach, a bez RSS – wzrost wydatków NFZ. Należy mieć przy tym na uwadze, że rzeczywisty wpływ na budżet w dużym stopniu zależy od udziałów w rynku poszczególnych terapii, których oszacowania obarczone są niepewnością. Ewentualne obniżenie wydatków płatnika byłoby znacznie bardziej prawdopodobne, gdyby terapia certolizumabem nie była droższa od najtańszej terapii inhibitorem TNF-α.</p> <p>Wobec braku dowodów na wyższą skuteczność certolizumabu nad obecnie refundowanymi inhibitorami TNF-α, refundacja leku Cimzia mogłaby być zasadna, gdyby jego cena została obniżona do poziomu najtańszego komparatora, co pozwoliłoby na rozszerzenie panelu dostępnych opcji terapeutycznych możliwych do zastosowania u pacjentów z ZZSK.</p>

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
	<p>CRA/SPARCC 2014, hiszpańskie – ESPOGUIA 2010, francuskie – SFR 2014, polskie – Zespół Konsultanta Krajowego z dziedziny Reumatologii 2008) wskazują na zasadność stosowania inhibitorów TNF alfa. Ze względu na brak dowodów na lepszą skuteczność lub mniejszą toksyczność któregoś z leków z tej grupy, nie wskazywano na konkretne produkty lecznicze. Na sześć odnalezionych rekomendacji refundacyjnych dotyczących stosowania certolizumabu pegol w leczeniu ZZSK, 5 jest pozytywnych (brytyjska – NICE 2016, szkocka – SMC 2014, walijska AWMSG 2014, francuska – HAS 2014 oraz australijska – TGA 2014), a jedna pozytywna z ograniczeniami (kanadyjska – CADTH 2015). Produkt leczniczy Cimzia jest refundowany w 19 krajach UE i EFTAS, w tym w 2 krajach o zbliżonym do Polski poziomie PKB per capita.</p>	
<p>Rekomendacja nr 5/2015 z dnia 26 stycznia 2015 r.</p>		<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Cimzia (certolizumab pegol), roztwór do wstrzykiwań, 2 ampułkostrzykawkę à 200 mg, EAN 5909990734894, we wskazaniu: łuszczycowe zapalenie stawów o przebiegu agresywnym, w ramach programu lekowego „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L40.5, M07.1, M07.2, M07.3) certolizumabem.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji</p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, wyniki dotyczące skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa terapii oraz porównanie kosztów terapii ŁZS wszystkimi inhibitorami TNF-alfa stwierdza, że certolizumab pegol jest terapią porównywalną pod względem efektywności klinicznej, ale już mniej porównywalną pod względem kosztów terapii. Wobec powyższego, Prezes Agencji rekomenduje ewentualne objęcie refundacją produktu Cimzia (certolizumab pegol), roztwór do wstrzykiwań, 2 ampułkostrzykawkę à 200 mg, EAN 5909990734894, w ramach obecnie finansowanego programu „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”.</p> <p>Przyjęte założenia w analizie ekonomicznej oraz w analizie wpływu na budżet płatnika (wskazana w analizach populacja jest niedoszacowana w porównaniu do populacji publikowanej w protokołach Zespołu Koordynującego) nie odzwierciedlają rzeczywistości płatnika publicznego w Polsce, a w konsekwencji wyniki przedstawione w analizach wnioskodawcy odbiegają od aktualnych warunków finansowania terapii ŁZS. Z uwagi na powyższe, celem ograniczenia ryzyka niedoszacowania różnic w kosztach terapii, w ślad za stanowiskiem Rady Przejrzystości proponuje się obniżenie kosztu terapii certolizumabem do kosztu najtańszej terapii, ale jednocześnie wyważenie, czy z punktu widzenia systemu ochrony zdrowia nowa terapia będzie wartością dodaną w leczeniu łuszczycowego zapalenia stawów.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 141, 142/2013 z dnia 29 lipca 2013 r.</p> <p>Rekomendacja nr 90/2013 z dnia 29 lipca 2013 r.</p>	<p>Rada uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Simponi (golimumab), kod EAN 5909990717200 w ramach programu lekowego „Leczenie golimumabem łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”.</p> <p>Jednocześnie Rada uważa za zasadne finansowanie produktu leczniczego Simponi (golimumab), kod EAN 5909990717200 w ramach rozszerzenia obecnie finansowanego programu „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”, wydawanego bezpłatnie w ramach oddzielnej grupy limitowej, ale pod warunkiem osiągnięcia kosztu terapii na poziomie najniższego rzeczywistego kosztu terapii rocznej spośród obecnie finansowanych w tym programie leków z grupy inhibitorów TNF-alfa</p>	<p>Zalecenia:</p> <p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Simponi (golimumab) 50 mg, roztwór do wstrzykiwań, 1 ampułkostrzykawkę, EAN 5909990717200; Simponi (golimumab) 50 mg, roztwór do wstrzykiwań, 1 wstrzykiwacz, EAN 5909990717187, w ramach programu lekowego we wskazaniu: leczenie golimumabem łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji</p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Simponi</p>

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/PP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
	<p>Uzasadnienie</p> <p>Produkt leczniczy Simponi (golimumab) należy do grupy inhibitorów TNF-alfa, co daje dodatkową opcję terapeutyczną z drugiej strony lek nie jest istotnie skuteczniejszy od dotychczas finansowanych inhibitorów TNF-alfa. Brak jest badań bezpośrednio porównujących golimumab z innymi lekami z tej grupy a porównania pośrednie obarczone są znaczną niepewnością analiza kliniczna nie zawiera randomizowanych badań dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi refundowanymi w tym wskazaniu. Zdaniem ekspertów, golimumab powinien być refundowany w terapii ciężkiej aktywnej postaci ŁZS, powiększając możliwość indywidualnego doboru preparatu w ramach istniejącego programu lekowego.</p>	<p>(golimumab) (...), w ramach programu lekowego we wskazaniu: leczenie golimumabem łuszczykowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym.</p> <p>Równocześnie Prezes Agencji, przychylając się do sugestii Rady Przejrzystości, uważa za zasadne finansowanie produktu leczniczego Simponi (golimumab) w ramach rozszerzenia obecnie finansowanego programu „Leczenie łuszczykowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”, wydawanego bezpłatnie w ramach oddzielnej grupy limitowej, pod warunkiem osiągnięcia kosztu terapii na poziomie najniższego rzeczywistego kosztu terapii rocznej spośród obecnie finansowanych w tym programie leków z grupy inhibitorów TNF-alfa.</p> <p>Brak jest badań bezpośrednio porównujących golimumab z innymi lekami z tej grupy, a porównania pośrednie obarczone są znaczną niepewnością, przy czym nie wskazują, że jest on istotnie skuteczniejszy od dotychczas finansowanych inhibitorów TNF-alfa.</p> <p>Prezes Agencji, zgodnie z opiniami ekspertów oraz stanowiskiem Rady Przejrzystości, uważa, że golimumab powinien być refundowany w terapii ciężkiej aktywnej postaci ŁZS, powiększając możliwość indywidualnego dla pacjenta doboru preparatu w ramach istniejącego już programu.</p>
<p>Stanowisko RK</p> <p>Nr 74/22/2010 z dnia 18 października 2010r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa Agencji</p> <p>Nr 38/2010 z dnia 18 października 2010r.</p>	<p>Zalecenia:</p> <p>RK uznaje za zasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie łuszczykowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym” realizowanego w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego NFZ, jako świadczenia gwarantowanego.</p> <p>Uzasadnienie:</p> <p>Rada obradowała już nad zasadnością finansowania ze środków publicznych inhibitorów TNF-α w leczeniu pacjentów z łuszczykowym zapaleniem stawów i uznała za zasadne uruchomienie odpowiedniego terapeutycznego programu zdrowotnego NFZ. Ponadto, w przedłożonym projekcie programu, przed jego wdrożeniem, należy dołączyć specjalistów dermatologów do Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych i umożliwić leczenie chorych w ośrodkach dermatologicznych.</p>	<p>Zalecenia:</p> <p>Prezes AOTM rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie łuszczykowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”, realizowanego w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego NFZ, jako świadczenia gwarantowanego.</p> <p>Uzasadnienie:</p> <p>Zasadność finansowania ze środków publicznych inhibitorów TNF-α (stanowiących główną składową kosztową w projekcie rekomendowanego programu) w leczeniu pacjentów z łuszczykowym zapaleniem stawów, była już przedmiotem rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych. Po zapoznaniu się z przyjętym w dn. 19.10.2009 r. przez Radę Konsultacyjną Stanowiskiem nr 8/3/19/20091, Prezes Agencji w Rekomendacji nr 1/20092 z dnia 19 października 2009 r. uznał za zasadne zakwalifikowanie „leczenia łuszczykowego zapalenia stawów przy wykorzystaniu produktów leczniczych etanercept (Enbrel®), adalimumab (Humira®) i infliksimab (Remicade®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia”, jako świadczenia gwarantowanego.</p>
<p>Stanowisko RK</p> <p>Nr 8/3/19/2009 z dnia 19 października 2009r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa Agencji</p> <p>Nr 1/2009 z dnia 19 października 2009r.</p>	<p>Zalecenia:</p> <p>RK rekomenduje zakwalifikowanie leczenia łuszczykowego zapalenia stawów przy wykorzystaniu produktów leczniczych etanercept (Enbrel), adalimumab (Humira) i infliksimab (Remicade) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia jako świadczenia gwarantowanego</p> <p>Uzasadnienie:</p> <p>Leki anty TNF alfa wymienione we wniosku mają udowodnioną skuteczność w leczeniu łuszczykowego zapalenia stawów i nie różnią się między sobą poziomem bezpieczeństwa stosowania. Efektywność anty TNF alfa tych leków jest porównywalna w zakresie kryteriów ACR (American College of Rheumatology). Przedstawione przez wnioskodawców analizy ekonomiczne oraz wpływu na budżet oparte zostały na różnych założeniach, co utrudnia jednoznaczne określenie poziomu kosztów płatnika publicznego.</p>	<p>Zalecenia:</p> <p>Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie „leczenia łuszczykowego zapalenia stawów przy wykorzystaniu produktów leczniczych etanercept (Enbrel®), adalimumab (Humira®) i infliksimab (Remicade®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia”, jako świadczenia gwarantowanego.</p> <p>Uzasadnienie:</p> <p>Leki anty TNF alfa wymienione we wniosku mają udowodnioną skuteczność w leczeniu łuszczykowego zapalenia stawów i nie różnią się między sobą poziomem bezpieczeństwa stosowania. Efektywność anty-TNF-alfa tych leków jest porównywalna w zakresie kryteriów ACR (American College of Rheumatology). Przedstawione przez podmioty odpowiedzialne analizy ekonomiczne oraz wpływu na budżet oparte zostały na różnych założeniach, co utrudnia jednoznaczne</p>

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
	Koszty terapii są bardzo wysokie, co spowodowane jest głównie wysoką ceną leków. Finansowanie w ramach programu zdrowotnego umożliwi prowadzenie rejestru leczonych pacjentów, monitorowanie kwalifikacji do leczenia oraz efektywności leczenia.	określenie poziomu kosztów płatnika publicznego w odniesieniu do całego programu zdrowotnego. Koszty terapii są bardzo wysokie, co spowodowane jest głównie wysoką ceną leków. Finansowanie w ramach programu zdrowotnego umożliwi prowadzenie rejestru leczonych pacjentów, monitorowanie kwalifikacji do leczenia oraz efektywności leczenia.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 5. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	<ul style="list-style-type: none"> Otezla (apremilast), tabl. powł. 30 mg, 56 szt. - [REDACTED] Otezla (apremilast), tabl. powł. 10, 20, 30 mg, 27 szt. (4 szt. po 10 mg; 4 szt. po 20 mg; 19 szt. po 30 mg) - [REDACTED]
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym
Poziom odpłatności	Ryczałt
Grupa limitowa	Finansowanie w ramach odrębnej, nowej grupy limitowej
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[REDACTED]

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 6. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Aktywne łuszczycowe zapalenie stawów u dorosłych pacjentów, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie co najmniej dwoma lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (LMPCH) i u których dalsze leczenie wyłącznie LMPCH nie jest rozważane, uprzednio nieleczeni lekami biologicznymi.
--	---

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Przedłożony wniosek obejmuje wskazanie zgodne jednak zawężone w stosunku do wskazania zarejestrowanego w ChPL Otezla w zakresie wcześniejszego leczenia lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (LMPCH). Wnioskowane wskazanie zakłada uprzednie stosowanie co najmniej dwóch preparatów LMPCH u pacjentów, u których dalsze leczenie wyłącznie LMPCH nie jest rozważane, nieleczonych uprzednio lekami biologicznymi. Natomiast zarejestrowane wskazanie dotyczy pacjentów po niepowodzeniu terapii LMPCh (co najmniej 1), bez odniesienia do stosowania terapii biologicznej.

Zgodnie z wnioskiem, w przypadku uzyskania pozytywnej decyzji refundacyjnej lek Otezla miałby być dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym, przy odpłatności ryczałtowej. Wnioskowany poziom odpłatności jest zgodny z zapisami ustawy o refundacji.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją są zgodne z zapisami ustawy o refundacji, a zaproponowane instrumenty podziału ryzyka są możliwe do wprowadzenia w warunkach polskich.

3.2. Problem zdrowotny

Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

Łuszczycowe zapalenie stawów jest przewlekłą autoimmunologiczną chorobą zapalną, zaliczaną do grupy spondyloartropatii. Choroba charakteryzuje się występowaniem zapalenia stawów obwodowych, kręgosłupa lub przyczepów ścięgniastych u osoby z łuszczycą skóry lub paznokci.

Wyróżniamy 5 postaci ŁZS (Puszczewicz 2010):

- postać asymetryczną nielicznostawową, w której zwykle zajętych jest mniej niż 5 stawów równocześnie; najczęściej są to stawy palców rąk i stóp z towarzyszącym zapaleniem palców, obraz ten jest zwany „palcami kielbaskowatymi” (dactylitis);
- postać symetryczną wielostawową, podobną do RZS (najczęstsza); procesem chorobowym objęte są stawy rąk, nadgarstków, skokowe i stawy stóp. W przeciwieństwie do RZS w ŁZS często zajęte są także stawy międzypaliczkowe dalsze, a deformacje stawowe stwierdza się zwykle rzadziej niż w przebiegu RZS;
- postać z zajęciem jedynie stawów międzypaliczkowych dalszych – występuje u 5-10% chorych, częściej u mężczyzn;
- postać osiową z zajęciem stawów kręgosłupa i stawów krzyżowo-biodrowych – występuje u ok. 5% chorych, częściej u mężczyzn;
- postać okaleczająca – prowadząca do destrukcji stawów (arthritis mutilans) – z zajęciem stawów międzypaliczkowych bliższych i dalszych; w postaci tej dochodzi do destrukcji stawów i tworzenia się palców teleskopowych.

Epidemiologia

Zapalenie stawów występuje u około 5-30% chorych na łuszczycę, stanowiących ok. 2% populacji. Choroba występuje równie często u kobiet i u mężczyzn, jednak postać z zajęciem stawów kręgosłupa występuje 3 razy częściej u mężczyzn. ŁZS rozpoczyna się zazwyczaj między 20. a 50. r.ż., zdarza się również postać młodzieńcza, przeważnie pomiędzy 9. a 12. r.ż. (Szczeklik 2011).

Etiologia i patogenezą

Patogeneza ŁZS jest nieznana, pod uwagę bierze się wpływ czynników genetycznych w powiązaniu z czynnikami immunologicznymi i środowiskowymi. W rozwoju ŁZS istotną rolę odgrywa wpływ genów układu HLA. Wykazano związek między łuszczycą i ŁZS a genami układu HLA, takimi jak HLA-Cw*0602, HLA-B13, HLA-B17 i HLA-B57. Szczególnie silny jest związek między HLA-Cw*0602 a ŁZS u chorych z łuszczycą o wczesnym początku. Z kolei antygen HLA-B27 stwierdza się u 40-50% chorych z ŁZS. Ponadto, w rozwoju ŁZS istotną rolę odgrywa nieprawidłowa odpowiedź limfocytów T zapoczątkowana przez wpływ mikroorganizmów, procesów zapalnych oraz urazów. Wpływ na rozwój ŁZS mają niektóre cytokiny powodujące proliferację synowocytów (m.in. TNF- α , IL-1 β , IL-6 i IL-10) oraz te same mechanizmy, które odpowiadają za rozwój zmian skórnych w przebiegu łuszczycy (Puszczewicz 2010).

Obraz kliniczny

Jednym z kryteriów rozpoznania choroby u chorych z zapaleniem stawów bez objawów łuszczycy jest występowanie łuszczycy u krewnych pierwszego stopnia. Pacjenci zgłaszają takie objawy jak:

- ból i obrzęk stawów; najczęściej asymetryczny z zajęciem stawów międzypaliczkowych dalszych,
- sztywność poranną,
- ból i obrzęk w miejscu przyczepów ścięgniastych do kości,
- obrzęk i zaczerwienienie całych palców (dactylitis),
- łuszczycowe zmiany na skórze i paznokciach,
- ból zapalny dolnego odcinka pleców,
- objawy zapalenia spojówek,
- objawy zapalenia błony naczyniowej oka.

Stwierdzone w badaniu przedmiotowym objawy stawowe zależą od postaci ŁZS, najczęściej stwierdza się:

- zapalenie stawów obwodowych, zwykle asymetryczne,

- objawy charakterystyczne dla zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych i kręgosłupa, czasem występujące w ŁZS (choć – inaczej niż w przypadku ZZSK – nie stanowiące kryterium rozpoznania).

Najważniejszym objawem pozastawowym w przebiegu ŁZS są łuszczycowe zmiany na skórze i paznokciach. Do innych objawów pozastawowych w przebiegu ŁZS należą:

- zapalenie spojówek (u 20% chorych) i błony naczyniowej oka (u 7% chorych) – aktywne lub w wywiadzie,
- rzadko zapalenie twardówki lub suche zapalenie rogówki i spojówek,
- zmiany w układzie krążenia: zapalenie aorty wstępującej, niedomykalność zastawki mitralnej, zaburzenia przewodzenia pod postacią bloków przedsionkowo-komorowych i bloków odnóg pęczka Hisa.

Przebieg choroby zależy od płci, u mężczyzn częściej występuje postać ŁZS z zajęciem kręgosłupa, natomiast u kobiet postać przypominająca RZS. (Puszczewicz 2010)

Rozpoznanie

Ze względu na brak kryteriów diagnostycznych w rozpoznaniu ŁZS stosuje się ustalone w 2006 r. kryteria klasyfikacyjne CASPAR. ŁZS rozpoznaje się u osoby z zapaleniem stawów, jeśli stwierdzi się co najmniej trzy spośród wymienionych (Puszczewicz 2010):

- łuszczycyca,
- łuszczycyca w rodzinie,
- palce kielbaskowate (dactylitis),
- okołostawowe nowotworzenie tkanki kostnej,
- brak czynnika reumatoidalnego,
- dystrofia paznokci.

Diagnostyka

W celu postawienia właściwej diagnozy należy wykonać następujące badania:

- wywiad lekarski i badanie przedmiotowe,
- badania laboratoryjne: OB, CRP oraz inne niezbędne badania potrzebne w diagnostyce różnicowej,
- badania obrazowe: zdjęcie RTG stawów rąk i/lub stóp, innych zajętych stawów, u chorych z zajęciem kręgosłupa zdjęcie RTG stawów krzyżowo-biodrowych (lub RM) i/lub kręgosłupa, badania USG,
- konsultacja dermatologiczna w razie wątpliwości dotyczących rozpoznania łuszczycy skóry lub paznokci,
- w uzasadnionych klinicznie przypadkach: oznaczenie HLA-Cw6, HLA-B27 (Stanisławska-Biernat 2012).

Leczenie i cele leczenia

Głównym celem leczenia chorych na ŁZS jest długoterminowe utrzymanie możliwie jak najwyższej jakości życia zależnej od stanu zdrowia poprzez: kontrolę objawów, zapobieganie postępowi zmian strukturalnych, normalizację stanu funkcjonalnego i udziału w życiu społecznym. Leczenie ŁZS obejmuje edukację chorego, rehabilitację, leczenie farmakologiczne oraz ortopedyczne. (Szczeklik 2011)

Leczenie farmakologiczne ŁZS zależy od postaci choroby (Puszczewicz 2010):

- postać osiowa z zajęciem kręgosłupa i stawów krzyżowo-biodrowych – leczenie rozpoczyna się od NLPZ, jeżeli przez 3 miesiące nie ma odpowiedzi na oddzielnie stosowane 2 leki z tej grupy, wprowadza się leki z grupy antagonistów TNF- α ;
- postać z zajęciem stawów obwodowych – leczenie rozpoczyna się od NLPZ, a w przypadku braku odpowiedzi na dwa leki z tej grupy stosuje się leki modyfikujące proces zapalny, np. SSZ, MTZ, cyklosporynę A. Jeżeli LMPCh okażą się nieskuteczne to wdrażane są inhibitory TNF- α ;
- postać z rozległymi zmianami skórnymi – w przypadku rozległych zmian skórnych konieczne jest leczenie dermatologiczne, dodatkowo stosuje się retinoidy, psolareny i fototerapię.

Podstawę niefarmakologicznego leczenia ŁZS stanowi rehabilitacja ruchowa oraz fizjoterapia. Leczenie ortopedyczne ŁZS polega na wykonywaniu zabiegów synwektomii artroskopowej lub izotopowej, oraz artroskopii.

Przebieg naturalny i rokowanie

Łuszczycowe zapalenie stawów charakteryzuje się zmiennym przebiegiem, z okresami zaostrzeń i remisji, prowadzi z czasem do inwalidztwa. W chorobie o ciężkim przebiegu, zwłaszcza gdy występuje równocześnie postać obwodowa i osiowa, po kilku latach dochodzi do zniekształcenia stawów i niesprawności. W łagodniejszym przebiegu występują okresy zaostrzeń i częściowej remisji oraz stopniowo narastające ograniczenie ruchomości stawów. Ze względu na współistnienie zmian skórnych i zmian stawowych w ŁZS dochodzi do znacznego upośledzenia jakości życia chorego. (Szczeklik 2015)

Źródło: raport AOTM-DS-4315-2/2013

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Zgodnie z informacją od ekspertów, których opinię dopuszczono do omawianego tematu, liczebność populacji pacjentów przedstawia się następująco.

Tabela 7. Liczebność populacji pacjentów we wnioskowanym wskazaniu według ekspertów

Ekspert	Oszacowana liczebność populacji we wnioskowanym wskazaniu
<p>Prof. dr hab. n. med. Marek Brzosko Konsultant Krajowy w dziedzinie reumatologii</p>	<p>Łuszczycowe zapalenie stawów występuje u 6-30% chorych na łuszczycę. ŁZS występuje z częstością od 0,06% do 0,3% całej populacji. Leczenie lekami biologicznymi wymaga około 20% chorych na ŁZS. Liczba chorych na ŁZS leczonych apremilastem zależy od tego czy lek ten znajdzie się w programie leczenia biologicznego oraz czy będzie równorzędny czy nie z innymi lekami biologicznymi. Myślę, że takich chorych może być w Polsce od 800-2000. Lek powinien być stosowany dopiero po braku odpowiedzi na klasyczne leki modyfikujące chorobę (metotreksat, sulfasalazyna, cyklosporyna A lub leflunomid (ten lek wg niektórych rekomendacji jest pomijany). Lek może być podawany w monoterapii lub w połączeniu z klasycznymi lekami modyfikującymi przebieg kliniczny choroby. Jego efekt kliniczny w monoterapii jest zbliżony do skojarzonego leczenia apremilastem i metotreksatem.</p>
<p>[Redacted]</p>	<p>„Nie ma dokładnych danych epidemiologicznych. Podaję przybliżone oszacowania własne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Liczba osób w Polsce z wyszczególnionym wskazaniem ~ >50,000 • Liczba nowych przypadków danego wskazania w ciągu roku ~ > 1 000 • Liczba przypadków u których w/wym technologia byłaby stosowana w ciągu roku ~ 500-1000”.
<p>Dr hab. n. med. Joanna Maj Konsultant Krajowy w dziedzinie dermatologii i wenerologii</p>	<p>„Okolo 400 – 500 osób (oszacowanie własne)”.</p>
<p>[Redacted]</p>	<p>„Liczba chorych obecnie włączonych do Programu lekowego ŁZS to około 220-230 chorych, zatem leczenie apremilastem będzie stosowane u podobnej liczby chorych.”</p>

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W dniu 6 września 2016 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych i rekomendacji organizacji, towarzystw naukowych oraz zagranicznych agencji HTA, dotyczących standardów postępowania w leczeniu ŁZS. Wyszukiwanie ograniczono do ostatnich 6 lat oraz publikacji w języku polskim i angielskim. Skupiono się przede wszystkim na odnalezieniu wytycznych polskich, europejskich, międzynarodowych, a w dalszej kolejności amerykańskich czy australijskich.

Przeprowadzono wyszukiwanie w następujących bazach: PubMed, Embase i Cochrane oraz Trip DataBase z zastosowaniem słów kluczowych dotyczących populacji i typu publikacji (psoriatic arthritis, guideline, recommendation, consensus), a także inne źródłach danych:

1. National Health and Medical Research Council [<https://www.nhmrc.gov.au/>]
2. Belgian Health Care Knowledge Centre [<https://kce.fgov.be/>]
3. National Guideline Clearinghouse [<http://www.guideline.gov/>]

Ponadto dokonano aktualizacji przeszukania przeprowadzonego na potrzeby AWA nr AOTM-OT-4351-36/2014¹:

4. Guidelines International Network [<http://www.g-i-n.net/>];
5. Agency for Healthcare Research and Quality - Department of Health and Human Services, AHRQ [<http://www.ahrq.gov>, <http://www.guideline.gov>];
6. The Royal Australian College of General Practitioners [<http://www.racgp.org.au/>]
7. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH [<http://www.cadth.ca/>]
8. National Institute for Health and Care Excellence, NICE [<http://www.nice.org.uk/>];
9. Scottish Intercollegiate Guidelines Network [<http://www.sign.ac.uk/>];
10. New Zealand Guidelines Group [<http://www.health.govt.nz/>];
11. European League Against Rheumatism (EULAR) [<http://www.eular.org/>];
12. Polskie Towarzystwo Dermatologiczne (PTD) [<http://www.ptderm.pl/>];
13. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA) [<http://www.grappanetwork.org/>];
14. Spanish Society of Rheumatology [<http://www.ser.es/>];
15. British Society for Rheumatology (BSR) [<http://www.rheumatology.org.uk/>];
16. American Academy of Dermatology (AAD) [<https://www.aad.org/>].

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Polska (PTR, PTD 2016)*	Apremilast jest inhibitorem fosfodiesterazy 4 stosowanym w leczeniu chorych na łuszczycowe zapalenie stawów. Zespół ekspertów Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego (PTR) i Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego (PTD) uważa, że apremilast może stanowić dodatkową opcję terapeutyczną w aktualnym schemacie postępowania terapeutycznego po stwierdzeniu nieskuteczności klasycznych syntetycznych leków modyfikujących przebieg choroby lub ich nietolerancji.
Europa (EULAR 2015)	<p>U pacjentów z ŁZS stosuje się NLPZ, aby zmniejszyć oznaki i objawy mięśniowo-szkieletowe (stopień A).</p> <p>U chorych z <u>obwodowym zapaleniem stawów</u>, szczególnie z wieloma obrzękniętymi stawami, zapaleniem obecnym ze strukturalnymi uszkodzeniami, wysokim OB/CRP i/lub klinicznie istotnymi objawami pozastawowymi, powinny być rozważone we wczesnym stadium choroby konwencjonalne syntetyczne LMPCh; u osób z istotnym zajęciem skóry preferowany jest metotreksat (stopień B).</p> <p>Miejscowe iniekcje glikokortykosteroidów powinny być rozważone jako terapia wspomagająca w ŁZS; ogólne glikokortykosteroidy mogą być stosowane z ostrożnością w najniższych, skutecznych dawkach (stopień C).</p> <p>U chorych z obwodowym zapaleniem stawów i niewłaściwą odpowiedzią na ≥ 1 konwencjonalny syntetyczny LMPCh:</p> <ul style="list-style-type: none"> • powinna zostać rozpoczęta terapia biologicznymi LMPCh, najczęściej inhibitorem TNF-α (stopień B). • u których stosowanie inhibitorów TNF-α nie jest odpowiednie, można rozważyć biologiczny LMPCh ukierunkowany na szlak IL12/23 (np. ustekinumab) lub IL17 (np. sekukinumab) (stopień B). • u których stosowanie biologicznych LMPCh nie jest odpowiednie, można rozważyć syntetyczny LMPCh, taki jak inhibitor PDE-4 (apremilast) (stopień B). <p>U pacjentów z aktywnym zapaleniem przyczepów ścięgien (<i>enthesitis</i>) i/lub zapaleniem palców (<i>dactylitis</i>) i niewystarczającą odpowiedzią na NLPZ lub miejscowe iniekcje glikokortykosteroidów, powinno się rozważyć biologiczny LMPCh, który wg aktualnej praktyki jest inhibitorem TNF-α (stopień B).</p> <p>U pacjentów z aktywną <u>chorobą dominującą osiowo</u>, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na NLPZ, powinno się rozważyć terapię biologicznym LMPCh, który wg aktualnej praktyki jest inhibitorem TNF-α (stopień B).</p> <p>U osób, którzy nie wykazali właściwej odpowiedzi na leczenie biologiczne LMPCh, powinno się rozważyć zmianę na inny biologiczny LMPCh, w tym zmianę pomiędzy inhibitorami TNF-α</p>

¹ Wniosek o objęcie refundacją leku Cimzia (certolizumab pegol) w ramach programu lekowego: „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L40.5, M07.1, M07.2, M07.3 certolizumabem”

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	(stopień B).
Międzynarodowa (GRAPPA 2015)	<p>W obwodowym ŁZS warunkowo zaleca się do stosowania NLPZ (w celu poprawy objawów choroby, ale z ostrożnością ze względu na ich potencjalne działania niepożądane), kortykosteroidy systemowe lub dostawowe w najmniejszych, skutecznych dawkach i przez krótki okres (aby zminimalizować działania niepożądane, w tym zaostrzenia łuszczycy, po wycofaniu leczenia). U pacjentów nieprzyjmujących wcześniej LMPCh rekomenduje się zarówno LMPCh (metotreksat, leflunomid, sulfasalazynę; cyklosporyna nie jest zalecana ze względu na skąpe dane o jej skuteczności i profil bezpieczeństwa), jak i inhibitory TNF-α. W wielu przypadkach LMPCh mogą być zastosowane jako pierwsze, ale należy zwrócić uwagę na wczesną eskalację terapii, szczególnie u pacjentów z niekorzystnymi czynnikami prognostycznymi (wzrost poziomu markerów zapalnych, duża liczba stawów z aktywną chorobą). U pacjentów nieprzyjmujących wcześniej LMPCh warunkowo zaleca się stosowanie inhibitora PDE-4 (apremilast). Po niepowodzeniu leczenia LMPCh rekomenduje się inhibitor PDE-4 lub leki biologiczne (w tym inhibitory TNF-α i inhibitor IL-12/23), a warunkowo – inhibitor IL-17. W przypadku niepowodzenia leku biologicznego z powodu działań niepożądanych lub nieskuteczności warunkowo zaleca się zmianę na inny lek biologiczny z tej samej klasy lub lek o innym mechanizmie działania.</p> <p>U pacjentów z objawami osiowymi, którzy nie odpowiedzieli na NLPZ, fizjoterapię i iniekcje do stawu krzyżowo-biodrowego (w razie potrzeby) zaleca się rozpoczęcie leczenia inhibitorami TNF-α. NLPZ są warunkowo zalecane, zazwyczaj jako uzupełnienie dalszego leczenia u pacjentów z niewłaściwą odpowiedzią na inhibitory TNF-α. W przypadku niewłaściwej odpowiedzi na inhibitor TNF-α warunkowo zaleca się zmianę na inny lek biologiczny lub inhibitor IL-12/23.</p> <p>U pacjentów z ŁZS i zapaleniem przyczepów ścięgien zaleca się: inhibitory TNF-α, inhibitory IL-12/23 a warunkowo: NLPZ, fizjoterapię, iniekcje kortykosteroidów (z zachowaniem szczególnej ostrożności), inhibitor PDE4 lub inhibitor IL-17. Z powodu braku skuteczności nie zaleca się w tej grupie pacjentów LMPCh.</p> <p>U chorych z ŁZS i zapaleniem palców zaleca się: inhibitory TNF-α (infliksymab, adalimumab, golimumab, certolizumab), a warunkowo: iniekcje kortykosteroidów, LMPCh, etanercept, inhibitory IL-12/23, inhibitory IL-17 lub inhibitory PDE-4.</p> <p>U pacjentów z ŁZS i chorobą skóry zaleca się: leki miejscowe, fototerapię, LMPCh, inhibitory TNF-α, inhibitory IL-12/23, inhibitory IL-17 lub inhibitory PDE-4.</p> <p>U pacjentów z ŁZS z zajęciem paznokci zaleca się: inhibitory TNF-α, inhibitory IL-12/23, a warunkowo: leki miejscowe, terapie proceduralne, LMPCh, inhibitory</p>

*brak dostępu do pełno tekstowej publikacji

Stopień rekomendacji: A - ≥ 1 metaanaliza, przegląd systematyczny lub RCT w stopniu 1++ (wysokiej jakości metaanaliza, przegląd systematyczny RCT lub RCT z bardzo niskim ryzykiem nieprawidłowości) i bezpośrednie stosowanie w docelowej populacji, lub dowody naukowe składające się głównie z badań w stopniu 1+ (dobrze przeprowadzona metaanaliza, przegląd systematyczny lub RCT z niskim ryzykiem nieprawidłowości) i bezpośrednie stosowanie w docelowej populacji oraz wykazanie całkowitej spójności wyników. B – dowody naukowe, obejmujące badania w stopniu 2++ (wysokiej jakości przegląd systematyczny badań kliniczno-kontrolnych lub kohortowych, wysokiej jakości badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe z bardzo niskim ryzykiem nieprawidłowości czy błędów i wysokim prawdopodobieństwem, że związek jest przyczynowy) i bezpośrednie stosowanie w docelowej populacji oraz wykazanie całkowitej spójności wyników, lub ekstrapolacja wyników z badań w stopniu 1++ lub 1+. C – dowody naukowe, obejmujące badania w stopniu 2+ (dobrze przeprowadzone badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe z niskim ryzykiem nieprawidłowości czy błędów i umiarkowanym prawdopodobieństwem, że związek jest przyczynowy) i bezpośrednie stosowanie w docelowej populacji oraz wykazanie całkowitej spójności wyników, lub ekstrapolacja wyników z badań w stopniu 2++. D – dowody naukowe z poziomu 3 (badania nieanalityczne, takie jak raporty przypadków czy serie przypadków) lub 4 (opinia eksperta), lub ekstrapolacja wyników z badań w stopniu 2+.

Odnaleziono trzy wytyczne: PTR/PTD 2016, EULAR 2015 i GRAPPA 2015, wskazujące na możliwość zastosowania inhibitora PDE-4 (apremilast) w ŁZS. Nie odnaleziono polskich wytycznych klinicznych w analizowanym wskazaniu.

Zespół ekspertów Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego (PTR) i Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego (PTD) uważa, że apremilast może stanowić dodatkową opcję terapeutyczną w aktualnym schemacie postępowania terapeutycznego po stwierdzeniu nieskuteczności klasycznych syntetycznych leków modyfikujących przebieg choroby lub ich nietolerancji.

Wytyczne EULAR 2015 wskazują na możliwość zastosowania inhibitora PDE-4 (apremilast) u chorych z obwodowym zapaleniem stawów i niewłaściwą odpowiedzią na ≥ 1 konwencjonalny syntetyczny LMPCh, u których stosowanie biologicznych LMPCh nie jest odpowiednie.

Natomiast wytyczne GRAPPA 2015 wskazują na możliwość zastosowania inhibitora PDE-4 (apremilast): u pacjentów nieprzyjmujących wcześniej LMPCh (warunkowo), po niepowodzeniu leczenia LMPCh, u pacjentów z ŁZS i zapaleniem przyczepów ścięgien, palców (warunkowo) i chorobą skóry.


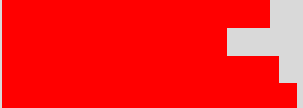
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 5 ekspertów klinicznych oraz 1 przedstawiciela organizacji pacjentów. Do dalszych prac Prezes Agencji dopuścił 3 opinie ekspertów oraz 1 opinię przedstawiciela organizacji pacjentów.

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

Tabela 9. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Marek Brzoso Konsultant Krajowy w dziedzinie reumatologii	[REDACTED]	Dr hab. n. med. Joanna Maj Konsultant Krajowy w dziedzinie dermatologii i wenerologii
Interwencje stosowane obecnie	NLPZ (20-50%) chorych, sulfasalazyna 40-50% chorych, metotreksat (około 60%), cyklosporyna (<10). Inhibitory TNF (adalimumab, etanercept, golimumab, infliximab), dokładne można uzyskać z NFZ (bazy danych programu lekowego).	Inhibitory TNF (adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliksymab) •Orientacyjna liczba leczonych ~1500 pacjentów (łącznie)	Obecnie nie ma leku, który może być stosowany po LMPCH (DMARDS), a przed włączeniem pacjenta do Programu Lekowego.
Interwencje, które mogą zostać zastąpione	Może zastąpić leczenie adalimumabem, etanerceptem, golimumabem, certolizumabem. Mógłby być stosowany po nieskuteczności lub nietolerancji leków modyfikujących przebieg choroby przed lekami biologicznymi pod warunkiem uzyskania niskiej ceny (wszystko zależy od ceny leku). Ceny leku, które znalazłem w Internecie są bardzo wysokie.	Wnioskowana technologia nie zastąpi całkowicie żadnej z dotychczasowych. Natomiast może przyczynić się do zmniejszenia stosowania inhibitorów TNF.	Obecnie w Polsce nie ma technologii medycznej, która zostanie zastąpiona przez apremilast. Apremilast będzie stanowił dodatkową opcję terapeutyczną, uzupełniającą stosowaną dotychczas terapię ŁZS
Interwencje najtańsze	Najtańsze są leki modyfikujące przebieg choroby. Z leków biologicznych najtańsze są leki biopodobne etanerceptu oraz infliksymabu.	W przypadku nieskuteczności / nietolerancji 2-ch ksLMPCH, wskazane jest zastosowanie inhibitora TNF. Nie posiadam wiedzy dotyczącej ceny leków.	Apremilast nie zastąpi żadnej dotychczasowej technologii medycznej, a będzie stanowił dodatkową opcję terapeutyczną.
Interwencje najskuteczniejsze	Leki biologiczne nie różnią się istotnie w skuteczności leczenia łuszczykowego zapalenia stawów. Natomiast w poszczególnych postaciach tej choroby niektóre z nich wykazują przewagę. Jest to dobrze	Inhibitory TNF	Biorąc pod uwagę wskazanie, w którym ma być zastosowany opiniowany lek, nie ma alternatywnej terapii w tym wskazaniu, zatem nie można podać najskuteczniejszej terapii we wskazaniu podanym na początku formularza.

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Marek Brzosko Konsultant Krajowy w dziedzinie reumatologii	 	Dr hab. n. med. Joanna Maj Konsultant Krajowy w dziedzinie dermatologii i wenerologii
	udokumentowane w piśmiennictwie dotyczącym tego zagadnienia.		
Interwencje zalecane przez wytyczne	W Polsce aktualnie w pierwszym rzucie stosuje się leki modyfikujące przebieg choroby, a następnie zgodnie z programem podaje się leki blokujące TNF alfa. Zalecenie GRAPPA i EULAR zawierają tzw. Zasady nadrzędne oraz zalecenia szczegółowe dotyczące wyboru terapii. W zaleceniach GRAPPA skuteczność poszczególnych terapii została przedstawiona z uwzględnieniem różnych postaci klinicznych choroby (zapalenie stawów obwodowych, zapalenie stawów osiowych, zapalenie przyczepów ścięgniastych, zapalenie palców oraz łuszczyca skóry lub łuszczyca paznokci), natomiast rekomendacje EULAR w szczególnym algorytmie postępowania uwzględniają zapalenie stawów obwodowych. W rekomendacjach EULAR u pacjentów, u których występują czynniki złego rokowania zalecane jest odmienne, bardziej agresywne podejście terapeutyczne. Zarówno zalecenia EULARu jak i GRAPPA rekomendują apremilast do leczenia ŁZS p niepowodzeniu leczenia klasycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby jako kolejnej opcji terapeutycznej.	Inhibitory TNF lub apremilast	Wytyczne EULAR z 2015 roku :European League Against Rheumatism, European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update, 2015 Wytyczne GRAPPA z 2015 roku : Coates LC.,Kavanaugh A.,Mease PJ., et al., Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis, Treatment Recommendations for Psoriatic Arthritis 2015 Apremilast w leczeniu łuszcycowego zapalenia stawów – stanowisko ekspertów Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego i Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 19 sierpnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 48), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce we wskazaniu ŁZS są: adalimumab, etanercept, golimumab i infliksymab w ramach programu lekowego „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10: L40.5, M07.1, M07.2, M07.3)” oraz metotreksat, prednison i prednisolonum dostępne w aptece na receptę. Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej oraz Zał. 2. „Wykaz leków refundowanych we wnioskowanym wskazaniu”.

Tabela 10. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Refundacja w programie lekowym								
Adalimumab	Humira, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg	2 amp.-strz. + 2 gaziki nasączone a kohołem	5909990005055	4155,84	4363,63	4363,63	bezpłatny	0
Etanercept	Benepali, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg	4 amp.-wstrz.po 1 m	5713219479288	2 997,00	3 146,85	3 146,85	bezpłatny	0
	Benepali, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg	4 wstrz.po 1 m	5713219479295	2 997,00	3 146,85	3 146,85	bezpłatny	0
	Enbrel, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg	4 amp.-strz.po 1 ml + 4 gaz ki z alkoholem	5909990618255	3996,00	4195,80	4195,80	bezpłatny	0
	Enbrel, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 50 mg	4 wstrz.po 1 ml + 4 gaziki z a kohołem	5909990712755	3996,00	4195,80	4195,80	bezpłatny	0
	Enbrel, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 25 mg/ml	4 fiol. + 4 amp.-strz. + 4 igły + 4 nasadki na fiol. + 8 gaz ków	5909990777938	1998,00	2097,90	2097,90	bezpłatny	0
Golimumab	Simponi, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg	1 wstrzykiwacz	5909990717187	3696,84	3881,68	3881,68	bezpłatny	0
Infl ksymbab	Inflectra, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	5909991078881	1436,40	1508,22	1508,22	bezpłatny	0
	Remicade, proszek do sporządzania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 0,1 g	1 fiol.po 20 ml	5909990900114	2113,80	2219,49	1508,22	bezpłatny	0
	Remsima, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	5909991086305	1436,40	1508,22	1508,22	bezpłatny	0

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 11. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Brak (placebo)	„Uwzględniając usytuowanie APR w schemacie terapeutycznym oraz aktualną praktykę kliniczną leczenia chorych na ŁZS brak jest obecnie refundowanego lub nier refundowanego komparatora dla APR”	<p>Uwzględniając usytuowanie apremilastu w schemacie terapeutycznym (apremilast stosowany po niepowodzeniu LMPCh, a przed terapią biologiczną) oraz aktualną praktykę kliniczną leczenia chorych na ŁZS, istnieje aktywny, refundowany ze środków publicznych komparator dla apremilastu.</p> <p>Apremilast stanowi dodatkową opcję terapeutyczną w aktualnie stosowanej ścieżce terapeutycznej u chorych na ŁZS, która prawdopodobnie spowoduje odroczenie w czasie terapii lekami biologicznymi.</p> <p>Jednocześnie analizując włączone do analizy klinicznej badania PALACE1-3, należy stwierdzić, że apremilast może być stosowany zarówno po nieskuteczności terapii LMPCh (po 1 jak i ≥ 2 preparatami) jak i przed lub po terapii biologicznej – wskazuje na to zarówno charakterystyka badanej populacji jak i kryteria włączenia/wykluczenia ww. badań. Ponadto ChPL dla apremilastu nie wyklucza możliwości stosowania wnioskowanego leku przed jak i po terapii biologicznej. Tym samym wydaje się, że apremilast może być stosowany na każdym etapie terapii chorych na ŁZS.</p> <p>W związku z powyższym oraz biorąc pod uwagę wytyczne praktyki klinicznej i opinie ekspertów aktywnym komparatorem dla apremilastu w przypadku chorych z ŁZS, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie co najmniej dwoma lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (LMPCh) i u których dalsze leczenie wyłącznie LMPCh nie jest rozważane, uprzednio nieleczeni lekami biologicznymi, jest terapia biologiczna TNF-alfa (w tym infliksymab, adalimumab, etanercept oraz golimumab).</p> <p>Jednocześnie należy zaznaczyć, że wnioskodawca przedstawił wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania apremilastu i leków biologicznych. Ograniczenia niniejszej metaanalizy zestawiono w rozdziale 4.1.4. AWA <i>”Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy”</i>.</p> <p>Ponadto w przypadku chorych, u których LMPCh i terapie biologiczne (infliksymab, adalimumab, etanercept, golimumab) nie mogą być zastosowane albo są przeciwwskazane komparatorem jest najlepsze leczenie wspomagające (BSC).</p> <p>Podobnego wyboru technologii alternatywnych, tj. leczenie biologiczne wybrały następujące agencje HTA: NICE, IQWiG, CADTH.</p>

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem AKL wnioskodawcy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania apremilastu w leczeniu łuszczycowego zapalenia stawów.

Tabela 12. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli chorzy na aktywne ŁZS, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie LMPCh lub u których wystąpiła nietolerancja przy wcześniejszym leczeniu LMPCh, wcześniej nieleczeni lekami biologicznymi	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. dzieci, chorzy na łuszczycę	Populacja uwzględniona w przeglądzie systematycznym i we wniosku o objęcie refundacją nie są zgodne. Populacja uwzględniona w przeglądzie systematycznym jest szersza niż ta, w której wnioskowany lek będzie finansowany, tj.: „niewystarczająca odpowiedź na leczenie co najmniej dwoma lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (LMPCH). Ponadto w badaniach PALACE1-3 uczestniczyli pacjenci leczeni uprzednio lekami biologicznymi, tym samym kryteria włączenia do przeglądu wnioskodawcy nie są zgodne z kryteriami włączenia do badań.
Interwencja	Apremilast w dawce 30 mg, 2 razy/dobę, w postaci tabletek powlekanych	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. APR w dawce 20 i 40 mg	Brak uwag.
Komparatory	Placebo Komentarz: w analizie problemu decyzyjnego wskazano na brak komparatora dla apremilastu. Placebo przyjęto w celu wykazania skuteczności i oceny bezpieczeństwa APR oraz w celu umożliwienia zestawienia wyników APR z wynikami dla pozostałych interwencji analizowanymi w ramach metaanalizy sieciowej (modelowanie efektu względem wspólnej referencji) Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy.	Nie określono.	Uwzględniając usytuowanie apremilastu w schemacie terapeutycznym oraz aktualną praktykę kliniczną leczenia chorych na ŁZS, istnieje aktywny, refundowany ze środków publicznych komparator dla apremilastu (m.in. leki biologiczne TNF-alfa) Patrz na komentarz AOTMiT do oceny wyboru komparatorów przez wnioskodawcę – rozdz.3.6. „Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę”
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.: <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie; • jakość życia; • aktywność choroby; • zdarzenia niepożądane. 	Niezgodne z założonymi	Rozpatrywane punkty końcowe odpowiadają celowi leczenia ŁZS, jakim jest poprawa jakości życia. Natomiast w przeglądzie nie uwzględniono innych punktów, oceniających kryteria dermatologiczne, m.in.: <ul style="list-style-type: none"> • BSA (ang. Body Surface

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
			Area) – parametr wskazujący odsetek powierzchni skóry zajętej chorobą <ul style="list-style-type: none"> DLQI (ang. Dermatology Life Quality Index) – wskaźnik jakości życia w schorzeniach dermatologicznych
Typ badań	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa) Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa) Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji)	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe	Brak uwag.
Inne kryteria	Publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim.	Publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski	Brak uwag.

W ramach AKL wnioskodawcy przeprowadzono również wyszukiwanie pełnotekstowych opracowań wtórnych, dotyczących zastosowania apremilastu w leczeniu ŁZS.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych oraz opracowań wtórnych, dokonano przeszukania m.in. w bazach MEDLINE (przez PubMed), EMBASE i Cochrane Library. Jako datę wyszukiwania podano 10.02.2016 r. (badania pierwotne i opracowania wtórne) i 16.03.2016 r. (metaanaliza sieciowa).

Dodatkowo przeszukano bazę CRD oraz dokonano przeglądu rejestrów badań klinicznych (National Institutes of Health – ClinicalTrials.gov). Ponadto przeszukano strony internetowe urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA (ang. European Medicines Agency – Europejska Agencja Leków), Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanym działaniu niepożądanych leków (ADRReports, ang. European database of suspected adverse drug reaction reports), FDA (ang. Food and Drug Administration – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków) oraz Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMIpB).

W AKL wnioskodawcy nie podano, że w trakcie wyszukiwania konsultowano się z ekspertami klinicznymi w celu odnalezienia dodatkowych, nieopublikowanych badań.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo. Skonstruowana strategia wyszukiwania odpowiadała rozpatrywanemu problemowi decyzyjnemu i była wystarczająco czuła.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach MEDLINE (przez PubMed), Embase (przez Ovid), The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) z zastosowaniem haseł dotyczących ocenianej interwencji, komparatorów oraz łuszczycowego zapalenia stawów. Przeszukiwania zostały przeprowadzone w dniu 5 października 2016 r. W wyniku wyszukiwania własnego analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań pierwotnych, które spełniałyby kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wnioskodawcy. Natomiast odnaleziono publikację pełnotekstową Edwards 2016 do badania PALACE 3.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 3 pierwotne badania z randomizacją, porównujące apremilast względem placebo (w obydwu grupach +/- LMPCh) w tym:

- PALACE 1 (publikacja Kavanaugh 2014, publikacja Kavanaugh 2015, abstrakt konferencyjny: Kavanaugh 2014, Kavanaugh 2015 i Zhang 2015);
- PALACE 2 (abstrakt konferencyjny Cutolo 2013);
- PALACE 3 (publikacja Edwards 2016, abstrakt konferencyjny: Edwards 2015 i Birbara 2013).

Ponadto w celu dokonania porównania apremilastu względem leczenia biologicznymi (w ramach metaanalizy sieciowej) do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono:

- dla porównania ADA vs PLC – 2 badania (3 publikacje): badanie ADEPT (publikacja Mease 2005 i Gladman 2007a) oraz badanie Genovese 2007,
- dla porównania ETA vs PLC – 2 badania (3 publikacje): badanie Mease 2000 (wraz z publikacją Fransen 2006) oraz badanie Mease 2004;
- dla porównania INF vs PLC – 2 badania (3 publikacje): badanie IMPACT (publikacja Antoni 2005 wraz z publikacją Fransen 2006) oraz badanie IMPACT 2 (publikacja Antoni 2005a);
- dla porównania GOL vs PLC włączono 1 badanie (2 publikacje): badanie GO-REVEAL (publikacja Kavanaugh 2009, publikacja Kavanaugh 2013a).

Wnioskodawca również dołączył publikację Rodgers 2011, w której przedstawiono dodatkowe dane dla badań włączonych do metaanalizy sieciowej, dotyczące zmiany wyniku HAQ-DI w zależności od odpowiedzi PsARC.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 13. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
PALACE 1 <u>Źródło finansowania:</u> Celgene Corporation	<p>Wieloośrodkowe (83, 13 krajów) badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie (faza kontrolowana PLC), otwarte (faza leczenia aktywnego od 52. tygodnia), z kontrolą placebo.</p> <p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • APR p.o. w dawce 30 mg, stosowany dwa razy dziennie. W 1. tygodniu trwania badania zastosowano stopniowe zwiększenie dawki APR (10 mg w 1. dniu, a następnie dawkę zwiększono o 10 mg/dobę do czasu osiągnięcia dawki docelowej). • PLC <p><u>Dodatkowe interwencje:</u> Chorzy mogli stosować metotreksat, leflunomid lub sulfasalazynę lub terapię skojarzoną o ile w chwili kwalifikacji do badania stosowali wymienione leki przez co najmniej 16 tygodni i przez co najmniej 4 tygodnie otrzymywali stabilną dawkę (metotreksat podawany doustnie lub pozajelitowo w dawce nie przekraczającej 25 mg/tydz., leflunomid w dawce nie wyższej niż 20 mg/dobę, sulfasalazyna w dawce nie wyższej niż 2 g/dobę). Dozwolone było stosowanie stabilnych dawek kortykosteroidów podawanych doustnie (prednizon w dawce nie wyższej niż 10 mg/dobę lub jego ekwiwalent stosowany przez co najmniej 1 miesiąc) oraz leków z grupy NLPZ (zastosowanie przez co najmniej 2 tygodnie).</p> <p><u>Hipoteza: superiority.</u></p> <p><u>Okres obserwacji:</u> do 24 tyg. (faza kontrolowana PLC), następnie dodatkowe 28 tyg. (faza leczenia aktywnego łącznie do 52 tyg.). Stosowanie przydzielonej terapii</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥ 18 r.ż.; • aktywna postać ŁZS (choroba zdiagnozowana co najmniej 6 miesięcy przed kwalifikacją do badania); • spełnienie kryteriów CASPAR w chwili kwalifikacji do badania; • obecność co najmniej 3 obrzękniętych i 3 tkliwych stawów pomimo stosowania uprzednio standardowej terapii LMPCh i/lub leczenia biologicznego lub konkurencyjnej terapii LMPCh; <p><u>Liczba pacjentów</u> N=168 (grupa badana) N=168 (grupa kontrolna)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami ACR20, ACR50 i ACR70; • dobra/umiarkowana odpowiedź na leczenie wg EULAR; • odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami PsARC; • wyniku w skali HAQ-DI (zmiana wyniku, MCID); • zmiana wyniku w skali SF-36; • aktywności choroby oceniana za pomocą skali DAS-28; • aktywność choroby oceniana za pomocą skali CDAL; • aktywność choroby oceniana za pomocą stężenia CRP; • ogólna ocena aktywności choroby przez chorego oraz przez lekarza; • ogólna ocena aktywności choroby przez chorego oraz przez lekarza; • nasilenie bólu w ocenie chorego na podstawie skali VAS; • zmiana liczby obrzękniętych i tkliwych stawów; • ocena zapalenia przyczepów ścięgniętych na podstawie skali MASES; • ocena stopnia ciężkości zapalenia palców;

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>można było kontynuować następnie przez 4 lata. Łącznie okres obserwacji wynosił do 5 lat;</p>		<ul style="list-style-type: none"> • PASI-50; • PASI-75; • zmiana wyniku w domenie zmęczenia na podstawie skali FACIT; • profil bezpieczeństwa.
<p>PALACE 2 <u>Źródło finansowania:</u> Celgene Corporation</p>	<p>Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie <u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • APR p.o. w dawce 30 mg, stosowany dwa razy dziennie • PLC <p><u>Dodatkowe interwencje:</u> Chorzy mogli stosować metotreksat, leflunomid lub sulfasalazynę, leki z grupy NLPZ w stabilnych dawkach, leki narkotyczne oraz niskie dawki kortykosteroidów doustnych. <u>Hipoteza:</u> <i>superiority</i>. <u>Okres obserwacji:</u> do 24 tyg. (faza kontrolowana PLC), następnie dodatkowe 28 tyg. (faza leczenia aktywnego łącznie do 52 tyg.). Stosowanie przydzielonej terapii można było kontynuować następnie przez 4 lata. Łącznie okres obserwacji wynosił do 5 lat;</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥ 18 r.ż.; • aktywna postać ŁZS (choroba zdiagnozowana co najmniej 6 miesięcy przed kwalifikacją do badania); • spełnienie kryteriów CASPAR w chwili kwalifikacji do badania; • zastosowanie uprzednio terapii LMPCh; • obecność innych zmian niż jedynie zmiany osiowe; • obecność co najmniej 3 obrzękniętych i 3 tkliwych stawów; • stosowanie antykoncepcji. <p><u>Liczba pacjentów</u> N=162 (grupa badana) N=159 (grupa kontrolna)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami ACR20, ACR50 i ACR70; • dobra/umiarkowana odpowiedź na leczenie wg EULAR; • odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami PsARC; • wyniku w skali HAQ-DI (zmiana wyn ku, MCID); • zmiana wyniku w skali SF-36; • aktywności choroby oceniana za pomocą skali DAS-28; • aktywność choroby oceniana za pomocą skali CDAL; • nasilenie bólu w ocenie chorego na podstawie skali VAS; • ocena zapalenia przyczepów ścięgniętych na podstawie skali MASES; • ocena stopnia ciężkości zapalenia palców; • PASI-50; • PASI-75; • zmiana wyniku w domenie zmęczenia na podstawie skali FACIT; • profil bezpieczeństwa.
<p>PALACE 3 <u>Źródło finansowania:</u> Celgene Corporation</p>	<p>Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie (faza kontrolowana PLC), otwarte (faza leczenia aktywnego od 52. tygodnia), wieloośrodkowe <u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • APR p.o. w dawce 30 mg, stosowany dwa razy dziennie • PLC <p><u>Dodatkowe interwencje:</u> Chorzy mogli w czasie trwania badania kontynuować stosowanie stabilnych dawek następujących leków w monoterapii lub w ramach terapii skojarzonej: metotreksat podawany doustnie lub pozajelitowo w dawce nie przekraczającej 25 mg/tydz., leflunomid w dawce nie wyższej niż 20 mg/dobę, sulfasalazyna w dawce nie wyższej niż 2 g/dobę o ile w chwili kwalifikacji do badania stosowali wymienione leki przez co najmniej 4 tygodnie. Po 24. tygodniu badania dozwolone było 1 obniżenie dawki</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥ 18 r.ż.; • aktywna postać ŁZS (choroba zdiagnozowana co najmniej 6 miesięcy przed kwalifikacją do badania); • spełnienie kryteriów CASPAR w chwili kwalifikacji do badania; • obecność co najmniej 3 obrzękniętych i 3 tkliwych stawów; • zastosowanie uprzednio konwencjonalnych LMPCh i/lub leczenia biologicznego; • aktywne zmiany skórne; • występowanie co najmniej 1 zmiany skórnej związanej z łuszczycą plackowatą (powierzchnia zmiany powyżej 2 cm); <p><u>Liczba pacjentów</u> N=167 (grupa badana) N=169 (grupa kontrolna)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami ACR20, ACR50 i ACR70; • dobra/umiarkowana odpowiedź na leczenie wg EULAR; • odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami PsARC; • wyniku w skali HAQ-DI (zmiana wyn ku, MCID); • zmiana wyniku w skali SF-36; • aktywności choroby oceniana za pomocą skali DAS-28; • aktywność choroby oceniana za pomocą skali CDAL; • aktywność choroby oceniana za pomocą stężenia CRP;

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>LMPCh.</p> <p>Dozwolone było stosowanie stabilnych dawek kortykosteroidów podawanych doustnie (prednizon w dawce nie wyższej niż 10 mg/dobę lub jego ekwiwalent stosowany przez co najmniej 4 tygodnie przed rozpoczęciem badania) oraz leków z grupy NLPZ (zastosowanie przez co najmniej 2 tygodnie przed rozpoczęciem badania).</p> <p>W ramach terapii miejscowej dozwolone było jedynie zastosowanie w obrębie twarzy i pachwin kortykosteroidów o niskiej sile działania, szamponów zawierających smołę węglową, preparatów złuszczących opartych na kwasie salicylowym oraz emolientów nie będących lekami (z wyjątkiem 24 godzin przed wizytą w ramach badania).</p> <p><u>Hipoteza: superiority.</u></p> <p><u>Okres obserwacji:</u></p> <p>do 24 tyg. (faza kontrolowana PLC), następnie dodatkowe 28 tyg. (faza leczenia aktywnego łącznie do 52 tyg.). Stosowanie przydzielonej terapii można było kontynuować następnie przez 4 lata. Łącznie okres obserwacji wynosił do 5 lat;</p>		<ul style="list-style-type: none"> • ogólna ocena aktywności choroby przez chorego oraz przez chorego; • ogólna ocena aktywności choroby przez chorego oraz przez lekarza; • nasilenie bólu w ocenie chorego na podstawie skali VAS; • zmiana liczby obrzękniętych i tkliwych stawów; • ocena zapalenia przyczepów ścięgniętych na podstawie skali MASES; • ocena stopnia ciężkości zapalenia palców; • PASI-50; • PASI-75; • zmiana wyniku w domenie zmęczenia na podstawie skali FACIT; • profil bezpieczeństwa.

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale 6.9 i 10.5 AKL wnioskodawcy. Pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zostały opisane w rozdziale 6.10 i 10.6 AKL wnioskodawcy.

Definicje wybranych punktów końcowych

Odpowiedź PsARC – poprawa w co najmniej dwóch z czterech pomiarów (samoocena pacjenta, ocena lekarza, ból/tkliwość stawów, obrzęk stawów); w tym obowiązkowo w zakresie bólu/tkliwości lub obrzęku stawów oraz bez pogorszenia w żadnym z pomiarów. Poprawa lub pogorszenie samooceny pacjenta i oceny lekarza były zdefiniowane odpowiednio jako zmniejszenie lub zwiększenie o 1 punkt w skali Likerta. Poprawa lub pogorszenie bólu/tkliwości lub obrzęku stawów były zdefiniowane odpowiednio jako zmniejszenie o $\geq 30\%$ lub zwiększenie o $\geq 30\%$ w skali oceny (skala nie równa się liczbie stawów). [EMA 2006]

ACR20/50/70 – ocena składa się z następujących kategorii:

- liczba tkliwych stawów,
- liczba obrzękniętych stawów,
- ocena bólu przez chorego,
- całościowa ocena przez chorego,
- całościowa ocena przez lekarza,
- ocena niepełnosprawności przez chorego,
- ocena wskaźników zapalenia (OB lub CRP).

Poprawa o $\geq 20\%$ w kryteriach związanych z tkliwością i obrzękiem stawów oraz o $\geq 20\%$ w ≥ 3 pozostałych kryteriach oznacza poprawę wg kryteriów ACR20 (analogicznie definiuje się poprawę ACR50 i ACR70). [Felson 1995]

Skala **PASI** łączy trzy cechy fizyczne: rumień, łuskę i naciek, jako trzy odrębne parametry obliczane dla każdej części ciała z osobna (głowa, tułów, kończyny górne i dolne), z uwzględnieniem stopnia ich nasilenia (0 dla braku zmian chorobowych, 1 – lekki, 2 – średni, 3 – nasilony i 4 – bardzo nasilony) oraz odsetka zajętej powierzchni (0 dla braku zmian chorobowych, 1: zajęcie $< 10\%$, 2: 10–30%, 3: 30–50%, 4: 50–70%, 5: 70–90% i 6: $> 90\%$). Maksymalny rezultat skali wynosi 72. Im wyższy wynik, tym większy stopień ciężkości łuszczycy. [Wielowiejska-Szybińska 2012]

Wskaźnik niepełnosprawności **HAQ-DI** składa się z ośmiu kategorii: ubieranie i mycie się, poranne wstawanie, jedzenie, chodzenie, higiena osobista, podnoszenie, chwytanie i czynności ruchowe. Wynik końcowy zawiera się w przedziale 0–3, gdzie 0 oznacza najlepszy stan – wykonywanie wszystkich czynności bez problemu, a 3 oznacza stan najgorszy – brak możliwości wykonania czynności. [Fries 1980]

Kwestionariusz oceny stanu zdrowia **SF-36** składa się z ośmiu kategorii: aktywność fizyczna, ograniczenia funkcjonowania związane ze stanem fizycznym, ból cielesny, ogólna ocena zdrowia, witalność, funkcjonowanie społeczne, ograniczenia funkcjonowania związane ze stanem psychicznym, poczucie zdrowia psychicznego. Wyniki przedstawiane są w skali 0–100, gdzie 0 oznacza stan najlepszy a 100 – najgorszy. [Ware 1992]

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W ocenie jakości badań RCT włączonych do przeglądu systematycznego zastosowano skalę Jadad.

Do analizy włączono trzy badania randomizowane (PALACE 1, PALACE 2, PALACE 3), w których porównywano skuteczność i bezpieczeństwo APR względem PLC. Faza kontrolowana była w badaniach co najmniej podwójnie zaślepiona (w badaniach PALACE 1 i PALACE 2 potrójnie zaślepiona próba), natomiast faza leczenia aktywnego od 52. tygodnia była otwarta. Podejście do testowanej hipotezy badawczej we wszystkich badaniach miało na celu wykazanie przewagi interwencji badanej nad kontrolną (superiority). Badania zostały zaklasyfikowane do kategorii IIA wg klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii. Wiarygodność publikacji oceniono za pomocą skali Jadad na 4 spośród 5 możliwych do uzyskania punktów (w badaniach nie przedstawiono opisu zaślepienia).

Łącznie okres obserwacji w analizowanych badaniach wynosił do 5 lat. Do 24 tygodnia prowadzono fazę kontrolowaną PLC, przy czym chorzy, u których nie wykazano zmniejszenia liczby obrzękniętych lub tkliwych stawów o co najmniej 20% w 16. tygodniu trwania badania zostali zaklasyfikowani jako chorzy bez odpowiedzi na leczenie i zgodnie z protokołem badania poddano ich wcześniejszemu przeniesieniu – chorych stosujących PLC ponownie zrandomizowano w stosunku 1:1 do grupy APR 20 mg i APR 30 mg, zaś chorzy stosujący wcześniej APR kontynuowali terapię przydzieloną na początku badania. Leczenie kontynuowano do 24. tygodnia, w którym to wszyscy pozostali w badaniu chorzy stosujący PLC zostali ponownie zrandomizowani do grup APR 20 mg i APR 30 mg (w stosunku 1:1). Następnie wszystkich chorych włączono do kolejnej podwójnie zaślepionej aktywnej fazy badania, trwającej 28 tygodni (łącznie do 52 tygodni). Stosowanie przydzielonej terapii można było kontynuować następnie przez kolejne 4 lata.

W badaniach włączonych do analizy uczestniczyli dorośli chorzy na aktywną postać ŁZS, z występującymi co najmniej 3 obrzękniętymi i 3 tkliwymi stawami, u których zastosowano uprzednio standardową terapię LMPCh i/lub leczenie biologiczne.

Liczebność populacji w badaniach PALACE 1-3 była stosunkowo wysoka i wynosiła łącznie 336 chorych w badaniach PALACE 1 i PALACE 3 oraz 321 chorych w badaniu PALACE 2.

W badaniach włączonych do analizy chorzy w grupie badanej otrzymywali APR p.o. w dawce 30 mg, stosowany dwa razy na dobę. W 1. tygodniu trwania badania zastosowano stopniowe zwiększenie dawki APR (10 mg w 1. dniu, a następnie dawkę zwiększano o 10 mg/dobę do czasu osiągnięcia dawki docelowej). W grupie kontrolnej chorzy stosowali PLC. W badaniach uczestniczyła także grupa chorych stosująca APR w dawce 20 mg. Jednakże z uwagi na przedmiot niniejszej analizy, ocenie poddano dane jedynie dla grupy chorych otrzymujących APR w dawce 30 mg.

W badaniach PALACE 1-3 chorzy mogli kontynuować stosowanie stabilnych dawek następujących leków w monoterapii lub w ramach terapii skojarzonej: metotreksat podawany doustnie lub pozajelitowo w dawce nieprzekraczającej 25 mg/tydzień, leflunomid w dawce nie wyższej niż 20 mg/dobę, sulfasalazynę w dawce nie wyższej niż 2 g/dobę, o ile w czasie kwalifikacji do badania stosowali wymienione leki przez co najmniej 4 tygodnie. Dozwolone było stosowanie stabilnych dawek kortykosteroidów podawanych doustnie (prednizon w dawce nie wyższej niż 10 mg/dobę lub jego ekwiwalent stosowany przez co najmniej 4 tygodnie przed rozpoczęciem badania) oraz leków z grupy NLPZ (stosowanie przez co najmniej 2 tygodnie przed rozpoczęciem badania). Dodatkowo w badaniu PALACE 3 w ramach terapii miejscowej dozwolone było zastosowanie w obrębie twarzy i pachwin kortykosteroidów o niskiej sile działania, szamponów zawierających smołę węglową, preparatów złuszczących opartych na kwasie salicylowym oraz emolientów niebędących lekami (z wyjątkiem 24 godzin przed wizytą w ramach badania).

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- większość wyników dla podgrupy chorych nie leczonych wcześniej lekami biologicznymi zostały przedstawione jedynie w postaci skumulowanej (łącznie dla badań PALACE 1-3 – dane te uzyskano od

Zamawiającego). Taki sposób prezentacji danych uniemożliwia wnioskowanie na temat homogeniczności uzyskanych wyników w oparciu o parametr I2 oraz nie pozwala na przedstawienie wyników również w postaci wykresu typu forest plot (analogicznie do wyników dla punktów końcowych, dla których obliczenia przeprowadzono na podstawie danych z poszczególnych badań włączonych);

- przedstawione w analizie wyniki dla porównania APR vs PLC z badań PALACE 1 i PALACE 3 dla odpowiedzi ACR uwzględniają wyniki dla wszystkich chorych włączonych do badania (nie zaś jedynie dla chorych, u których nie wykazano wcześniejszego przerwania terapii (ang. early escape);
- dla okresów obserwacji wynoszących 52 i 104 tygodnie uwzględniono wyłącznie dane dla chorych, u których APR był stosowany od początku trwania badania, natomiast dla 156 tygodni, ze względu na brak innych danych, przedstawiono wyniki bez względu na czas rozpoczęcia stosowania analizowanej interwencji (badanie PALACE 1);
- w celu przeprowadzenia wyczerpującej oceny skuteczności i bezpieczeństwa apremilastu względem placebo uwzględniono również wyniki zawarte w doniesieniach konferencyjnych – takie postępowanie stosowano wyłącznie w sytuacji kiedy publikacja pełnotekstowa nie zawierała wyniku przedstawionego w doniesieniu konferencyjnym;
- część wyników uwzględnionych w analizie pochodzi z nieopublikowanych źródeł, co wiąże się z określonym poziomem niepewności co do wiarygodności danych w nich zawartych (rekordy badań PALACE 1-3 pochodzące z bazy clinicaltrials.gov, doniesienia konferencyjne);
- analiza bezpieczeństwa dla apremilastu ze względu na brak danych w podgrupach została przeprowadzona dla populacji ogółem, czyli takiej, w której część chorych była poddana terapii lekami biologicznymi, niemniej założono, że fakt ten nie ma dla oceny bezpieczeństwa istotnego znaczenia.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Populacja uwzględniona w badaniach włączonych do analizy klinicznej wnioskodawcy (PALACE 1-3) nie odpowiada populacji wnioskowanej. W badaniach włączonych do analizy uczestniczyli dorośli chorzy na aktywną postać ŁZS, u których zastosowano uprzednio standardową terapię LMPCh (pacjenci mogli być uprzednio leczeni ≥ 1 LMPCh) i/lub leczenie biologiczne (na przykład w badaniu PALACE1 41 (24,4%) pacjentów stosowało uprzednio leczenie biologiczne). Ponadto w badaniu uczestniczyli również pacjenci nieleczeni LMPCh oraz nieleczeni lekami biologicznymi. **Tym samym brak dowodów naukowych, pozwalających na ocenę skuteczności apremilastu w populacji wnioskowanej**, tj.: „Aktywne łuszczycowe zapalenie stawów u dorosłych pacjentów, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie co najmniej dwoma lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (LMPCh) i u których dalsze leczenie wyłącznie LMPCh nie jest rozważane, uprzednio nieleczeni lekami biologicznymi.”
- Populacja uwzględniona w kryteriach włączenia do przeglądu systematycznego wnioskodawcy to dorośli chorzy na aktywne ŁZS, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie LMPCh lub u których wystąpiła nietolerancja przy wcześniejszym leczeniu LMPCh, wcześniej nieleczeni lekami biologicznymi. Jest to populacja szersza od populacji wnioskowanej (tj. m.in. pacjenci u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie ≥ 2 LMPCh) oraz niezgodna z kryteriami włączenia do badań PALACE 1-3, do których włączani byli również pacjenci leczeni uprzednio lekami biologicznymi.
- Brak badań bezpośrednio porównujących apremilast z aktywną terapią lekami biologicznymi lub LMPCh oraz z BSC, wpływa na obniżenie wnioskowania nt. skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej terapii. Dodatkowo patrz ograniczenia wskazane przez AOTMiT dot. wyboru komparatora przez wnioskodawcę – rozdz. 3.6. „Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę”.
- W badaniach włączonych do analizy klinicznej wnioskodawcy (PALACE 1-3) faza kontrolowana placebo wyniosła 24 tyg. Jednocześnie należy podkreślić, że część chorych z grupy placebo w 16. tygodniu trwania badania została przeniesiona do grupy pacjentów otrzymujących apremilast 20 mg lub 30 mg. Biorąc pod uwagę charakter łuszczycowego zapalenia stawów, tj. choroba przewlekła czas trwania niniejszego horyzontu wydaje się zbyt krótki. Ponadto zgodnie z CHPL w pierwszych 24 tyg. obserwuje się największą skuteczność. Wyniki dla dłuższego horyzontu mogłyby być gorsze.
- W badaniach PALACE 1-3 chorzy z grupy placebo u których nie wykazano zmniejszenia liczby obrzękniętych lub tkliwych stawów o co najmniej 20% w 16. tygodniu trwania badania zostali zaklasyfikowani jako chorzy bez odpowiedzi na leczenie i zgodnie z protokołem poddano ich wcześniejszemu przeniesieniu (ang. early escape) do grupy pacjentów otrzymujących apremilast 20 mg

lub 30 mg. Po 24 tyg. obserwacji pozostali pacjenci otrzymujący placebo byli randomizowani do grupy apremilast. W związku z powyższym po 24 tygodniach obserwacji analiza efektywności apremilastu miała ograniczoną wartość kliniczną m.in. ze względu na brak grup kontrolnych, brak odpowiedniego zaślepienia oraz brak kryteriów zaprzestania leczenia.

- Badanie PALACE 2 nie zostało opublikowane, jest dostępne wyłącznie w postaci abstraktu konferencyjnego. Wnioskodawca przeanalizował badanie korzystając z danych otrzymanych od zamawiającego. Ze względu na brak dostępu do wspomnianych danych, niemożliwa była ocena wiarygodności analizy w tym zakresie.
- Rozpatrywane punkty końcowe odpowiadają celowi leczenia ŁZS, jakim jest poprawa jakości życia. Natomiast w przeglądzie nie uwzględniono innych punktów, oceniających kryteria dermatologiczne, m.in.: BSA (ang. Body Surface Area) – parametr wskazujący odsetek powierzchni skóry zajętej chorobą oraz DLQI (ang. Dermatology Life Quality Index) – wskaźnik jakości życia w schorzeniach dermatologicznych. Ponadto w terapii pacjentów z ŁZS, częstą praktyką jest stosowanie badań radiograficznych służących do oceny stopnia uszkodzenia stawów. W badaniach włączonych do analizy wnioskodawcy brak ww. punktu końcowego. Jest to istotne biorąc pod uwagę fakt, że jedyną miarą postępu choroby we włączonych do analizy klinicznej badaniach jest kwestionariusz oceny stanu zdrowia HAQ-DI (ang. Health Assessment Questionnaire–Disability Index) – wskaźnik dotyczący niepełnosprawności. Jednocześnie należy zaznaczyć, że punkty końcowe takie jak PsARC, MCID i HAQ-DI są narażone na wysokie wskaźniki odpowiedzi w grupie przyjmującej placebo, dlatego wyniki te nie zapewniają najbardziej przejrzystych oszacowań względnej skuteczności.
- Jednym z równorzędnych pierwszorzędowych punktów końcowych w badaniu PALACE1-3 była odpowiedź ACR20/50/70. Skala odpowiedzi wg ACR powstała jako narzędzie służące do oceny pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów. Nie jest jasne jaka odpowiedź ACR wskazuje na istotny klinicznie efekt leczenia u pacjentów z ŁZS.
- Według AOTMiT oraz NICE odpowiedź ACR 50 jest bardziej istotnym klinicznie wynikiem niż ACR20. Odsetek osób leczonych apremilastem, którzy doświadczyli odpowiedzi ACR50 w 16 tyg. leczenia był dość niski i wyniósł 15,1%.
- W badaniach włączonych do analizy wnioskodawcy nie oceniano przeżycia całkowitego. Warto mieć na uwadze, że według EULAR 2015 głównym celem leczenia w ŁZS jest maksymalizacja jakości życia poprzez kontrolę objawów, zapobieganie uszkodzeniom strukturalnym, normalizacji funkcjonowania i życia społecznego oraz zniesienie stanu zapalnego. Stosowanie leczenia w ŁZS powinno być nacelowane na osiągnięcie remisji lub niskiej aktywności choroby. W badaniach nie oceniano zarówno remisji jak i niskiej aktywności choroby definiowanych w wytycznych EULAR 2015.
- Na podstawie charakterystyk poszczególnych produktów leczniczych, podmiot odpowiedzialny uznał, że apremilast ma korzystniejszy profil bezpieczeństwa niż inhibitory TNF-alfa. Nie odnaleziono żadnych wyraźnych/istotnych dowodów wskazujących, że apremilast miał korzystniejszy profil bezpieczeństwa. Ponadto firma proponuje zastosowanie apremilastu poprzez dodanie go przed inhibitorami TNF-alfa, w ramach sekwencji terapii i tym samym cięższe działania niepożądanych inhibitorów TNF-alfa nie zmniejszą się przez dodawanie do sekwencji leczenia kolejnego leku, w tym przypadku apremilastu.
- W badaniach PALACE 1-3 w 16 tyg. obserwacji częściej w grupie apremilastu w porównaniu do placebo odnotowano istotną statystycznie zmianę wyniku HAQ-DI w zależności od odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami PsARC (chorzy z odpowiedzią PsARC: [MD (95% CI) = -0,10 (-0,11; -0,09)]; chorzy bez odpowiedzi PsARC: [MD (95% CI) = -0,08 (-0,09; -0,07)]. Jednakże obserwowana różnica nie była istotna klinicznie.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania analizowanej interwencji oraz wybranego komparatora porównano wykorzystując programy RevMan 5.3 oraz Microsoft Excel 2010. Dla wyników o charakterze dychotomicznym (np. wystąpienie bądź brak analizowanego zdarzenia) obliczano parametr względny iloraz szans (OR, ang. odds ratio) i parametr bezwzględny RD (ang. risk difference – różnica ryzyka) wraz z 95% przedziałami ufności. Ponadto, parametr RD obliczano, gdy nie było możliwe obliczenie parametru OR ze względu na brak zdarzeń/efektów zdrowotnych w grupie badanej i kontrolnej lub ze względu na występowanie zdarzeń u 100% chorych w obydwu grupach. W przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej obliczano iloraz szans metodą Peto (Peto OR, ang. Peto odds ratio). Do porównań parametrów ciągłych (np.

zmiana wyniku w skali HAQ-DI) wykorzystywano wskaźnik różnicy średnich (MD, ang. mean difference) oraz 95% przedział ufności.

Parametr NNT (ang. number needed-to-treat – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego) obliczano, gdy parametr RD był istotny statystycznie. W przypadku wyników niekorzystnych dla ocenianej interwencji zamiast NNT interpretowano wyniki z wykorzystaniem parametru NNH (ang. number needed-to-harm – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego). Zgodnie z konserwatywnym podejściem do analizy wartości NNT wraz z przedziałami ufności zostały zaokrąglone w górę, do całkowitej liczby chorych, natomiast wartości NNH w dół.

Do oceny istotności statystycznej różnic częstości występowania zdarzeń wykorzystano wskaźniki RD. Brak znamiennych statystycznie różnic stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla wskaźnika RD zawierał wartość 0 (zero).

W przygotowaniu metaanalizy sieciowej zastosowano oprogramowanie WinBUGS i wykorzystano analizę metodą Bayesa. Wyniki przedstawiono w ramach modelu efektów stałych (ang. fixed effects), który pozwala na dokładniejsze dopasowanie danych.

Homogeniczność badań analizowanych w ramach metaanalizy sieciowej oceniono jako średnią. Nie stwierdzono znaczących rozbieżności w odniesieniu do analizowanej populacji, metodyki badań czy definicji punktów końcowych. Badania różniły się jednak pod względem liczby chorych, u których analizowano punkty końcowe przedstawione w ramach metaanalizy sieciowej (od 30 chorych w grupie badanej i kontrolnej w badaniu Mease 2000 do odpowiednio 390 i 384 chorych w przypadku badań PALACE 1-3).

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- w części przypadków, ze względu na brak jednolicie przedstawionych wyników, przeprowadzono metaanalizę dla populacji PP i ITT;
- w części przypadków, metaanalizie poddawano wyniki badań przedstawione jako wartości końcowe z wynikami badań przedstawionymi w postaci zmiany. Istotnym jest, że taki sposób podejścia do analizy wyników był stosowany wyłącznie w sytuacji, w której nie wykazano różnic pomiędzy grupami w wartościach początkowych oraz gdy nie było innej możliwości przeprowadzenia skumulowanej analizy danych;
- w metaanalizie sieciowej uwzględniono wyniki dla GOL w dawce zarówno 50 mg, jak i 100 mg – mimo, iż GOL w dawce 100 mg nie jest finansowany w ramach Programu lekowego założono, że część chorych o masie ciała wynoszącej powyżej 100 kg będzie mogła otrzymać ten lek w wyższej dawce;

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Populacja uwzględniona w badaniach włączonych do metaanalizy sieciowej wnioskodawcy (zarówno badania porównujące apremilast jak i leki biologiczne z placebo) nie odpowiada populacji wnioskowanej. W badaniach włączonych do metaanalizy uczestniczyli dorośli chorzy na aktywną postać ŁZS, u których zastosowano/nie zastosowano uprzednio standardową terapię LMPCh i/lub leczenie biologiczne. Tym samym brak dowodów naukowych, pozwalających na ocenę skuteczności apremilastu względem leczenia biologicznego w populacji wnioskowanej, tj.: „Aktywne łuszczycowe zapalenie stawów u dorosłych pacjentów, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie co najmniej dwoma lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (LMPCH) i u których dalsze leczenie wyłącznie LMPCH nie jest rozważane, uprzednio nieleczeni lekami biologicznymi.”
- Ze względu na brak szczegółowych danych nt. metodologii metaanalizy sieciowej przeprowadzonej przez wnioskodawcę oraz wątpliwy sposób jej przeprowadzenia, jak i sposób przedstawienia wyników (zestawienie średnich i mediany dla poszczególnych punktów końcowych bez wyszczególnienia okresu obserwacji), wnioskowanie na jej podstawie jest ograniczone. Mimo tego na podstawie ww. metaanalizy wnioskodawca wykazał przewagę leków biologicznych nad apremilastem dla większości analizowanych punktów końcowych, odnoszących się zarówno do skuteczności jak i bezpieczeństwa terapii. W większości przypadków najskuteczniejsze w leczeniu ŁZS okazały się: infliksymab, golimumab i adalimumab. W przypadku oceny bezpieczeństwa: najmniejsze prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem odnotowano w przypadku adalimumabu i etanerceptu.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Biorąc pod uwagę ograniczenia AOTMiT zawarte w rozdziale 3.6. „Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę” oraz 4.1.3.2. „Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy”, w ramach niniejszego rozdziału zdecydowano o przedstawieniu wyników metaanalizy sieciowej dla porównania apremilastu i leków biologicznych. Ponadto przedstawiono podsumowanie dla porównania apremilastu i placebo (+/- LMPCh) w grupie chorych nieleczonych wcześniej lekami biologicznymi. Szczegółowe wyniki dla porównania apremilastu i placebo (+/- LMPCh) dla wszystkich podgrup pacjentów są dostępne w analizie klinicznej wnioskodawcy – rozdz. od 6.12 do 6.14.

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

W związku z brakiem randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości APR nad refundowaną terapią biologiczną TNF-alfa i BSC we wnioskowanej populacji, zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust 3 ustawy o refundacji.

W badaniach włączonych do analizy wnioskodawcy nie oceniano przeżycia całkowitego pacjentów. Wśród istotnych klinicznie punktów końcowych analizowano jakość życia pacjentów wyrażoną: PASI 50/75/90, PsARC, HAQ-DI.

Ocena skuteczności apremilastu względem placebo (PALACE 1-3)

Chorzy nieleczeni wcześniej lekami biologicznymi

Zgodnie z wynikami metaanalizy badań PALACE 1-3 w czasie 16 tygodni okresu obserwacji w grupie stosującej APR w dawce 30 mg +/- LMPCh istotnie statystycznie częściej odnotowywano odpowiedź ACR20 niż w przypadku chorych otrzymujących PLC +/- LMPCh. Wartość parametru NNT nieprzekraczająca wartości 6 wskazuje na dużą siłę badanej interwencji. Istotną statystycznie różnicę na korzyść chorych stosujących APR wykazano także w przypadku częstości występowania odpowiedzi ACR50, odpowiedzi na leczenie ocenianej zgodnie z kryteriami PsARC, odpowiedzi PASI-50, PASI-75 i PASI-90. Wśród chorych leczonych APR wykazano także znamienne statystycznie większą poprawę jakości życia ocenianą na podstawie zmiany wyniku w skali HAQ-DI niż w przypadku chorych otrzymujących PLC +/- LMPCh. Różnica między grupami była istotna statystycznie także w przypadku chorych z odpowiedzią PsARC, jak i chorych bez tej odpowiedzi. W przypadku wyżej wymienionych wyników można wskazać również na ich istotność kliniczną.

Ocena skuteczności apremilastu względem leków biologicznych (Wyniki NMA)

Najwyższe prawdopodobieństwo wystąpienia odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami PsARC odnotowano u chorych leczonych golimumabem w dawce 50 mg oraz infliksymabem w dawce 5 mg/kg.

Tabela 14. Całkowite prawdopodobieństwo wystąpienia odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami PsARC

Opcja terapeutyczna	Średnia (SD)	Mediana (95% CI)
PLC		
APR 30 mg BID		
ADA 40 mg		
ETA 25 mg, 2x/tydz.		
GOL 100 mg		
INF 5 mg/kg		
GOL 50 mg		

Najwyższą skutecznością w odniesieniu do wystąpienia odpowiedzi PASI-50 charakteryzuje się infliksymab stosowany w dawce 5 mg/kg oraz golimumab w dawce 100 mg.

Tabela 15. Całkowite prawdopodobieństwo wystąpienia odpowiedzi PASI-50

Opcja terapeutyczna	Średnia (SD)	Mediana (95% CI)
PLC		
ETA 25 mg, 2x/tydz.		
APR 30 mg BID		
GOL 50 mg		
ADA 40 mg		
GOL 100 mg		
INF 5 mg/kg		

Najwyższe prawdopodobieństwo wystąpienia odpowiedzi PASI-75 odnotowano dla infliksymabu (5mg/kg) oraz golimumabu (100 mg).

Tabela 16. Całkowite prawdopodobieństwo wystąpienia odpowiedzi PASI-75

Opcja terapeutyczna	Średnia (SD)	Mediana (95% CI)
PLC		
ETA 25 mg, 2x/tydz.		
APR 30 mg BID		
GOL 50 mg		
ADA 40 mg		
GOL 100 mg		
INF 5 mg/kg		

Infliksymab stosowany w dawce 5 mg/kg oraz golimumab stosowany w dawce 100 mg okazały się najbardziej skuteczne spośród analizowanych leków w odniesieniu do prawdopodobieństwa wystąpienia odpowiedzi PASI-90.

Tabela 17. Całkowite prawdopodobieństwo wystąpienia odpowiedzi PASI-90

Opcja terapeutyczna	Średnia (SD)	Mediana (95% CI)
PLC		
APR 30 mg BID		
ETA 25 mg, 2x/tydz.		
GOL 50 mg		

Opcja terapeutyczna	Średnia (SD)	Mediana (95% CI)
ADA 40 mg		
GOL 100 mg		
INF 5 mg/kg		

Największą poprawę w zakresie oceny jakości życia na podstawie skali HAQ-DI odnotowano dla infliksymabu oraz etanerceptu.

Tabela 18. Całkowita zmiana wyniku w skali HAQ-DI

Opcja terapeutyczna	Średnia (SD)	Mediana (95% CI)
PLC		
APR 30 mg BID		
GOL 50 mg		
ADA 40 mg		
GOL 100 mg		
ETA 25 mg		
INF 5 mg/kg		

W grupie chorych, u których stwierdzono wystąpienie odpowiedzi PaARC najlepsze wyniki w stosunku do poprawy jakości życia w skali HAQ-DI odnotowano u chorych poddanych terapii infliksymabem oraz etanerceptem.

Tabela 19. Całkowita zmiana wyniku w skali HAQ-DI u chorych z odpowiedzią PsARC

Opcja terapeutyczna	Średnia (SD)	Mediana (95% CI)
PLC		
APR 30 mg BID		
ADA 40 mg		
ETA 25 mg, 2x/tydz.		
INF 5 mg/kg		

W grupie chorych, u których nie stwierdzono wystąpienia odpowiedzi PaARC najlepsze wyniki w stosunku do poprawy jakości życia w skali HAQ-DI odnotowano również u chorych poddanych terapii infliksymabem oraz etanerceptem.

Tabela 20. Całkowita zmiana wyniku w skali HAQ-DI u chorych bez odpowiedzi PsARC

Opcja terapeutyczna	Średnia (SD)	Mediana (95% CI)
PLC		

Opcja terapeutyczna	Średnia (SD)	Mediana (95% CI)
APR 30 mg BID		
ADA 40 mg		
ETA 25 mg, 2x/tydz.		
INF 5 mg/kg		

Najwyższą skutecznością w odniesieniu do prawdopodobieństwa wystąpienia ACR20 względem placebo charakteryzują się infliksymab w dawce 5 mg/kg oraz golimumab w dawce 50 mg.

Tabela 21. Całkowite prawdopodobieństwo wystąpienia odpowiedzi ACR20

Opcja terapeutyczna	Średnia (SD)	Mediana (95% CI)
PLC		
APR 30 mg BID		
GOL 100 mg		
ADA 40 mg		
ETA 25 mg, 2x/tydz.		
GOL 50 mg		
INF 5 mg/kg		

Prawdopodobieństwo wystąpienia odpowiedzi ACR50 było najwyższe u chorych leczonych infliksymabem w dawce 5 mg/kg oraz golimumabem w dawce 50 mg.

Tabela 22. Całkowite prawdopodobieństwo wystąpienia odpowiedzi ACR50

Opcja terapeutyczna	Średnia (SD)	Mediana (95% CI)
PLC		
APR 30 mg BID		
ADA 40 mg		
GOL 100 mg		
ETA 25 mg, 2x/tydz.		
GOL 50 mg		
INF 5 mg/kg		

Dane dotyczące prawdopodobieństwa wystąpienia odpowiedzi ACR70 wskazują, że najwyższą skutecznością względem placebo charakteryzują się infliksymab w dawce 5 mg/kg, golimumab w dawce 50 mg oraz etanercept w dawce 25 mg (stosowany 2x na tydzień).

Tabela 23. Całkowite prawdopodobieństwo wystąpienia odpowiedzi ACR70

Opcja terapeutyczna	Średnia (SD)	Mediana (95% CI)
PLC		
APR 30 mg BID		
ADA 40 mg		
GOL 100 mg		
ETA 25 mg, 2x/tydz.		
GOL 50 mg		
INF 5 mg/kg		

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Ocena bezpieczeństwa apremilastu względem placebo

Zgodnie z wynikiem metaanalizy badań PALACE 1 i PALACE 3 zdarzenia niepożądane ogółem oraz zdarzenia niepożądane ogółem (bez ciężkich) w czasie 24 tygodni występowały istotnie statystycznie częściej u chorych w grupie APR w dawce 30 mg +/- LMPCh niż w grupie PLC +/- LMPCh. Istotnych statystycznie różnic między grupami nie wykazano natomiast dla częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem. Natomiast zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu ogółem występowały w badaniu PALACE 1 nieznacznie częściej w grupie APR w dawce 30 mg +/- LMPCh niż w grupie PLC +/- LMPCh (różnica między grupami nie była istotna statystycznie). Obserwowane zdarzenia niepożądane charakteryzowały się nasileniem od łagodnego do umiarkowanego i w większości nie prowadziły do zakończenia udziału w badaniu. W czasie 52 tygodni u chorych w grupie APR w dawce 30 mg +/- LMPCh zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u około 68% chorych w badaniu PALACE 3 i około 71% chorych w badaniu PALACE 1. Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły w badaniach PALACE 1-3 u od około 4 do 8% chorych. Zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu ogółem w badaniu PALACE 1 wystąpiły zaś u 6% chorych. W czasie 24 tygodni dla poszczególnych kategorii ciężkich zdarzeń niepożądanych nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami. W przypadku zdarzeń niepożądanych w grupie APR w dawce 30 mg +/- LMPCh w czasie 24 tygodni leczenia istotnie statystycznie częściej niż w grupie kontrolnej występowały infekcje górnych dróg oddechowych, ból głowy, biegunka, nudności, wymioty oraz wzrost stężenia kreatyniny powyżej GGN.

Ocena bezpieczeństwa apremilastu względem leków biologicznych

Wyniki NMA wskazują, że najmniejsze prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem odnotowano kolejno w przypadku ADA oraz ETA.

Tabela 24. Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem (model FE)

Opcja terapeutyczna	Średnia (SD)	Mediana (95% CI)
PLC		
APR 30 mg BID		
ADA 40 mg		
ETA 25 mg, 2x/tydz.		
INF 5 mg/kg		

Wyniki NMA wskazują, że najmniejsze prawdopodobieństwo wystąpienia biegunki odnotowano w przypadku ADA w dawce 40 mg.

Tabela 25. Prawdopodobieństwo wystąpienia biegunki (model FE)

Opcja terapeutyczna	Średnia (SD)	Mediana (95% CI)
PLC	[REDACTED]	[REDACTED]
APR 30 mg BID	[REDACTED]	[REDACTED]
ADA 40 mg	[REDACTED]	[REDACTED]

Wyniki NMA wskazują, że najmniejsze prawdopodobieństwo wystąpienia bólu głowy odnotowano w przypadku ADA.

Tabela 26. Prawdopodobieństwo wystąpienia bólu głowy (model FE)

Opcja terapeutyczna	Średnia (SD)	Mediana (95% CI)
PLC	[REDACTED]	[REDACTED]
APR 30 mg BID	[REDACTED]	[REDACTED]
ADA 40 mg	[REDACTED]	[REDACTED]
ETA 25 mg, 2x/tydz.	[REDACTED]	[REDACTED]

Wyniki NMA wskazują, że najmniejsze prawdopodobieństwo wystąpienia zakażenia górnych dróg oddechowych odnotowano w przypadku ADA stosowanego w dawce 30 mg BID.

Tabela 27. Prawdopodobieństwo wystąpienia zakażenia górnych dróg oddechowych (model FE)

Opcja terapeutyczna	Średnia (SD)	Mediana (95% CI)
PLC	[REDACTED]	[REDACTED]
APR 30 mg BID	[REDACTED]	[REDACTED]
ADA 40 mg	[REDACTED]	[REDACTED]
ETA 25 mg, 2x/tydz.	[REDACTED]	[REDACTED]

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

W analizie wnioskodawcy zaprezentowano dodatkowe dane dotyczące stosowania produktu leczniczego Otezla uzyskane z okresowego raportu oceny bezpieczeństwa (PSUR). Dane te dotyczyły zaburzeń występujących podczas stosowania analizowanego leku łącznie u chorych na łuszczycę i ŁZS.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

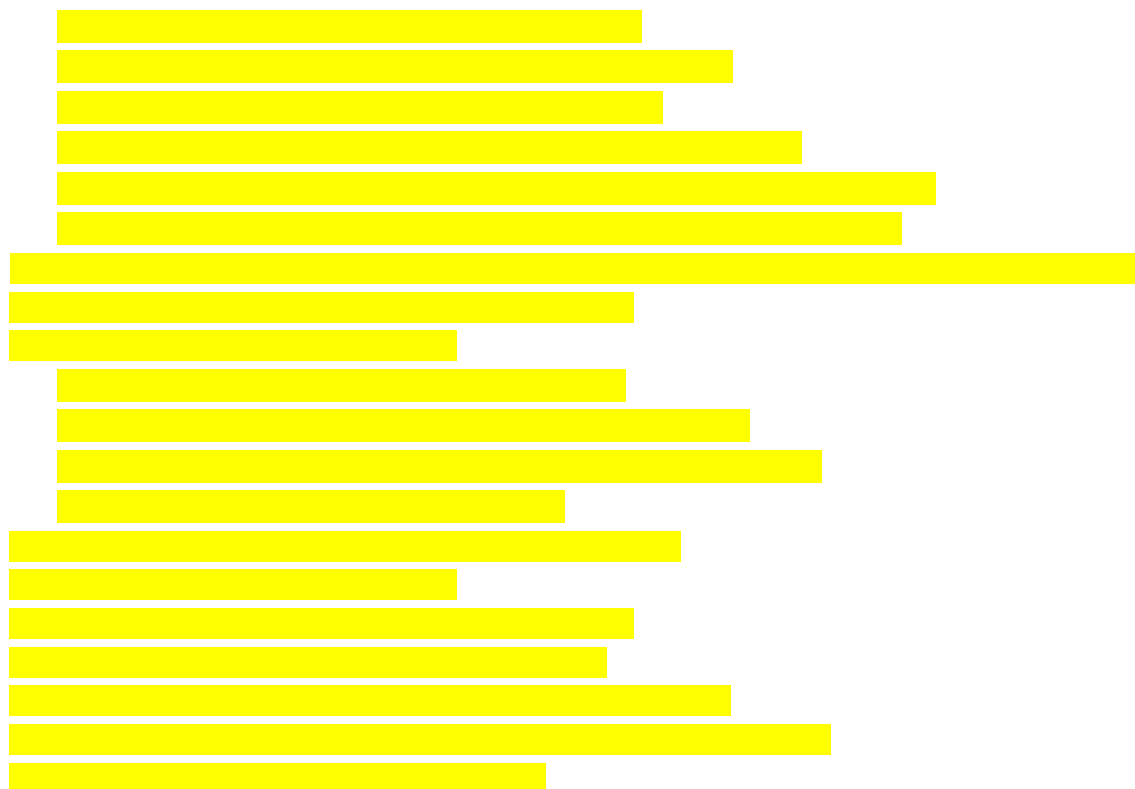
[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]



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

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa została wykonana na podstawie następujących dokumentów:

- Charakterystyka Produktu Leczniczego Otezla;
- FDA 2015;
- dane z Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (ADRReports).

Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL

Specjalne ostrzeżenie i środki ostrożności

Chorzy z rzadkim dziedzicznym zespołem nietolerancji galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy i galaktozy nie powinni stosować apremilastu. U chorych z ciężkim zaburzeniem czynności nerek dawka apremilastu powinna zostać zmniejszona do 30 mg raz na dobę. W przypadku chorych, u których na początku leczenia występuje niedowaga należy regularnie monitorować masę ciała. W przypadku niewyjaśnionego i istotnego klinicznie spadku masy ciała chorzy powinni zostać zbadani przez lekarza i należy rozważyć przerwanie leczenia.

Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych

W tabeli poniżej przedstawiono bardzo częste ($\geq 1/10$), częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt częste ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$) oraz rzadkie ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) objawy niepożądane zidentyfikowane w badaniach klinicznych III fazy dla apremilastu.

W III fazie badań klinicznych dla apremilastu najczęściej zgłaszano zaburzenia czynności układu pokarmowego, włączając w to biegunkę (15,7%) oraz nudności (13,9%). Objawy te miały w większości nasilenie łagodne do umiarkowanego. U 0,3% chorych biegunki oraz 0,3% nudności miały ciężki przebieg. Opisane objawy niepożądane występowały w czasie pierwszych 2 tygodni leczenia i zazwyczaj ustępowały w ciągu 4 tygodni. Do innych najczęściej występujących objawów niepożądanych można zaliczyć zakażenia górnych dróg oddechowych (8,4%), ból głowy (7,9%) oraz napięciowy ból głowy (7,2%). Ogólnie, większość objawów niepożądanych miało łagodny lub umiarkowany charakter. Objawy niepożądane, które najczęściej prowadziły do przerwania leczenia podczas pierwszych 16 tygodni leczenia to biegunka (1,7%) oraz nudności (1,5%). Częstość występowania ciężkich objawów niepożądanych była niska i nie dotyczyła w szczególności sposobu żadnego konkretnego układu lub narządu.

	Interwencja	
	Objawy niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie oskrzeli Zakażenia górnych dróg oddechowych Zapalenia w obrębie nosogardzieli*	Często
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość	Niezbyt często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszony apetyt	Często
Zaburzenia psychiczne	Bezsenna	Często
Zaburzenia układu nerwowego	Migrena* Napięciowy ból głowy * Ból głowy*	Często
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel	Często
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka* Nudności*	Bardzo często
	Wymioty* Niestrawność Przyspieszone ruchy robaczkowe jelit Ból w górnej części brzucha* Refluks żołądkowo-przełykowy	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka	Niezbyt często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból pleców *	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie	Często
Badania diagnostyczne	Obniżona masa ciała	Niezbyt często

*przynajmniej jeden z tych objawów był zgłaszany, jako ciężki

Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumencie opublikowanym na stronie FDA

W dokumencie wydanym przez FDA w 2015 roku wskazano na ryzyko wystąpienia depresji, zmniejszenia masy ciała oraz interakcji z innymi lekami metabolizowanymi przy udziale cytochromu P450 u chorych stosujących produkt leczniczy Otezla. W badaniach klinicznych oceniających APR u chorych na ŁZS, do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych (≥ 5%) należały: biegunka, nudności i ból głowy.

Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports

W bazie ADRReports odnotowano liczby przypadków zdarzeń niepożądanych u dorosłych chorych leczonych apremilastem. Dane te zbierano do stycznia 2016 roku.

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	145 (ponadto podano, że odnotowano 6 przypadków w nieokreślonej grupie wiekowej)
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	40 (ponadto podano, że odnotowano 5 przypadków w nieokreślonej grupie wiekowej)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	18 (ponadto podano, że odnotowano 1 przypadek w nieokreślonej grupie wiekowej)
Zaburzenia układu immunologicznego	72 (ponadto podano, że odnotowano 2 przypadki w nieokreślonej grupie wiekowej)

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zaburzenia endokrynologiczne	6
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	70 (ponadto podano, że odnotowano 1 przypadek w nieokreślonej grupie wiekowej)
Zaburzenia psychiczne	184 (ponadto podano, że odnotowano 11 przypadków w nieokreślonej grupie wiekowej)
Zaburzenia układu nerwowego	283 (ponadto podano, że odnotowano 9 przypadków w nieokreślonej grupie wiekowej)
Zaburzenia w obrębie oka	29
Zaburzenia ucha i błędnika	13
Zaburzenia serca	71 (ponadto podano, że odnotowano 3 przypadki w nieokreślonej grupie wiekowej)
Zaburzenia naczyniowe	33 (ponadto podano, że odnotowano 4 przypadki w nieokreślonej grupie wiekowej)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	79 (ponadto podano, że odnotowano 5 przypadków w nieokreślonej grupie wiekowej)
Zaburzenia żołądka i jelit	463 (ponadto podano, że odnotowano 18 przypadków w nieokreślonej grupie wiekowej)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	20
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	163 (ponadto podano, że odnotowano 9 przypadków w nieokreślonej grupie wiekowej)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	146 (ponadto podano, że odnotowano 3 przypadki w nieokreślonej grupie wiekowej)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	33 (ponadto podano, że odnotowano 3 przypadki w nieokreślonej grupie wiekowej)
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	2
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	15 (ponadto podano, że odnotowano 1 przypadek w nieokreślonej grupie wiekowej)
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	1
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	206 (ponadto podano, że odnotowano 7 przypadków w nieokreślonej grupie wiekowej)
Badania diagnostyczne	127 (ponadto podano, że odnotowano 3 przypadki w nieokreślonej grupie wiekowej)
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	55 (ponadto podano, że odnotowano 4 przypadki w nieokreślonej grupie wiekowej)
Uwarunkowania społeczne	7 (ponadto podano, że odnotowano 1 przypadek w nieokreślonej grupie wiekowej)
Procedury medyczne i chirurgiczne	2

4.3. Komentarz Agencji

Populacja uwzględniona w badaniach włączonych do analizy klinicznej wnioskodawcy (PALACE 1-3) nie odpowiada populacji wnioskowanej. W badaniach włączonych do analizy uczestniczyli dorośli chorzy na aktywną postać ŁZS, u których zastosowano uprzednio standardową terapię LMPCh (pacjenci mogli być uprzednio leczeni ≥ 1 LMPCh) i/lub leczenie biologiczne (na przykład w badaniu PALACE1 41 (24,4%) pacjentów stosowało uprzednio leczenie biologiczne). Ponadto w badaniu uczestniczyli również pacjenci nieleczeni LMPCh oraz nieleczeni lekami biologicznymi. **Tym samym brak dowodów naukowych, pozwalających na ocenę skuteczności apremilastu w populacji wnioskowanej**, tj.: „Aktywne łuszczycowe zapalenie stawów u dorosłych pacjentów, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie co najmniej dwoma lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (LMPCH) i u których dalsze leczenie wyłącznie LMPCH nie jest rozważane, uprzednio nieleczeni lekami biologicznymi.”

Dodatkowo patrz ograniczenia zawarte w rozdz. 3.6. „Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę”, 4.1.1. „Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia”, 4.1.3.2. „Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy” i 4.1.4. „Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy”.

Skuteczność apremilastu względem leków biologicznych (Wyniki NMA)

Najwyższą skutecznością w odniesieniu do prawdopodobieństwa wystąpienia ACR20/50 względem placebo charakteryzują się infliksymab w dawce 5 mg/kg oraz golimumab w dawce 50 mg. Dane dotyczące prawdopodobieństwa wystąpienia odpowiedzi ACR70 wskazują, że najwyższą skutecznością względem placebo charakteryzują się infliksymab w dawce 5 mg/kg, golimumab w dawce 50 mg oraz etanercept w dawce 25 mg (stosowany 2x na tydzień). Najwyższe prawdopodobieństwo wystąpienia odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami PsARC odnotowano u chorych leczonych golimumabem w dawce 50 mg oraz infliksymabem w dawce 5 mg/kg. Najwyższą skutecznością w odniesieniu do wystąpienia odpowiedzi PASI-50 charakteryzuje się infliksymab stosowany w dawce 5 mg/kg oraz golimumab w dawce 100 mg. Najwyższe prawdopodobieństwo wystąpienia odpowiedzi PASI-75 odnotowano dla infliksymabu (5mg/kg) oraz golimumabu (100 mg). Infliksymab stosowany w dawce 5 mg/kg oraz golimumab stosowany w dawce 100 mg okazały się najbardziej skuteczne spośród analizowanych leków w odniesieniu do prawdopodobieństwa wystąpienia odpowiedzi PASI-90. Największą poprawę w zakresie oceny jakości życia na podstawie skali HAQ-DI odnotowano dla infliksymabu oraz etanerceptu. W grupie chorych, u których stwierdzono wystąpienie odpowiedzi PaARC najlepsze wyniki w stosunku do poprawy jakości życia w skali HAQ-DI odnotowano u chorych poddanych terapii infliksymabem oraz etanerceptem. W grupie chorych, u których nie stwierdzono wystąpienia odpowiedzi PaARC najlepsze wyniki w stosunku do poprawy jakości życia w skali HAQ-DI odnotowano również u chorych poddanych terapii infliksymabem oraz etanerceptem.

Bezpieczeństwo apremilastu względem leków biologicznych (Wyniki NMA)

Wyniki NMA wskazują, że najmniejsze prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem odnotowano kolejno w przypadku ADA oraz ETA. Najmniejsze prawdopodobieństwo wystąpienia biegunki, bólu głowy i zakażenia górnych dróg oddechowych odnotowano w przypadku ADA.

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

„Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce apremilastu (Otezla®) w leczeniu dorosłych chorych na aktywne łuszczycowe zapalenie stawów, finansowanego w Wykazie leków refundowanych w kategorii dostępności refundacyjnej lek dostępny w aptece na receptę”.

Porównywane interwencje

Porównano ze sobą dwie sekwencje leczenia, jedna zawierająca apremilast druga bez apremilastu:

1. leki biologiczne (ADA → ETN) → BSC;
2. apremilast → leki biologiczne (ADA → ETN) → BSC;

Technika analityczna

Ze względu na twierdzenie wnioskodawcy o wykazaniu istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego a komparatorami oraz możliwość wyrażenia wyników zdrowotnych porównywanych terapii w latach życia skorygowanych o jakość (QALY) przeprowadzono analizę kosztów-żyteczności (CUA, ang. cost-utility analysis).

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent).

Horyzont czasowy analizy

Model wykonano w 40-letnim horyzoncie czasowym (520 cykli 28 dniowych). W związku z tym, iż średni wiek chorego z aktywnym łuszczycowym zapaleniem stawów oszacowany na podstawie zagregowanej grupy chorych włączonych do badań PALACE 1 – 3 wynosi 50,3 lat, horyzont czasowy można przyjąć za dożywotni. W modelu wnioskodawcy po okresie 40 lat 89,49% pacjentów przechodzi do stanu „zgon”. Wnioskodawca argumentował przyjęcie horyzontu dożywotniego tym, że wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego.

Koszty

Analizowano koszty bezpośrednie:

- koszty leków podawanych w pierwszej i w kolejnych liniach leczenia (apremilast oraz leki podawane w ramach programu lekowego ŁZS: infliksymab, adalimumab, etanercept, golimumab);
- koszty przepisania i podania leku;
- koszt kwalifikacji chorego do programu lekowego ŁZS;
- koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia;
- koszt leczenia objawowego (BSC) po zakończeniu aktywnego leczenia.

Cenę leków biologicznych (infliksymab, adalimumab, etanercept, golimumab) zaczerpnięto z Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych z dnia 25 kwietnia 2016 r., natomiast cenę apremilastu z i bez RSS otrzymano od wnioskodawcy.

Koszt BSC w analizie został określony na podstawie opinii eksperta klinicznego. Przyjęto, iż chory będzie stosował metotreksat lub sulfasalazynę (obie substancje z 50% udziałem w leczeniu), będzie także stosował doustne leki steroidowe w standardowych dawkach.

Model

Analizę wykonano w oparciu o model decyzyjny Markowa, w arkuszu kalkulacyjnym MsExcel. Symulacje przeprowadzane są w 40-letnim horyzoncie czasowym. W modelu przyjęto cykl 28-dniowy bez zastosowania korekty połowy cyklu.

Zgodnie z założeniem modelu, analizowane są dwie ścieżki postępowania terapeutycznego u pacjentów z aktywnym łuszczycowym zapaleniem stawów, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie co najmniej dwoma lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (LMPCh). Pierwsza ścieżka rozpoczyna się od terapii apremilastem następnie dwoma lekami biologicznymi (scenariusz podstawowy zakłada zastosowanie: ADA, ETN) i kończy BSC, natomiast druga zakłada terapię tylko lekami biologicznymi (ADA, ETN) i BSC.

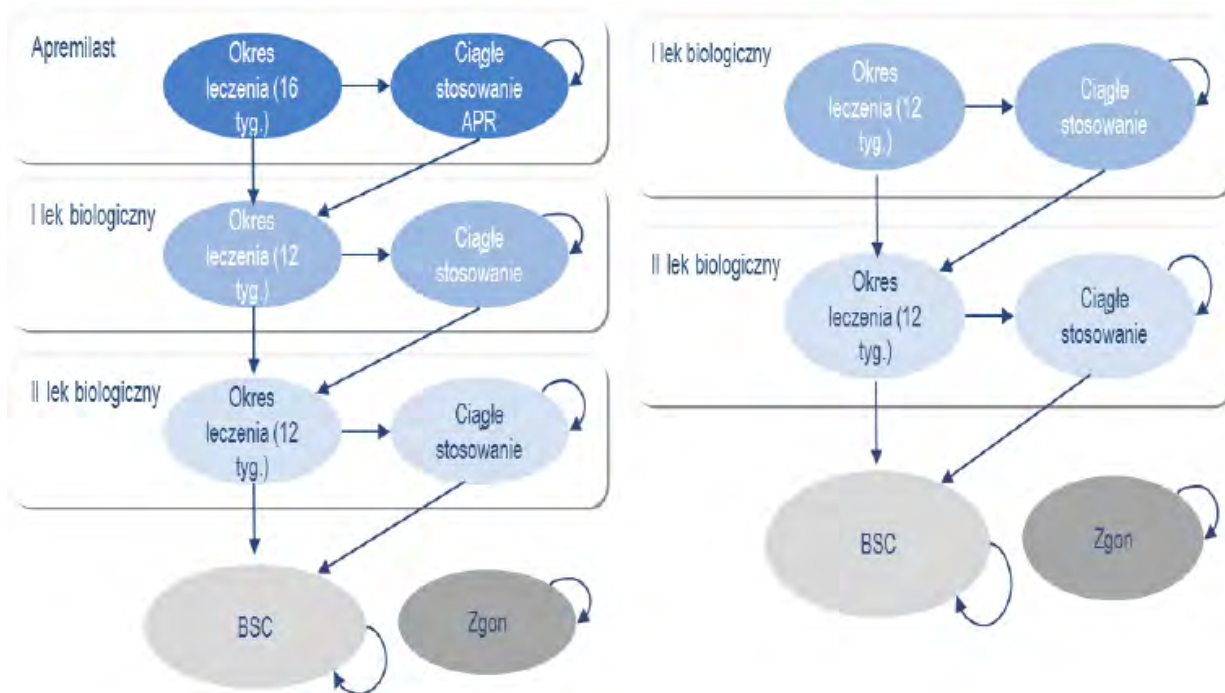
Pacjenci, którzy odpowiedzieli na leczenie apremilastem po 16 tygodniach (uzyskanie odpowiedzi PsARC) kontynuują leczenie apremilastem do momentu stwierdzenia nieskuteczności leczenia lub wystąpienia działań niepożądanych w przeciwnym razie pacjenci przechodzą do kolejnej linii leczenia (leczenie biologiczne). Analogiczna sytuacja występuje w przypadku leczenia biologicznego, jeśli pacjenci odpowiedzą na to leczenie, przyjmują je do momentu stwierdzenia nieskuteczności lub wystąpienia działań niepożądanych. W analizie założono, iż pacjent, który nie odpowiedział na drugi lek biologiczny będzie przyjmował BSC do końca życia.

W modelu wyróżniono następujące stany zdrowotne:

- stan opisujący leczenie apremilastem, który zawiera 2 podstany związane z rodzajem odpowiedzi („okres leczenia 16 tygodni” i „ciągłe stosowanie APR”);
- dwa stany oddzielnie opisujące leczenie dwoma lekami biologicznymi („I lek biologiczny”, „II lek biologiczny”), każdy z dwoma podstanami („okres leczenia 12 tygodni” i „ciągłe stosowanie”);
- BSC;

W analizowanym modelu założono progresywny charakter chorobowy, dopuszczając jedynie przejścia do bardziej zaawansowanego stanu lub pozostanie w aktualnym stanie, bez możliwości regresji stanu klinicznego. Stanem końcowym (pochłaniającym) w modelu jest stan ZGON. Do stanu tego mogą przejść chorzy z każdego stanu. Struktura modelu została przedstawiona na Rysunku 1.

Rysunek 1. Schemat modelu.



Główne założenia modelu:

„W przypadku chorych niepoddawanych leczeniu biologicznemu jakość życia pogarsza się stopniowo aż do osiągnięcia wartości minimalnej mniejszej od 0, co oznacza, że w przypadku długotrwałego braku terapii objawy choroby postrzegane są w populacji generalnej jako tożsame ze śmiercią. W przypadku chorych, którzy rezygnują z leczenia po 5 latach, jakość życia powraca do wartości początkowej.”

„W analizie założono, iż chory, który nie odpowiedział na drugi lek biologiczny będzie przyjmował BSC do końca życia”.

„W analizie podstawowej założono scenariusz (ang. rebound to initial gain), w którym chory otrzymujący BSC uzyskuje wartości jakości życia taką, jak przed rozpoczęciem całej sekwencji leczenia (wartość bazowa), a następnie wartość ta systematycznie spada w zależności od wzrostu wskaźnika HAQ. Tempo wzrostu wskaźnika HAQ (maksymalnie do wartości równej 3) określono na podstawie publikacji Rodgers 2011”.

„Chorzy, dla których jedyną opcją leczenia pozostaje BSC, doświadczają w trakcie jego stosowania progresji choroby mierzonej systematycznym wzrostem wskaźnika HAQ-DI, aż do maksymalnej wartości dla tego wskaźnika równej 3”.

W modelu założono, że wartości te (jakość życia) nie ulegają zmianie u chorych, u których choroba jest kontrolowana (chorym kontynuującym leczenie, które wywołało odpowiedź przypisuje się tę samą, niezmienną wartość jakości życia). Chorzy, którzy w późniejszym okresie zakończą leczenie wskutek braku skuteczności leczenia lub wystąpienia działań niepożądanych przechodzą do następnej opcji leczenia, mając przypisaną wartość jakości życia odpowiednią dla braku odpowiedzi PsARC po początkowym okresie leczenia. Średnie zmiany wskaźników HAQ i PASI są specyficzne dla każdej interwencji.

„Chorzy poddawani leczeniu biologicznemu charakteryzują się wyższą jakością życia z uwagi na redukcję wartości wskaźników HAQ oraz PASI. Autorzy publikacji zakładają, że efekt ten utrzymuje się. W przypadku chorych niepoddawanych leczeniu biologicznemu jakość życia pogarsza się stopniowo aż do osiągnięcia wartości minimalnej mniejszej od 0, co oznacza, że w przypadku długotrwałego braku terapii objawy choroby postrzegane są w populacji generalnej jako tożsame ze śmiercią. W przypadku chorych, którzy rezygnują z leczenia po 5 latach, jakość życia powraca do wartości początkowej”.

„Wartości współczynników PASI zostały oszacowane na podstawie wyników metaanalizy sieciowej prezentującej wyniki odpowiedzi PASI-50, PASI-75 i PASI-90 dla każdej z rozpatrywanych technologii medycznych oraz na podstawie bazowej wartości PASI (8,02)”

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Użyteczności stanów zdrowia

Użyteczność stanów zdrowia określono na podstawie raportu HTA Rodgers 2011 oceniającego zastosowanie etanerceptu, infliksymabu oraz adalimumabu w leczeniu łuszczykowego zapalenia stawów.

Zmianę jakości życia pacjentów włączonych do modelu powiązano z zmianą wyniku HAQ i PASI w trakcie leczenia biologicznego i apremilastem. Zależność tę otrzymano poprzez zastosowanie modelu regresji liniowej przedstawionego w raporcie Rodgers 2011 oraz wykorzystując wyniki analizy sieciowej (dla parametrów PASI i HAQ) przeprowadzonej w analizie klinicznej wnioskodawcy.

Średnie wartości użyteczności przypisane do poszczególnych stanów w modelu Markowa zostały oszacowane poprzez łączną ocenę odpowiedzi PASI oraz współczynnika HAQ-DI u pacjentów z odpowiedzią PsARC i bez odpowiedzi PsARC.

Skuteczność kliniczna

Prawdopodobieństwa odpowiedzi na leczenie PsARC dla APR i leków biologicznych zostały oszacowane na podstawie przeprowadzonej w ramach analizy klinicznej metaanalizy sieciowej. Metaanalizę sieciową przeprowadzono w oparciu o następujące badania:

Dla porównania APR vs PLC włączono 3 badania: badania PALACE 1-3;

- dla porównania ADA vs PLC włączono 2 badania: badanie ADEPT oraz badanie Genovese 2007;
- dla porównania ETN vs PLC włączono 2 badania: badanie Mease 2000 oraz badanie Mease 2004;

- dla porównania INF vs PLC włączono 2 badania: badanie IMPACT oraz badanie IMPACT 2;
- dla porównania GOL vs PLC włączono 1 badanie badanie GO-REVEAL.

Dodatkowo wykorzystano dane z publikacji Rodgers 2011, w której przedstawiono dane dla badań włączonych do metaanalizy sieciowej, dotyczące zmiany wyniku HAQ-DI w zależności od odpowiedzi PsARC w populacji docelowej.

Pierwszy okres terapii biologicznej i terapii APR trwa odpowiednio 12 i 16 tygodni. Po pierwszym zastosowaniu terapii biologicznej oraz terapii APR, prawdopodobieństwo kontynuacji leczenia powiązane jest z prawdopodobieństwem uzyskania po tym czasie odpowiedzi PsARC, oszacowanym w ramach analizy sieciowej wnioskodawcy. Natomiast wpływ leczenia na rozwój zmian skórnych oceniany uzyskaniem odpowiedzi bądź brakiem odpowiedzi PASI 75, został uwzględniony w ocenie jakości życia.

Na podstawie publikacji Rodgers 2011 przyjęto, iż odpowiedzi na leczenie łuszczycy i łuszczycowego zapalenia stawów są ze sobą skorelowane, współczynnik korelacji pomiędzy prawdopodobieństwem odpowiedzi PsARC a prawdopodobieństwem odpowiedzi PASI-75 wynosi 0,436. Zarówno pacjent, który uzyskał odpowiedź PsARC po początkowym okresie terapii jak i pacjent, który takiej odpowiedzi nie uzyskał jest przypisywany do dwóch wykluczających się stanów: „odpowiedź PASI-75” oraz „brak odpowiedzi PASI-75”. Możliwość kontynuacji leczenia została powiązana z odpowiedzią PsARC i opisana kolejnymi czterema wykluczającymi się stanami. Tabela. pokazuje wszystkie stany w początkowym okresie leczenia jak i przy kontynuacji leczenia.

Tabela. Kryteria odpowiedzi na leczenie.

Początkowy okres leczenia		Okres kontynuacji	
16 tygodni (APR) lub 12 tygodni (ADA, INF, ETA, GOL)	Odpowiedź PsARC	Odpowiedź PASI-75	Odpowiedź PsARC oraz odpowiedź PASI-75 -> kontynuacja leczenia
		Brak odpowiedzi PASI-75	Jedynie odpowiedź PsARC -> kontynuacja leczenia
	Brak odpowiedzi PsARC	Odpowiedź PASI-75	Jedynie odpowiedź PASI-75 -> dyskontynuacja leczenia
		Brak odpowiedzi PASI-75	Brak odpowiedzi -> dyskontynuacja leczenia

Prawdopodobieństwo dyskontynuacji leczenia

Prawdopodobieństwo dyskontynuacji leczenia jest stałe w czasie i jednakowe wszystkich rozpatrywanych opcji leczenia (APR, ADA, ETN, INF, GOL), wynosi 16,5% w skali roku.

Według wnioskodawcy: „model zatem nie uwzględnia różnic w występowaniu działań niepożądanych związanych z leczeniem apremilastem, lekami biologicznymi lub BSC w związku z brakiem możliwości porównania profili bezpieczeństwa wspomnianych terapii na podstawie badań włączonych do NMA”.

Prawdopodobieństwo zgonu

Prawdopodobieństwo zgonu zostało oszacowane na podstawie tablicy trwania życia publikowanej przez Główny Urząd Statystyczny (GUS) oraz przy założeniu stałego w czasie współczynnika umieralności związanej z łuszczycowym zapaleniem stawów.

Dyskontowanie

W analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.

Tabela poniżej przedstawia kluczowe parametry i ich wartości wraz ze źródłem/ uzasadnieniem przyjęte w modelu wnioskodawcy.

Tabela 28. Podsumowanie kluczowych parametrów modelu wnioskodawcy

Parametr	Wartość					Źródło
Charakterystyka pacjentów						
Średni wiek pacjenta wchodzącego do modelu	50,3					Dane zbiorcze z badań PLACE 1-3
Średnia waga chorego	85,65					
Początkowa wartość HAQ-DI	1,178					
Początkowa wartość PASI	8,020					
Okres leczenia po którym następuje pierwsza ocena odpowiedzi APR, INF, ADA, ETN, GOL [tygodnie]	16, 12, 12, 12, 12					Założenie własne wnioskodawcy
Użyteczność						
Początkowa wartość użyteczności	0,514					Użyteczność=0.897 – 0.298 * HAQ – 0.004 * PASI, wzór opisany w publikacji Rodgera 2011, wzór opisuje zależność jakości życia od wskaźnika zaawansowania choroby PASI oraz wskaźnika HAQ
Wartości jakości życia dla poszczególnych grup chorych wykorzystane w modelu		Odp. PsARC, odp. PASI-75	Odp. PsARC, brak odp. PASI-75	Brak odp. PsARC, odp. PASI-75	Brak odp. PsARC, brak odp. PASI-75	Analiza kliniczna - wyniki analizy sieciowej
	ADA	0.67	0.65	0.58	0.56	
	ETN	0.73	0.70	0.60	0.57	
	INF	0.74	0.72	0.60	0.58	
	GOL	0,71	0,69	0,59	0,57	
	APR	0.64	0.62	0.56	0.54	
Progresja choroby u pacjentów stosujących BSC (wzrost wskaźnika HAQ)	0,006 na cykl					Rodgers 2011
Skuteczność						
Prawdopodobieństwo dyskontynuacji leczenia (roczne) dla leków biologicznych i APR	16,5%					Wnioskodawca założył ten sam poziom dyskontynuacji u pacjentów leczonych APR i lekami biologicznymi, wartość dyskontynuacji dla leków biologicznych zaczerpnięto z publikacji Rodgers 2011
Prawdopodobieństwo zgonu	Zależna od wieku wartość ryzyka, dodatkowo uwzględniono zwiększoną umieralność z powodu łuszczycowego zapalenia stawów przyjęto, że standardowy współczynnik umieralności dla łuszczycowego zapalenia stawów wynosi SMR=1,36					Tablice trwania życia w 2013 i publikacja Ali Y et al. 2007
Prawdopodobieństwo odpowiedzi PsARC dla terapii uwzględnionych w modelu	Leczenie	Okres leczenia	P-stwo uzyskania odpowiedzi PsARC po okresie leczenia			metaanaliza wnioskodawcy
	ADA	16	■			
	ETN	12	■			
	INF	12	■			
	GOL	12	■			
	APR	12	■			
Prawdopodobieństwo odpowiedzi PASI dla terapii uwzględnionych w modelu		Okres leczenia*	P-stwo uzyskania odpowiedzi PASI-50 po okresie leczenia	P-stwo uzyskania odpowiedzi PASI-75 po okresie leczenia	P-stwo uzyskania odpowiedzi PASI-90 po okresie leczenia	■ ■ ■
	ADA	16	■	■	■	

Parametr	Wartość				Źródło
	ETN	12			
	INF	12			
	GOL	12			
	APR	12			
Koszty					
Koszt 28 dniowej terapii lekami z perspektywy płatnika publicznego w 1, 2, 3, 4 i kolejnym cyklu z perspektywy NFZ [pln]					
APR (z RSS)	1 cykl	2 cykl	3 cykl	4 i kolejne cykle	cenę apremilastu z i bez RSS otrzymano od wnioskodawcy Uwzględniono schemat dostosowania dawki apremilastu w pierwszych 6 dniach przyjmowania leku zgodnie z ChPL Otezla
APR (bez RSS)					
INF	15 082,20	7 541,10	0,00	3 770,55	Wycenę substancji oszacowano w oparciu o Obwieszczenie MZ w sprawie wykazu leków refundowanych z dnia 25 kwietnia 2016 r., Zużycie zasobów oszacowano na podstawie zapisów programu lekowego Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L 40,5, M 07.1, M 07.2, M 07.3) oraz przy założeniu średniej wagi pacjenta na 85,65 kg (średnia ważona z badań klinicznych dla apremilastu)
ADA	4 363,63	4 363,63	4 363,63	4 363,63	
ETN	4 195,80	4 195,80	4 195,80	4 195,80	
GOL	3 881,68	3 881,68	3 881,68	3 583,09	
Koszt BSC perspektywa NFZ/ wspólna	112,69/ 117,27				W oparciu o opinię eksperta założono stosowanie metotreksatu i sulfasalazyny (obie substancje z 50% udziałem w leczeniu)
Koszt podania leków w 1, 2, 3, 4 i kolejnym cyklu z perspektywy NFZ [pln]					
Koszt podania APR	1 cykl	2 cykl	3 cykl	4 i kolejne cykle	Założenie własne wnioskodawcy
	0	0	0	0	
Koszt podania INF, ADA, ETN, GOL	936,00	468,00	0,0	234,00	Wnioskodawca założył, że infuzję dożylną INF wykonuje się w ramach hospitalizacji związanej z wykonaniem programu Natomiast podanie podskórne ADA, ETN, GOL odbywa się w ramach przyjęcia pacjenta w trybie ambulatoryjnym związanym z wykonaniem programu
	208,00	208,00	208,00	208,00	
	416,00	416,00	416,00	416,00	
	104,00	104,00	104,00	104,00	
Koszt monitorowania stosowania leków w 1, 2, 3, 4 i kolejnym cyklu z perspektywy NFZ [pln]					
koszt monitorowania w trakcie leczenia biologicznego INF, ADA, ETN, GOL	1 cykl	2 cykl	3 cykl	4 i kolejne cykle	Zużycie zasobów i koszty ustalono w oparciu o Zarządzenie Prezesa NFZ nr 27/2016/DGL i Zarządzenia nr 36/2015/DGL Uwzględniono świadczenia: diagnostykę w programie leczenia łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym oraz kwalifikacja (ryczałt roczny 748 pln) i weryfikacja leczenia biologicznego w chorobach reumatycznych (ryczałt roczny 325 pln)
	382,40	57,40	57,40	57,40	
Koszt monitorowania w trakcie leczenia APR	1 cykl	2 cykl	3 cykl	4 i kolejne cykle	Zużycie zasobów w oparciu o opinię eksperta, wycena świadczeń w oparciu o Zarządzenie Nr 109/2015/BP
	252,00	252,00	252,00	38,77	

Główne ograniczenia wg wnioskodawcy:

- „Z uwagi na brak porównań bezpośrednich apremilastu z lekami biologicznymi, prawdopodobieństwa odpowiedzi PsARC, PASI oraz zmiana wskaźnika HAQ w stosunku do wartości bazowej uwzględnione w modelu dla każdej z rozpatrywanych interwencji zostały oszacowane poprzez skonstruowanie metaanalizy sieciowej. Ocena skuteczności klinicznej dla apremilastu względem placebo została określona na podstawie łącznej populacji chorych nie stosujących wcześniej leczenia biologicznego ze wszystkich trzech prób klinicznych (tj. badań *PALACE 1-3*).
- Prawdopodobieństwo dyskontynuacji leczenia w przypadku uzyskania odpowiedzi PsARC po początkowym okresie leczenia dla leków biologicznych zostało zaczerpnięte z metaanalizy opisanej w publikacji *Rodgers 2011* porównującej ze sobą adalimumab, etanercept i infliksymab. Z powodu braku statystycznych różnic pomiędzy wszystkimi rozpatrywanymi lekami biologicznymi w ryzyku zakończenia leczenia założono jednakowy odsetek wynoszący 16,5% rocznie. Taki sam odsetek założono dla terapii z wykorzystaniem apremilastu i golimumabu. Stałość w czasie założono z uwagi na brak doniesień dokonujących oceny skuteczności leczenia dla leków biologicznych i apremilastu w długim okresie. Porównywalne profile bezpieczeństwa również uzasadniają zrównanie tych prawdopodobieństw dla leków biologicznych i apremilastu. W ramach dyskontynuacji leczenia wkomponowana jest niejako możliwość zakończenia leczenia w programie lekowym z uwagi na utrzymującą się przez 6 miesięcy małą aktywność choroby, jednak odsetek nie został zmieniony dla leków biologicznych z uwagi na brak informacji dotyczących skali zaprzestania leczenia z tej przyczyny.
- Ścieżkę leczenia w scenariuszu bazowym analizy ustalono na podstawie programu lekowego, w którym określono możliwość leczenia sekwencyjnego, czyli zastosowania kolejnego inhibitora TNF-alfa w przypadku nieskuteczności lub braku tolerancji na pierwszy (maksymalnie w ramach programu można zastosować 2 inhibitory TNF-alfa). Zgodnie z raportem przygotowanym przez Polskie Towarzystwo Reumatologiczne najczęstszym lekiem biologicznym pierwszego wyboru jest adalimumab, z kolei najczęściej jako drugi lek biologiczny po niepowodzeniu pierwszego stosuje się etanercept.
- **Jednym z ograniczeń niniejszej analizy jest wykorzystanie wyników skuteczności dla krótkich początkowych okresów leczenia (do 16 tygodni), a następnie ekstrapolacja tych wyników na okres kontynuacji leczenia. Tak krótkie okresy są niewystarczające do oceny radiograficznej w odpowiedzi na leczenie, co powoduje niepewność we wprowadzonym założeniu co do braku progresji choroby rozumianej jako utrzymywanie się wskaźnika HAQ na stałym poziomie u chorych z odpowiedzią PsARC po początkowym okresie leczenia. Założono, iż prawdopodobieństwa odpowiedzi na leczenie (PsARC, PASI-50, PASI-75, PASI-90, zmiana HAQ w stosunku do wartości bazowej) pozostają stałe w czasie bez względu na wiek chorego. Dodatkowo założono, iż owe prawdopodobieństwa w kolejnej linii terapii są identyczne jak we wcześniejszej linii w ramach sekwencji leczenia.**
- Wartości wskaźników HAQ i PASI będące zmiennymi funkcji mapującej użyteczność chorych w skali EQ-5D są zależne od odpowiedzi na leczenie specyficznych do konkretnych interwencji. Wartości w skali HAQ i PASI pozostają niezmiennione dla chorych z odpowiedzią PsARC po początkowym okresie leczenia aż do momentu zakończenia leczenia (dyskontynuacji). Wartość HAQ dla chorych, dla których jedyną opcją leczenia pozostaje BSC powraca do bazowej wartości wskaźnika i w stałym tempie ulega wzrostowi aż do uzyskania wartości maksymalnej równej 3. Dla tych chorych wskaźnik PASI przyjmuje wartość bazową i pozostaje niezmienniony do momentu zgonu chorego. **W modelu nie zaimplementowano wartości prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie wywołanej stosowaniem BSC.**
- Na podstawie publikacji *Rodgers 2011* przyjęto, iż odpowiedzi na leczenie łuszczycy i łuszczycowego zapalenia stawów są ze sobą skorelowane; współczynnik korelacji (ρ) pomiędzy prawdopodobieństwem odpowiedzi PsARC a prawdopodobieństwem odpowiedzi PASI-75 wynosi 0,436.
- **Odpowiedź PsARC jest definiowana jako poprawa co najmniej 2 z 4 kryteriów: aktywność choroby według chorego (mierzona w skali Likerta od 0 do 5, gdzie 0 to minimalna aktywność choroby); aktywność choroby według lekarza (jak wyżej); liczba bolesnych stawów; liczba obrzękniętych stawów; przy czym poprawa rozumiana jest jako zmniejszenie aktywności choroby według chorego lub lekarza o co najmniej jeden punkt w skali oraz spadek o co najmniej 30% liczby bolesnych bądź obrzękniętych stawów. Odpowiedź PsARC występuje tylko wtedy, gdy z co najmniej dwóch kryteriów ulegających poprawie jeden dotyczy stawów.**
- Z kolei kryterium stanowiące adekwatną odpowiedź na leczenie w programie lekowym jest (w przypadku zajęcia stawów obwodowych) zmniejszenie o przynajmniej 30% liczby bolesnych lub obrzękniętych stawów oraz zmniejszenie w skali Likerta o przynajmniej jedną jednostkę aktywności choroby według chorego, jak i lekarza. **Należy uznać, iż kryteria odpowiedzi klinicznej na podstawie**

składowych wskaźnika PsARC są nie w pełni zgodne z oryginalnymi kryteriami dla tego wskaźnika.

- Obowiązujące obecnie w programie lekowym kryteria kwalifikacji, oceny skuteczności i kontynuacji leczenia są w wielu miejscach niezgodne z rekomendacjami towarzystw naukowych, rejestracją leków oraz wytycznymi opublikowanymi przez konsultanta krajowego ds. reumatologii w Polsce w 2013 r. **Najważniejszym odstępstwem od aktualnie obowiązujących rekomendacji opartych na badaniach naukowych jest wymóg zakończenia leczenia w przypadku utrzymywania się przez 6 miesięcy poprawy > 50% każdej z 4 składowych PsARC.** Z uwagi na to, iż raport opiera się na założeniach przyjętych w modelu globalnym, nie uwzględniono tego wymogu w ramach modelowania. W modelu globalnym przyjęto, iż chory będzie stosował lek biologiczny do momentu wykazania nieskuteczności bądź wystąpienia działań niepożądanych. O ile takie podejście wydaje się być jedynym uzasadnionym, o tyle w Polsce jest trudne do zastosowania i należy je określić mianem pewnego ograniczenia modelu ekonomicznego. Program lekowy pozwala na stosowanie leków biologicznych w sposób ograniczony. Po 6 miesiącach z małą aktywnością choroby chory przyjmuje ponownie leki z grupy LMPCh. W przypadku, gdy nie uzyskano odpowiedniego obniżenia aktywności choroby chory w kolejnym etapie leczenia przyjmuje leki określane jako BSC.
- Wpływ działań niepożądanych został w modelu uwzględniony jedynie w sposób pośredni poprzez zwiększenie ryzyka dyskontynuacji leczenia po uprzednim uzyskaniu odpowiedzi na leczenie PsARC. Stąd obniżki jakości życia spowodowane działaniami niepożądanymi oraz koszty nie zostały zaimplementowane do modelu.
- W modelu założono zwiększoną umieralność z powodu łuszczycowego zapalenia stawów na podstawie wartości standardowej współczynnika umieralności (ang. standardised mortality rate, SMR) odszukanej w literaturze naukowej (SMR = 1,36)".

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Wyniki analizy ekonomicznej nie dotyczą populacji wnioskowanej tj.: „aktywne łuszczycowe zapalenie stawów u dorosłych pacjentów, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie co najmniej dwoma lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (LMPCh) i u których dalsze leczenie wyłącznie LMPCh nie jest rozważane, uprzednio nieleczeni lekami biologicznymi.”

Skuteczność kliniczna apremilastu zaimplementowana do modelu ekonomicznego dotyczy populacji znacznie szerszej tzn.: aktywne łuszczycowe zapalenie stawów u dorosłych pacjentów leczonych uprzednio nieskutecznie jednym LMPCh.

Tabela 29. Wyniki analizy podstawowej z perspektywy NFZ – porównanie sekwencji leczenia z APR vs sekwencja leczenia bez APR.

Parametr	sekwencja leczenia z APR	sekwencja leczenia bez APR
Całkowity koszt leczenia z RSS [zł]		365 624,30
Całkowity koszt leczenia bez RSS [zł]	442 118,59	365 624,30
Koszt inkrementalny z RSS [zł]		
Koszt inkrementalny bez RSS [zł]		76 494,28
Efekt [QALY]	7,83	7,26
Efekt inkrementalny [QALY]		0,57
CUR z RSS [zł/QALY]		50 361,5
CUR bez RSS [zł/QALY]	56 464,7	50 361,5
ICUR z RSS [zł/QALY]		
ICUR bez RSS [zł/QALY]		133 253,85

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie sekwencji leczenia z APR w porównaniu do sekwencji leczenia bez APR jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany CUR dla sekwencji leczenia z APR wyniósł

56 464,7 zł/QALY (██████████ zł/QALY z RSS) natomiast dla sekwencji leczenia bez APR wyniósł 50 361,5 zł/QALY.

Oszacowany ICUR dla porównania sekwencji leczenia z APR vs sekwencji leczenia bez APR wyniósł 133 253,85 zł/QALY (██████████ zł/QALY z RSS). Wartość uwzględniająca RSS znajduje się poniżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

Tabela 30. Wyniki analizy podstawowej z perspektywy NFZ i pacjenta - porównanie sekwencji leczenia z APR vs sekwencja leczenia bez APR.

Parametr	Sekwencja leczenia z APR	sekwencja leczenia bez APR
Całkowity koszt leczenia z RSS [zł]	██████████	365 661,52
Całkowity koszt leczenia bez RSS [zł]	442 316,27	365 661,52
Koszt inkrementalny z RSS [zł]	██████████	
Koszt inkrementalny bez RSS [zł]		76 654,75
Efekt [QALY]	7,83	7,26
Efekt inkrementalny [QALY]		0,57
CUR z RSS [zł/QALY]	██████████	50 366,6
CUR bez RSS [zł/QALY]	56 489,9	50 366,6
ICUR z RSS [zł/QALY]	██████████	
ICUR bez RSS [zł/QALY]		133 533,39

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie sekwencji leczenia z APR w porównaniu do sekwencji leczenia bez APR jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany CUR dla sekwencji leczenia z APR wyniósł 56 489,9 zł/QALY (██████████ zł/QALY z RSS) natomiast dla sekwencji leczenia bez APR wyniósł 50 366,6 zł/QALY.

Oszacowany ICUR dla porównania sekwencji leczenia z APR vs sekwencji leczenia bez APR wyniósł 133 533,39 zł/QALY (██████████ zł/QALY z RSS). Wartość uwzględniająca RSS znajduje się poniżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progou², o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy. Dodatkowo wnioskodawca przedstawił wartość CZN oszacowaną w oparciu o art. 13. ust. 3. i 4. Ustawy o refundacji oraz Rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań (§ 5 ust. 6 pkt 3). Powyższe ceny zostały przedstawione w Tabeli 31.

Tabela 31. Wyniki analizy progowej wnioskodawcy z perspektywy NFZ oraz NFZ i pacjenta. W nawiasie przedstawiono w wyniki z RSS.

Parametr	Perspektywa NFZ [zł]	Perspektywa NFZ + pacjent [zł]
progowa CZN za opakowanie APR zawierające 690 mg na podstawie art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy o refundacji	██████████	██████████
progowa CZN za opakowanie APR zawierające 1 680 mg* na podstawie art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy o refundacji	██████████	██████████
CZN za opakowanie APR zawierające 690 mg, przy której CUR dla zastosowania sekwencji leczenia z APR jest równy współczynnikowi CUR dla sekwencji leczenia bez APR (zgodnie z § 5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych)	██████████	██████████
CZN za opakowanie APR zawierające 1 680 mg, przy której CUR dla zastosowania sekwencji leczenia z APR jest równy współczynnikowi CUR dla sekwencji leczenia bez APR (zgodnie z § 5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia w	██████████	██████████

² 125 955 PLN/QALY

sprawie wymagań minimalnych)		
------------------------------	--	--

*Wnioskodawca w pierwszej kolejności oszacował taką cenę progową małego opakowania, aby został osiągnięty próg opłacalności, następnie cena progowa dużego opakowania została dopasowana tak, aby zachować liniowość cen detalicznych obu prezentacji leku.

Oszacowana wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy jest odpowiednio niższa od wnioskowanej ceny zbytu netto w przypadku uwzględnienia RSS oraz wyższa od wnioskowanej ceny zbytu netto w przypadku nieuwzględnienia RSS.

Oszacowana wartość maksymalnej ceny zbytu netto leku, przy której koszt CUR dla zastosowania sekwencji leczenia z APR jest równy współczynnikowi CUR dla sekwencji leczenia bez APR jest niższa od wnioskowanej ceny zbytu netto z i bez uwzględnienia RSS.

Komentarz analityka AOTMiT:

W związku z brakiem randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości APR nad refundowaną terapią biologiczną TNF-alfa i BSC we wnioskowanej populacji, w Tabeli 32 przedstawiono oszacowania ceny maksymalnej w oparciu o zapisy art. 13 ust 3 ustawy o refundacji oraz zaktualizowano oszacowania w oparciu o art. 12 pkt 13 ustawy o refundacji.

Obliczenia wykonano w modelu wnioskodawcy zmodyfikowanym zgodnie z opisem w Rozdziale „5.3.4.Obliczenia własne Agencji”.

Tabela 32. Wyniki analizy progowej wnioskodawcy z perspektywy NFZ.

Parametr	progowa CZN za opakowanie APR zawierające 690 mg [zł]		progowa CZN za opakowanie APR zawierające 1 680 mg [zł]	
	2-letni horyzont analizy	40-letni horyzont analizy	2-letni horyzont analizy	40-letni horyzont analizy
cena zbytu netto produktu leczniczego Otezla, przy której koszt stosowania sekwencji leczenia z APR nie jest wyższy od kosztu stosowania sekwencji leczenia bez APR (w oparciu o zapisy art. 13 ust 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków (...))	■	■	■	■
ceny zbytu netto produktu leczniczego Otezla, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków (...))	■	■	■	■

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono probabilistyczną, wielokierunkową i jednokierunkową analizę wrażliwości dla parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością.

Jednokierunkową analizę wrażliwości przeprowadzono testując następujące parametry analizy: stopa dyskontowa, odpowiedź PASI-50, odpowiedź PASI-75, odpowiedź PASI-90, odpowiedź PsARC, ryzyko dyskontynuacji leczenia (w cyklu) po początkowym okresie leczenia, zmiana w skali HAQ u chorych z odpowiedzią PsARC, zmiana w skali HAQ u chorych z odpowiedzią PsARC, zmiana w skali HAQ u chorych z brakiem odpowiedzi PsARC, koszt BSC (na cykl) (PLN), współczynnik korelacji (rho) pomiędzy odpowiedzią PsARC i PASI-75, zmiana w skali HAQ na cyklu chorych leczonych BSC, ryzyko zgonu z powodu ŁZS (HR) i współczynniki funkcji mapującej użyteczność.

Natomiast w ramach wielokierunkowej analizy wrażliwości testowano następujące scenariusze analizy: skuteczność kliniczna mierzona odpowiedzią ACR20, wyniki skuteczności uzyskane za pomocą modeli RE, zmiana kolejności stosowania leków biologicznych, inne leki biologiczne stosowane w sekwencji, jeden lek biologiczny w sekwencji, obniżona skuteczność drugiego leku biologicznego, obniżona skuteczność pierwszego leku biologicznego, horyzont czasowy, progresja choroby u chorych do BSC, alternatywne funkcje mapujące użyteczność, ryzyko zgonu z powodu ŁZS, ceny leków biologicznych na podstawie komunikatów DGL

Szczegółowy opis scenariuszy analizowanych w ramach wielokierunkowej i jednokierunkowej analizy wrażliwości wraz z zakresem zmienności dla testowanych parametrów opisano w Rozdziale „10.1. Analiza wartości skrajnych” w tabeli 27. „Parametry użyte w analizie wrażliwości wraz z zakresem zmienności i źródłem

danych” oraz w tabeli 32. „Opis dodatkowych scenariuszy uwzględnianych w analizie w analizie ekonomicznej wnioskodawcy”.

Wyniki wielokierunkowej i jednokierunkowej analizy wrażliwości

Tabela 33. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w perspektywie NFZ i wspólnej z uwzględnieniem RSS – parametry, których zmiana powoduje zmianę wniosku dotyczącego opłacalności.

Zmieniony parametr	Zmiana wnioskowania
Perspektywa NFZ i wspólna z RSS	
Horyzont czasowy (skrócenie horyzontu czasowego z 40 lat do 10 lat)	z interwencji opłacalnej na nieopłacalną
Alternatywna funkcja mapująca użyteczność (wariant A - wykorzystano model liniowej regresji wieloczynnikowej zastosowany w pracy Rodgers 2011, dopasowany do zbiorczych danych z badań klinicznych dla APR – PALACE 1-3 A: wzór równania = $0,851 - 0,144 \cdot \text{HAQ} - 0,001 \cdot \text{PASI}$)	z interwencji opłacalnej na nieopłacalną
Zmiana w skali HAQ na cykl u chorych leczonych BSC (dolna granica 95% CI)	z interwencji opłacalnej na nieopłacalną

Parametr, którego zmiana powoduje zmianę wniosku dotyczącego opłacalności, z interwencji opłacalnej ($\text{ICUR} < 3 \times \text{PKB}$ per capita) sekwencja leczenia z APR w porównaniu do sekwencji leczenia bez APR staje się interwencją nieopłacalną ($\text{ICUR} > 3 \times \text{PKB}$ per capita) to:

- Skala HAQ na cykl u chorych leczonych BSC. Zmiana tego parametru z wartości 0,006 na cykl 0,001 (dolna granica 95% CI) powoduje, że pacjenci kończący aktywne leczenie tracą mniej QALY w trakcie leczenia BSC, co wpływa na spadek wielkości różnicy w użyteczność między sekwencją leczenia z APR i bez APR i w konsekwencji wzrostu wartości ICUR o []
- Horyzont czasowy analizy. Skrócenie horyzontu czasowego z 40 lat do 10 lat powoduje dużo większy spadek różnicy w użyteczność niż w kosztach między sekwencją leczenia z APR i bez APR i w konsekwencji prowadzi do wzrostu wartości ICUR o []
- Alternatywna funkcja mapująca użyteczność. Zmiana funkcji mapującej użyteczność powoduje spadek wielkości różnicy w użyteczność między sekwencją leczenia z APR i bez APR i w konsekwencji prowadzi do wzrostu wartości ICUR o []

W przypadku skrócenia horyzontu czasowego z 40 lat do długości zgodnej z horyzontem badań klinicznych PALACE 1-3, z interwencji (skuteczniejszej i droższej) sekwencja leczenia z APR w porównaniu do sekwencji leczenia bez APR staje się interwencją (mniej skuteczną i tańszą).

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości

Wyniki przeprowadzonej probabilistycznej analizy wrażliwości wykazały, że przy progu opłacalności wynoszącym 125 955 za dodatkowy rok życia skorygowany o jakość stosowanie wnioskowanej technologii jest kosztowo-użyteczne z perspektywy NFZ, z prawdopodobieństwem wynoszącym około 37% bez uwzględnienia RSS oraz [] w przypadku jego uwzględnienia.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 34. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	NIE	Podstawowe parametry (wiek, masa ciała, początkowa wartość HAQ-DI i PASI) opisujące populację włączoną w model ekonomiczny wnioskodawcy oraz skuteczność kliniczną apremilastu (prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi PsARC) zaczerpnięto z badań PALACE 1-3 Populacja uwzględniona w badaniach włączonych

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
		do analizy klinicznej wnioskodawcy (PALACE 1-3) nie odpowiada populacji wnioskowanej . W badaniach włączonych do analizy uczestniczyli dorośli chorzy na aktywną postać ŁZS, u których zastosowano uprzednio standardową terapię LMPCh (pacjenci mogli być uprzednio leczeni ≥1 LMPCh) i/lub leczenie biologiczne (na przykład w badaniu PALACE1 41 (24,4%) pacjentów stosowało uprzednio leczenie biologiczne). Ponadto w badaniu uczestniczyli również pacjenci nieleczeni LMPCh oraz nieleczeni lekami biologicznymi. Tym samym brak dowodów naukowych, pozwalających na ocenę skuteczności apremilastu w populacji wnioskowanej , tj.: „Aktywne łuszczycowe zapalenie stawów u dorosłych pacjentów, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie co najmniej dwoma lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (LMPCh) i u których dalsze leczenie wyłącznie LMPCh nie jest rozważane, uprzednio nieleczeni lekami biologicznymi.”
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK/NIE	Nie zostało doprecyzowane czy pacjenci będą stosować produkt apremilast w monoterapii czy łącznie z lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (LMPCh)
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK/NIE	Aktywnym komparatorem dla apremilastu w przypadku chorych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie co najmniej dwoma LMPCh, lub u których terapia LMPCh nie będzie tolerowana albo istnieją przeciwwskazania do jej zastosowania, jest terapia biologiczna TNF-alfa (w tym infliksymab, adalimumab, etanercept oraz golimumab). Ponadto w przypadku chorych, u których LMPCh i terapię biologiczną (infliksymab, adalimumab, etanercept, golimumab) nie mogą być zastosowane albo są przeciwwskazane komparatorem jest najlepsze leczenie wspomagające (BSC).
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	-
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	NIE/TAK	Wnioskodawca przedstawił wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania apremilastu i leków biologicznych. Jednak wnioskodawca stoi na stanowisku że „brak jest obecnie refundowanego lub nier refundowanego komparatora dla apremilastu”. Ograniczenia niniejszej metaanalizy zestawiono w rozdziale 4.1.4. AWA "Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy".
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK/NIE	TAK – Wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego. W modelu ekonomicznym dla preparatu Otezla stosowanego w ŁZS ocenianym przez NICE (TA372) oraz w analizie ekonomicznej Rodgers 2011 przyjęto również 40 letni horyzont czasowy. NIE – Stałe w czasie prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie APR oraz

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
		niemodyfikowalny pierwszy okres leczenia powoduje, że spośród pacjentów rozpoczynających leczenie apremilastem po 26, 65 i 130 cyklach (po 2, 5 i 10 latach leczenia) nadal otrzymuje lek odpowiednio 33,6%, 19,9% i 8% pacjentów. Przyjęcie stałego w czasie prawdopodobieństwa odpowiedzi na leczenie apremilastem w 40 letnim horyzoncie czasowym na podstawie wyników 16 tygodniowej obserwacji bez uwzględnienia spadku skuteczności w trakcie leczenia czy przynajmniej testowania takiej możliwości w ramach analizy wrażliwości znacznie obniża wiarygodność wyników analizy ekonomicznej. W obliczeniach własnych CADTH Common Drug Review (CDR) celem zminimalizowania niepewności założenia utrzymania się efektu leczenia apremilastem w długim horyzoncie czasowym, skrócił horyzont analizy do 10 lat.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	-

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy jest określenie opłacalności stosowania w Polsce apremilastu (Otezla) w leczeniu dorosłych chorych na aktywne łuszczycowe zapalenie stawów, finansowanego w wykazie leków refundowanych w kategorii dostępności refundacyjnej lek dostępny w aptece na receptę.

W opinii analityków Agencji model jest tylko częściowo dostosowany do sposobu finansowania terapii biologicznych w Polsce. Głównym ograniczeniem jest brak implementacji zapisów programu lekowego, dotyczących czasu leczenia terapią biologiczną w ramach programu ŁZS. W modelu wnioskodawcy długość terapii lekami biologicznymi (pierwsza linia - ADA, druga linia - ETN) i APR uzależniono od odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami PsARC, tzn. tak długo jak utrzymuje się odpowiedź na leczenie tak długo pacjent otrzymuje terapię lekami biologicznymi i APR. Założenie to jest tylko częściowo zgodne z kryteriami wykluczenia z aktualnie obowiązującego programu lekowego ŁZS. Kryteria wykluczenia z programu lekowego zakładają zakończenie leczenia z chwilą: uzyskania przez chorego małej aktywności pacjenta, utrzymującej się nieprzerwanie przez okres 6 miesięcy, wyrażonej:

a) w przypadku zapalenia stawów obwodowych – 50% zmniejszeniem czterech mierzonych parametrów (...);

b) w przypadku zapalenia stawów osiowych – wartością BASDAI mniejszą niż 3;

Natomiast w przypadku zastosowania drugiego leku TNF kryteria programu lekowego ŁZS zakładają wykluczenie pacjenta z chwilą braku uzyskania adekwatnej odpowiedzi na drugi zastosowany inhibitor TNF alfa po 12 tygodniach terapii bądź utrata adekwatnej odpowiedzi na drugi zastosowany inhibitor TNF alfa, stwierdzona w trakcie kolejnych wizyt monitorujących. Dodatkowo program lekowy w punkcie 4. dotyczącym „czasu leczenia w programie” określa, że leczenie inhibitorami TNF alfa należy odstawić po 9-12 miesiącach terapii i uzyskaniu przez pacjenta, utrzymującej się nieprzerwanie przez okres 6 miesięcy.

Odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami PsARC nie w pełni odpowiada kryteriom odpowiedzi na leczenie w ramach programu lekowego ŁZS w przypadku zajęcia stawów obwodowych (patrz rozdział „5.1.2.Dane wejściowe do modelu” -> „Główne ograniczenia wnioskodawcy”) oraz nie uwzględnienia kryterium długości leczenia zapisanej w programie lekowym. Ponadto odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami PsARC, nie obejmuje przypadku gdy w przebiegu ŁZS dominuje obraz zajęcia stawów osiowych (kręgosłupa). Wnioskodawca nie przedstawił argumentów za odstąpieniem od szacowania powyższego prawdopodobieństwa w oparciu o kryteria dla zajęcia stawów kręgosłupa (wartość BASDAI).

W związku z powyższym wyżej wymienione kryteria wyłączenia odnoszące się do długości leczenia w programie lekowym ŁZS oraz odpowiedź na leczenia (zgodnie z kryteriami PsARC/BASDAI) nie zostały zaimplementowane w modelu wnioskodawcy.

Dodatkowo w modelu nie uwzględniono możliwości ponownego włączenia do programu. Zapisy programu lekowego ŁZS umożliwiają ponowną kwalifikację u pacjentów, których stwierdzono zaostrzenie choroby o 30% we wszystkich wymienionych kryteriach oraz spełnienia przez pacjenta nowojorskich kryteriów włączenia do programu. Dla przykładu schemat modelu wnioskodawcy po zastosowaniu dwóch leków biologicznych w przypadku dojścia do progresji choroby po zakończeniu leczenia, nie przewiduje możliwości ponownego zastosowania leczenia biologicznego.

W analizie kosztów użyteczności poza odpowiedzią na leczenie zgodnie z kryteriami PsARC, uwzględniono inne parametry kliniczne decydujące o czasie, a w konsekwencji kosztach, terapii lekami biologicznymi/apremilastem:

1. w modelu przyjęto niemodyfikowalny pierwszy okres zastosowania leków biologicznych i apremilastu wynoszący odpowiednio 12 i 16 tygodni;
2. prawdopodobieństwo dyskontynuacji leczenia z powodu działań niepożądanych stałe w czasie wynoszące 16,5% dla terapii biologicznych i apremilastu;
3. prawdopodobieństwo zgonu.

Ad1. W modelu wnioskodawcy przyjęto niemodyfikowalny/ stały pierwszy okres stosowania leków biologicznych i apremilastu wynoszący odpowiednio 12 i 16 tygodni.

W analizie klinicznej wnioskodawcy nie przedstawiono danych dotyczących informacji o dyskontynuacji/ utracie pacjentów z powodu działań niepożądanych czy braku skuteczności w trakcie leczenia APR i terapii biologicznej. W przypadku terapii biologicznej założenie takie można częściowo uzasadnić konstrukcją programu lekowego ŁZS, gdzie do oceny skuteczności leczenia dochodzi po 12 tygodniach od pierwszego podania leku, aczkolwiek nie uwzględniono/wykluczono możliwości dyskontynuacji z powodu działań niepożądanych w okresie pierwszych 12 tygodni leczenia. Natomiast w przypadku apremilastu pominięto możliwość wystąpienia dyskontynuacji z powodu braku skuteczności leczenia jak i z powodu wystąpienia działań niepożądanych w pierwszych 16-tygodniach leczenia.

Ad2. Prawdopodobieństwo dyskontynuacji leczenia z powodu działań niepożądanych po pierwszym okresie leczenia dla leków biologicznych (12 tygodni) APR (16 tygodni) wnioskodawca przyjął na podstawie publikacji Rodgers 2011, porównującej ze sobą zastosowanie adalimumabu, etanerceptu i infliksymabu u pacjentów z ŁZS, pomimo że wnioskodawca w analizie klinicznej nie przedstawił żadnych badań potwierdzających przyjęte w modelu założenie o braku różnic w bezpieczeństwie pomiędzy apremilastem a leczeniem biologicznym. Podobną uwagę odnoszącą się do braku dowodów potwierdzających korzystniejszy profil bezpieczeństwa apremilastu względem leków biologicznych zawarto w ocenie przeprowadzonej przez NICE (TA 372).

Ad3. Wnioskodawca prawdopodobieństwo zgonu oszacował na podstawie tablic średniego dalszego trwania życia dla populacji ogólnej (dane GUS dla 2013 r.), korygując je o współczynnik, uwzględniający zwiększone prawdopodobieństwo zgonu w populacji chorych z ŁZS w porównaniu do populacji ogólnej.

Uzasadnienie do wyboru komparatora i długości przyjętego horyzontu analizy zostało przedstawione w rozdziale „3.6 Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę” oraz rozdziale „5.3.Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy”.

Podstawowym elementem w modelu ekonomicznym jest przyjęcie następującego założenia:

- jakość życia pacjentów odpowiadających na leczenie nie ulega zmianie i utrzymuje się aż do zakończenia leczenia.
- w przypadku przejścia na leczenie BSC, pacjent uzyskuje wartości jakości życia taką, jak przed rozpoczęciem całej sekwencji leczenia (wartość bazowa), a następnie wartość ta systematycznie spada (wzrost wartości HAQ-DI)

Takie założenie było akceptowane przez NICE ale tylko w przypadku leczenia inhibitorami TNF-alfa w ŁZS, posiadającymi potwierdzone badaniem radiograficznym hamowanie progresji choroby oraz potwierdzoną skuteczność praktyczną w odróżnieniu od posiadającego odrębny mechanizm działania apremilastu. W związku z powyższym NICE w obliczeniach własnych przyjął założenie o częściowej progresji wartości HAQ-DI u pacjentów leczonych apremilastem (połowa wartości przyjętej dla BSC). Zastrzeżenia NICE dotyczyły także przyjęcia stałego spadku jakości życia u pacjentów leczonych BSC. Zgodnie z sugestią NICE należałoby zaimplementować u tych pacjentów, możliwość odpowiedzi na leczenie, równą odpowiedzi raportowanej dla placebo w badaniach dla apremilastu lub TNF alfa.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA, porównując ze sobą sekwencję leczenia z apremilastem (APR, ADA, ETN) oraz sekwencję leczenia bez apremilastu (ADA, ETN). Wybór techniki analitycznej został uzasadniony przez wykazaniem istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego, a komparatorami oraz możliwością wyrażenia wyników zdrowotnych porównywanych terapii w latach życia skorygowanych o jakość (QALY). W związku z tym przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności.

Wnioskodawca nie przedstawił badań bezpośrednio porównujących apremilast z aktywną terapią lekami biologicznymi, LMPCh lub z BSC we wnioskowanym wskazaniu. W modelu ekonomicznym prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie PsARC i PASI pochodzi z metaanalizy sieciowej. Natomiast dane dotyczące zmiany wyniku HAQ-DI w zależności od odpowiedzi PsARC zaczerpnięto z publikacji Rodgers 2011.

Wnioskodawca nie przedstawił dowodów naukowych, pozwalających na ocenę skuteczności apremilastu w populacji wnioskowanej. Populacja uwzględniona w badaniach włączonych do analizy klinicznej wnioskodawcy (PALACE 1-3) nie odpowiada populacji wnioskowanej. W badaniach włączonych do analizy uczestniczyli dorośli chorzy na aktywną postać ŁZS, u których zastosowano uprzednio standardową terapię LMPCh (pacjenci mogli być uprzednio leczeni ≥ 1 LMPCh) i/lub leczenie biologiczne (na przykład w badaniu PALACE1 41 (24,4%) pacjentów stosowało uprzednio leczenie biologiczne). Ponadto w badaniu uczestniczyli również pacjenci nieleczeni LMPCh i nieleczeni lekami biologicznymi oraz brak jest informacji jaki odsetek pacjentów stosował terapię co najmniej dwoma LMPCh. Tym samym brak dowodów naukowych, pozwalających na ocenę skuteczności apremilastu w populacji wnioskowanej, tj.: „Aktywne łuszczycowe zapalenie stawów u dorosłych pacjentów, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie co najmniej dwoma lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (LMPCh) i u których dalsze leczenie wyłącznie LMPCh nie jest rozważane, uprzednio nieleczeni lekami biologicznymi.”

W związku z powyższym skuteczność kliniczna apremilastu zaimplementowana do modelu ekonomicznego dotyczy populacji znacznie szerszej od wnioskowanej tzn.: aktywne łuszczycowe zapalenie stawów u dorosłych pacjentów, leczonych uprzednio nieskutecznie LMPCh.

W analizie klinicznej wnioskodawcy przedstawiono badania z randomizacją PALACE 1-3 porównujące apremilast względem placebo (w obydwu grupach +/- LMPCh) oraz wyniki metaanalizy sieciowej. Dodatkowo patrz ograniczenia zawarte w rozdz. 3.6. „Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę”, 4.1.1. „Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia”, 4.1.3.2. „Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy” i 4.1.4. „Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy”.

Wyniki metaanalizy sieciowej jednoznacznie wskazują, że apremilast jest mniej skuteczny w porównaniu do leków biologicznych przy ocenie HAQ-DI, PASI i PsARC, dodatkowo w przeciwieństwie do apremilastu leki biologiczne posiadają potwierdzone badaniem radiograficznym hamowanie progresji choroby.

Wnioskodawca nie przedstawił badań bezpośrednio porównujących apremilast z aktywną terapią lekami biologicznymi, LMPCh lub z BSC we wnioskowanym wskazaniu. W modelu ekonomicznym prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie PsARC i PASI pochodzi z metaanalizy sieciowej. Natomiast dane dotyczące zmiany wyniku HAQ-DI w zależności od odpowiedzi PsARC zaczerpnięto z publikacji Rodgers 2011.

Ze względu na brak szczegółowego opisu metodologii metaanalizy sieciowej przeprowadzonej przez wnioskodawcę, sposób przedstawienia wyników (zestawienie średnich i mediany dla poszczególnych punktów końcowych bez wyszczególnienia okresu obserwacji oraz braku informacji o istotności różnicy między porównywanymi terapiami w odniesieniu do odpowiedzi na leczenie PsARC i PASI) oraz brak możliwości zweryfikowania danych wejściowych na podstawie opublikowanych źródeł, wnioskowanie na jej podstawie jest ograniczone.

Wyniki analizy wrażliwości zostały opisane w Rozdziale „5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości”. Na podstawie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości zaobserwowano dużą wrażliwość modelu na testowanie parametrów dotyczących użyteczności i horyzontu analizy.

Koszty

W analizie ekonomicznej Certolizumab pegol w terapii łuszczycowego zapalenia stawów (ocenianej w AWA Nr AOTM-OT-4351-36/2014 i Nr: OT.4351.11.2016) założono, że koszt podania leków podawanych podskórnie (certolizumab pegol, adalimumab, etanercept, golimumab) wyniesie 104 zł, natomiast każde następne podanie będzie przeprowadzone przez pacjenta i nie będzie niosło ze sobą kosztu dla płatnika publicznego. Parametry kosztowe takie jak koszt podania, monitorowania nie były testowane w ramach analizy wrażliwości.

Wnioskodawca nieprawidłowo oszacował koszt rozliczenia substancji infliksymab, zakładając w modelu rozliczenie do pełnych opakowań (przyjęte założenie: „SPC Remicade; Based on the assumption that vials cannot be shared”) co jest niezgodne z obowiązującym Zarządzeniem Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne/lekowe (Zarządzenie Nr 66/2016/DGL / 85/2015/DGL Prezesa NFZ). Zgodnie z wyżej przywołanym zarządzeniem świadczeniodawca ma prawo rozliczyć tylko taką ilość leku, która została podana lub wydana świadczeniobiorcom, natomiast niewykorzystane części postaci leku nie podlegają rozliczeniu.

W obwieszczeniu z dnia Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2016 r. obniżeniu znacznemu uległ limit finansowania dla preparatów zawierających „etanerceptum” z 4195,80 zł za opakowanie (50 mg) do 3146,85, związane jest to z wejściem nowego preparatu biopodobnego Benepali (etanerceptum) na obwieszczenie MZ. Należy podkreślić, że wnioskodawca nie uwzględnił nowej wyceny w swoich obliczeniach aczkolwiek na dzień złożenia wniosku dane kosztowe były aktualne.

Analitycy Agencji sprawdzili aktualność kosztów leków biologicznych uwzględnionych w modelu wnioskodawcy poprzez przeprowadzenie odpowiednich obliczeń na podstawie najaktualniejszych danych DGL – za okres styczeń czerwiec 2016. Różnice w średnich cenach poszczególnych leków biologicznych obliczonych przez wnioskodawcę a tymi zaktualizowanymi przez analityków Agencji w przypadku etanerceptu i adalimumabu były istotne, w związku z czym zmiany cen uwzględniono w obliczeniach własnych. W tabeli przedstawiono różnice w cenie za opakowanie wykorzystanej w modelu i obliczonej na podstawie najaktualniejszego komunikatu DGL.

	Koszt opakowania z komunikatu DGL wykorzystany w modelu wnioskodawcy	Średni ważony ilością sprzedanych opakowań koszt opakowania z komunikatu DGL styczeń czerwiec 3026	Limit finansowania z Obwieszczenia MZ z dnia 19.08.2016	Limit finansowania z Obwieszczenia MZ z dnia 1.05.2016, wykorzystany przez wnioskodawcę w modelu
Adalimumabum	4122,93	3603,92	4 363,63	4 363,63
Infliximabum	1318,65	1149,82	1 508,22	1 508,22
Golimumabum	3466,02	3386,50	3 881,68	3 881,68
Etanerceptum*	3790,74	3321,55 (3215,72)**	629,37 1 573,43 3 146,85	- 2 097,90 4 195,80

*Analizowane postacie leku zawierającego 50 mg, 25 mg/ml i 10 mg/ml etanerceptum; ** w sytuacji gdy ceny za opakowanie z komunikatu DGL były wyższe od aktualnego limitu finansowania, przyjęto do obliczenia średniej ważonej aktualny limit finansowania;

Inne

W analizie ekonomicznej Certolizumab pegol w terapii łuszczycowego zapalenia stawów (ocenianej w AWA Nr AOTM-OT-4351-36/2014 i Nr: OT.4351.11.2016) oraz między innymi w publikacji Rodgers 2011 średnia masa ciała pacjentów stosujących infliksymab w ŁZS została ustalona na poziomie 70 kg.

Dodatkowo NICE (TA 372) stwierdził, że odpowiednim źródłem danych dla masy ciała powinna być publikacja Rodgers 2011, na podstawie której wnioskodawca przyjął wiele założeń w analizie ekonomicznej. Parametr masy ciała pacjentów stosujących infliksymab nie był testowany w ramach analizy wrażliwości.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu.

Wnioskodawca w ramach walidacji modelu przeprowadził walidację wewnętrzną i konwergencji. Walidacja wewnętrzna polegała na analizie wszystkich danych wejściowych do modelu pod kątem poprawności generowanych wyników oraz wprowadzaniu do modelu wartości skrajnych i oceny czy nie generuje to błędów.

Wnioskodawca przeprowadził walidację konwergencji, polegającą na odniesieniu się do wyników trzech odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych (Capri 2015, Gonzalez 2015 i Mughal 2015). W Tabeli 36 przedstawiono zestawienie podstawowych założeń i wyników ww. analiz ekonomicznych.

Tabela 35. Podstawowe założenia i wyniki analiz ekonomicznej dla preparatu Otezla – walidacja konwergencji

Analiza ekonomiczna	Porównane interwencje	Perspektywa	horyzont	Wyniki
Capri 2015	APR → ADA → ETN → INF → BSC vs ADA → ETN → INF → BSC	Perspektywa płatnika publicznego we Włoszech	40 letni	Sekwencja APR → ADA → ETN → INF → BSC jest strategią kosztowo-efektywną €32,263 (136 753 PLN**)
Gonzalez 2015	APR → ADA → INF → ETN → GOL → BSC vs ADA → INF → ETN → GOL → BSC	Perspektywa płatnika publicznego w Hiszpanii	20 letni	Sekwencja APR → ADA → INFL → ETA → GOL → BSC jest strategią dominującą
Mughal 2015	APR → ADA → ETN → BSC vs ADA → ETN → BSC	Perspektywa płatnika publicznego w Szkocji	dożywotni	Sekwencja APR → ADA → ETN → BSC vs ADA Jest strategią kosztowo- efektywną £16,507 (87 916 PLN*)

* biorąc pod uwagę kurs wymiany walut z dnia 01.04.2016 publikowany przez Narodowy Bank Polski: 1 GBP = 5,3260 PLN;** biorąc pod uwagę kurs wymiany walut z dnia 01.04.2016 publikowany przez Narodowy Bank Polski: 1 EUR = 4,2387 PLN;

Wnioskodawca nie przeprowadził walidacji zewnętrznej zgodnie z „zasadami dobrej praktyki” zamieszczonymi w wytycznych AOTM z 2009 i AOTMiT z 2016.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Analicyści Agencji przeprowadzili szacowania kontrolne oraz aktualizujące, które opisane zostały poniżej. W związku z ograniczeniami wymienionymi w rozdziale 5.3.2. „Ocena danych wejściowych do modelu” przyjęto w obliczeniach własnych następujące założenia:

- koszt leków biologicznych na podstawie komunikatów DGL oraz koszt apremilastu z RSS;
- koszt drugiego i kolejnego leku podawanego podskórnie (certolizumab pegol, adalimumab, etanercept, golimumab) = 0 zł;
- sposób rozliczania infliksymabu zgodnie z warunkami zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu zdrowotne/lekowe;
- masa ciała pacjentów: 70 kg;
- sekwencja leczenia składająca się z infliksymabu i etanerceptu;
- skrócono horyzont analizy do 2 lat w celu zminimalizowania efektu leczenia BSC;

Tabela 36. Wyniki analizy dodatkowej z perspektywy NFZ - porównanie sekwencji leczenia z APR vs sekwencja leczenia bez APR. Horyzont 2 letni.

Parametr	Sekwencja leczenia z APR	sekwencja leczenia bez APR
Całkowity koszt leczenia z RSS [zł]		73 421,32
Koszt inkrementalny z RSS [zł]		
Efekt [QALY]	1,23	1,31
Efekt inkrementalny [QALY]	-0,07	
CUR z RSS [zł/QALY]		56 160,2
ICUR z RSS [zł/QALY]	zdominowany	

Zgodnie z zaktualizowanymi oszacowaniami przy horyzoncie 2-letnim stosowanie sekwencji leczenia z APR w porównaniu do sekwencji leczenia bez APR jest droższe i mniej skuteczne (sekwencja leczenia z APR jest terapią zdominowaną). W przypadku wydłużenia horyzontu analizy do pięciu lat, sekwencja leczenia z APR pozostaje zdominowana. Dalsze wydłużenie horyzontu do 10 lat powoduje, że sekwencja leczenia z APR w

porównaniu do sekwencji leczenia bez APR pozostaje droższa i staje się skuteczniejsza, a oszacowany ICUR wynosi ██████████ zł/QALY.

Przy wydłużaniu horyzontu czasowego analizy obserwuje się wzrost różnicy QALY między sekwencją leczenia z lub bez APR. Niniejsza sytuacja wynika z faktu, iż wraz z wydłużeniem horyzontu analizy w grupie pacjentów z sekwencją leczenia z APR rośnie odsetek pacjentów leczonych trzema aktywnymi cząsteczkami w porównaniu do grupy pacjentów z sekwencją leczenia bez APR, w której maksymalnie można otrzymać dwie aktywne cząsteczki. Im więcej aktywnych cząsteczek jest stosowanych w sekwencji leczenia, tym mniejszy odsetek pacjentów otrzyma BSC, co przełoży się na wolniejszy spadek jakości życia w horyzoncie analizy.

Tabela 37. Wyniki analizy dodatkowej z perspektywy NFZ i pacjenta - porównanie sekwencji leczenia z APR vs sekwencją leczenia bez APR. Horyzont 40 letni.

Parametr	Sekwencja leczenia z APR	sekwencja leczenia bez APR
Całkowity koszt leczenia z RSS [zł]	██████████	247 371,75
Koszt inkrementalny z RSS [zł]	██████████	
Efekt [QALY]	8,28	7,78
Efekt inkrementalny [QALY]	0,50	
CUR z RSS [zł/QALY]	██████████	31 811
ICUR z RSS [zł/QALY]	██████████	

Zgodnie z zaktualizowanymi oszacowaniami w horyzoncie 40-letnim, stosowanie sekwencji leczenia z APR w porównaniu do sekwencji leczenia bez APR jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania sekwencji leczenia z APR vs sekwencji leczenia bez APR wyniósł ██████████ zł/QALY. Wartość pomimo uwzględnienia RSS znajduje się powyżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

5.4. Komentarz Agencji

Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA, porównując ze sobą sekwencję leczenia z apremilastem (APR, ADA, ETN, BSC) z sekwencją leczenia bez apremilastu (ADA, ETN, BSC) u dorosłych pacjentów z aktywnym łuszczykowym zapaleniem stawów, leczonych uprzednio nieskutecznie LMPCh w 40-letnim horyzoncie czasowym.

Skuteczność kliniczna apremilastu zaimplementowana do modelu ekonomicznego dotyczy populacji znacznie szerszej tzn.: aktywne łuszczykowe zapalenie stawów u dorosłych pacjentów, leczonych uprzednio nieskutecznie LMPCh i nieleczonych biologicznie. W związku z powyższym wnioskodawca nie przedstawił dowodów naukowych, pozwalających na ocenę kosztowej efektywności apremilastu dla porównania z:

- leczeniem biologicznym TNF-alfa (w tym infliksymab, adalimumab, etanercept oraz golimumab) u chorych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie co najmniej dwoma LMPCh, lub u których terapia LMPCh nie będzie tolerowana albo istnieją przeciwwskazania do jej zastosowania, spełniających kryteria włączenia do programu lekowego leczenia ŁZS;
- z BSC u chorych, u których LMPCh i terapie biologiczne (infliksymab, adalimumab, etanercept, golimumab) nie mogą być zastosowane albo są przeciwwskazane.

Brak badań bezpośrednio porównujących apremilast z aktywną terapią lekami biologicznymi lub LMPCh oraz z BSC we wnioskowanym wskazaniu. Dane dla porównania apremilastu z lekami biologicznymi zaimplementowano z metaanalizy sieciowej.

Kluczowym elementem modelu ekonomicznego wnioskodawcy jest przyjęcie następującego założenia: jakość życia pacjentów odpowiadających na leczenie nie ulega zmianie i utrzymuje się do zakończenia leczenia. W przypadku przejścia na leczenie BSC, pacjent uzyskuje wartości jakości życia taką, jak przed rozpoczęciem całej sekwencji leczenia (wartość bazowa), a następnie wartość ta systematycznie spada (wzrost wartości HAQ-DI).

Mimo braku badań klinicznych potwierdzających utrzymanie skuteczności apremilastem w długim horyzoncie czasu oraz zastrzeżeń NICE/CADTH dotyczących niniejszego założenia, wnioskodawca nie skrócił horyzontu analizy podstawowej lub nie testował spadku skuteczności apremilastu (wyrażonej w HAQ-DI lub PsARC).

Aktualizacja oszacowań wnioskodawcy wykazała, że stosowanie sekwencji leczenia z APR w porównaniu do sekwencji leczenia bez APR może być droższe i skuteczniejsze albo droższe i mniej skuteczne odpowiednio w horyzoncie 40 i 2 letnim. Oszacowany ICUR wyniósł [redacted] zł/QALY w 40-letnim horyzoncie czasowym, w drugim przypadku sekwencja leczenia z APR okazała się terapią zdominowaną.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Otezla® (apremilast) w leczeniu dorosłych chorych z aktywnym łuszczycowym zapaleniem stawów (ŁZS), u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie co najmniej dwoma lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (LMPCh) i u których dalsze leczenie wyłącznie LMPCh nie jest rozważane, uprzednio nieleczonych lekami biologicznymi.

Horyzont czasowy analizy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy, obejmujący okres od początku lipca 2017 do końca czerwca 2019 roku (łącznie 26 cykli 28-dniowych, 13 cykli w każdym roku).

Perspektywa

Analiza została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego oraz dodatkowo z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (tj. pacjenta).

Założenia dotyczące scenariusza „istniejącego” i „nowego”

W analizie wpływu na budżet rozważano dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. Zgodnie z założeniem Wnioskodawcy, *brak jest obecnie refundowanego lub nier refundowanego komparatora dla apremilastu, natomiast APR stanowi dodatkową opcję terapeutyczną w aktualnie stosowanej ścieżce terapeutycznej, która może u części chorych odroczyć w czasie włączenie do leczenia biologicznego.*

W ramach analizy porównano 2 ścieżki terapeutyczne:

- aktualną: **leki biologiczne (ADA, ETN) → BSC,**
- nową powstałą po wprowadzeniu do praktyki klinicznej apremilastu: **apremilast → leki biologiczne (ADA, ETN) → BSC.**

Scenariusz istniejący obrazuje sytuację obecną, w której technologia wnioskowana nie jest refundowana w omawianym wskazaniu z budżetu płatnika publicznego. W scenariuszu tym w populacji docelowej stosowany jest schemat w postaci linii leczenia z zastosowaniem leczenia biologicznego oraz BSC.

W scenariuszu nowym analizowano sytuację, w której apremilast będzie finansowany ze środków publicznych w ramach *wykazu leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej: *Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym.* W scenariuszu tym w populacji docelowej apremilast stosowany jest przed liniami leczenia z wykorzystaniem kolejno: leków biologicznych (ADA i ETN) oraz BSC.

Dodatkowe założenia

Ścieżkę leczenia w scenariuszu bazowym analizy ustalono na podstawie Programu lekowego ŁZS, w którym określono możliwość leczenia sekwencyjnego, czyli zastosowania kolejnego inhibitora TNF-alfa w przypadku nieskuteczności lub braku tolerancji na pierwszy (maksymalnie w ramach programu można zastosować 2 inhibitory TNF-alfa). Zgodnie z raportem przygotowanym przez Polskie Towarzystwo Reumatologiczne najczęstszym lekiem biologicznym pierwszego wyboru jest adalimumab, z kolei najczęściej jako drugi lek biologiczny po niepowodzeniu pierwszego stosuje się etanercept.

W analizie założono, że 50% chorych z populacji docelowej rozpocznie przed leczeniem biologicznym terapię z wykorzystaniem apremilastu, a pozostałe 50% wejdzie od razu na ścieżkę leczenia biologicznego (zgodnej z sekwencją przedstawioną w scenariuszu istniejącym).

Model BIA

W modelu wnioskodawcy uwzględniono wyniki porównania dla leczenia sekwencyjnego z wykorzystaniem apremilastu względem leczenia sekwencyjnego bez apremilastu w aktywnym ŁZS. Założono w nim, że chorzy, którzy odpowiedzieli na leczenie apremilastem (uzyskanie odpowiedzi PsARC po 16 tygodniach terapii), nie przechodzą do kolejnej linii leczenia, w której otrzymywaliby leki biologiczne. Chorzy ci przyjmują apremilast do momentu stwierdzenia nieskuteczności leczenia lub wystąpienia działań niepożądanych. Chorzy, którzy nie odpowiedzieli na leczenie apremilastem po 16 tygodniach, przechodzą do leczenia z wykorzystaniem leków biologicznych i jeśli odpowiedzą na to leczenie, przyjmują je do momentu stwierdzenia nieskuteczności leczenia lub wystąpienia działań niepożądanych uniemożliwiających dalszą terapię. Po wyczerpaniu opcji leczenia chorzy nieodpowiadający na żadną z dotychczasowych terapii przyjmują BSC. Ten sam schemat leczenia obowiązuje w ramieniu komparatora (sekwencja leczenia lekami biologicznymi zakończona leczeniem z użyciem BSC). W niniejszej analizie wpływu na budżet wykorzystano jedynie wyniki kosztowe dla pierwszych 2 lata leczenia.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Wielkość populacji populacji docelowej określono na podstawie danych z Protokołów z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych. Przyjęto, że populacja ta obejmuje chorych kwalifikujących się do leczenia biologicznego ŁZS. Oznacza to, że do populacji, w której wnioskowana technologia może zostać zastosowana, należą tylko nowi chorzy, którzy w scenariuszu istniejącym (przy braku refundacji apremilastu) zostaliby zakwalifikowani do Programu lekowego ŁZS w ramach horyzontu czasowego (tj. od lipca 2017 roku do czerwca 2019 roku).

Z oszacowań parametrów liniowej postaci trendu wynika, że w okresie od kwietnia 2012 roku do kwietnia 2016 roku każdego miesiąca do Programu lekowego ŁZS kwalifikowało się średnio ok. 19 chorych. Obliczono również 95% przedział ufności dla średniej (18; 19), którego krańce wyznaczyły odpowiednio wariant minimalny i maksymalny tego oszacowania.

Komentarz AOTMiT:

Ograniczenia dotyczące oszacowania populacji docelowej przedstawiono w rozdziale 6.3.1. *Ocena modelu wnioskodawcy*.

Koszty

W analizie z perspektywy płatnika publicznego (oraz z perspektywy wspólnej) uwzględniono i oceniano następujące kategorie kosztów bezpośrednich medycznych:

- koszty leków podawanych w pierwszej i w kolejnych liniach leczenia;
- koszty przepisania i podania leku;
- koszt kwalifikacji chorego do *Programu lekowego ŁZS*;
- koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia;
- koszt leczenia objawowego (BSC) po zakończeniu aktywnego leczenia.

Wymienione kategorie kosztowe stanowią całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne.

Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych uznano za nieróżniące, zaliczając je do kategorii kosztów wspólnych. Koszty te (jako koszty wspólne dla technologii wnioskowanej i komparatora) nie mają wpływu na wyniki analizy. Nie były zatem ostatecznie brane pod uwagę w obliczeniach.

Zużycie zasobów opieki zdrowotnej przypadające na przeciętnego pacjenta w cyklu uwzględnionym w obliczeniach (tj. średni koszt leczenia chorego) oszacowano na podstawie zapisów programu lekowego *Leczenie łuszczykowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L 40,5, M 07.1, M 07.2, M 07.3)*.

Tabela 38. Dane wejściowe uwzględniane w analizie wpływu na budżet

Parametry	Wartość	Źródło
Horyzont czasowy (lata)	2,00	Założenie wnioskodawcy
Długość cyklu w dniach	28	Założenie wnioskodawcy
Liczba cykli w roku	13	Założenie wnioskodawcy
Odsetek chorych włączonych do leczenia Otezla przed kwalifikacją do PL spośród wszystkich chorych z kwalifikacją do PL	50%	Obliczenia wykonane na podstawie Bruce 2003, Saad 2010
Liczba nowych chorych, u których można rozpocząć leczenie z wykorzystaniem leku Otezla® w każdym roku analizy (wariant prawdopodobny) – populacja docelowa	226	Protokoły z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych
Liczba nowych chorych włączonych do leczenia Otezla® w każdym roku analizy (wariant prawdopodobny)	113	Obliczenia wykonane na podstawie Bruce 2003, Saad 2010
Dawkowanie APR	30 mg dwa razy dziennie (z uwzględnieniem dostosowania dawki w pierwszych dniach leczenia)	ChPL Otezla
Dawkowanie ADA	40 mg raz na dwa tygodnie	ChPL Humira, Program lekowy ŁZS
Dawkowanie ETA	50 mg raz w tygodniu	ChPL Enbrel, Program lekowy ŁZS
Dawkowanie INF	5 mg/kg m.c. w tygodniu 0., 2. i 6., następnie co 8 tygodni	ChPL Remicade, Program lekowy ŁZS
Dawkowanie GOL	50 mg raz w miesiącu	ChPL Simponi, Program lekowy ŁZS
		Założenie wnioskodawcy
Cena zbytu netto za opakowanie leku Otezla® (10 mg,4 tabl. + 20mg,4 tabl. + 30 mg,19 tabl.) (PLN)		Założenie wnioskodawcy
Cena zbytu netto za opakowanie leku Otezla® (30 mg,56 tabl.) (PLN)		Założenie wnioskodawcy
Koszt podania leku w postaci infuzji dożylniej (PLN)	468,00	Zarządzenie nr 27/2016/DGL Prezesa NFZ, Informator o umowach NFZ
Koszt podskórnego podania leku (PLN)	104,00	Zarządzenie nr 27/2016/DGL Prezesa NFZ, Informator o umowach NFZ
Koszt badań obserwacyjnych wykonywanych u chorych leczonych apremilastem (PLN)	126,00	Zarządzenie Nr 109/2015/BP Prezesa NFZ, Informator o umowach NFZ
Roczny koszt diagnostyki w programie leczenia łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (PLN)	748,00	Zarządzenie nr 27/2016/DGL Prezesa NFZ, Informator o umowach NFZ
Koszt kwalifikacji i weryfikacji leczenia biologicznego w chorobach reumatycznych (PLN)	325,00	Zarządzenie nr 36/2015/DGL Prezesa NFZ, Informator o umowach NFZ

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 39. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	Wariant minimalny: 220 Wariant prawdopodobny: 226 Wariant maksymalny: 233	Wariant minimalny: 220 Wariant prawdopodobny: 226 Wariant maksymalny: 233
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0	0
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	Wariant minimalny: 110 Wariant prawdopodobny: 113 Wariant maksymalny: 116	Wariant minimalny: 110 Wariant prawdopodobny: 113 Wariant maksymalny: 116

W poniższych tabelach przedstawiono wydatki z perspektywy płatnika publicznego i wspólnej dla porównania leczenia sekwencyjnego z wykorzystaniem apremilastu (scenariusz nowy) względem leczenia sekwencyjnego bez apremilastu w aktywnym ŁZS (scenariusz istniejący).

Tabela 40. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy w wariancie najbardziej prawdopodobnym z perspektywy płatnika publicznego. W nawiasach przedstawiono wyniki z RSS

Perspektywa płatnika publicznego					
Scenariusz nowy (PLN)		Scenariusz istniejący (PLN)		Wydatki inkrementalne (PLN)	
I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Całkowite koszty różniące					
7 099 618	19 316 924	7 235 877	19 199 406	-136 261	117 519
Koszt leku Otezla*					
		0,00	0,00		
Koszty w linii Apremilastu**					
		0,00	0,00		
Koszty w I linii leczenia biologicznego					
		5 662 511	13 290 493		
Koszty w II linii leczenia biologicznego					
		1 534 917	5 802 691		
Koszty BSC					
		38 450	106 221		

*Koszt samego leku Otezla

**Suma kosztu leku Otezla oraz kosztu monitorowania leczenia lekiem Otezla (całkowity koszt różniący w linii leczenia, w której wykorzystywany jest apremilast)

Tabela 41. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy w wariancie najbardziej prawdopodobnym z perspektywy wspólnej. W nawiasach przedstawiono wyniki z RSS

Perspektywa wspólna					
Scenariusz nowy (PLN)		Scenariusz istniejący (PLN)		Wydatki inkrementalne (PLN)	
I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Całkowite koszty różniące					
7 103 647	19 326 660	7 237 442	19 203 728	-133 795	122 932
Koszt leku Otezla*					
		0,00	0,00		
Koszty w linii Apremilastu**					
		0,00	0,00		
Koszty w I linii leczenia biologicznego					
		5 662 511	13 290 493		
Koszty w II linii leczenia biologicznego					
		1 534 917	5 802 691		
Koszty BSC					
		40 014	110 543		

*Koszt samego leku Otezla

**Suma kosztu leku Otezla oraz kosztu monitorowania leczenia lekiem Otezla (całkowity koszt różniący w linii leczenia, w której wykorzystywany jest apremilast)

Wyniki analizy inkrementalnej w wariantcie najbardziej prawdopodobnym przeprowadzonym z perspektywy płatnika publicznego wskazują, że objęcie refundacją leku Otezla w ramach kategorii leków dostępnych na receptę, spowoduje zmianę kosztów całkowitych podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w wysokości:

- -136,26 tys. zł [redacted] zł z RSS) w I roku;
- +117,52 tys. zł [redacted] zł z RSS) w II roku.

Wyniki analizy inkrementalnej w wariantcie najbardziej prawdopodobnym przeprowadzonym z perspektywy wspólnej wskazują, że objęcie refundacją leku Otezla w ramach kategorii leków dostępnych na receptę, spowoduje zmianę kosztów całkowitych podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w wysokości:

- -133,79 tys. zł [redacted] zł z RSS) w I roku;
- +122,93 tys. zł [redacted] zł z RSS) w II roku..

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 42. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	NIE	Wnioskodawca w oszacowaniach liczebność populacji docelowej nie uwzględnił pacjentów po zastosowaniu ≥ 2 LMPCh, u których stwierdzono przeciwwskazania do stosowania leków biologicznych oraz pacjentów, którzy nie kwalifikują się do leczenia biologicznego. Ograniczenia dotyczące oszacowania populacji docelowej przedstawionej przez wnioskodawcę zawarto w rozdziale 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy, obejmujący okres od początku lipca 2017 do końca czerwca 2019 roku.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	Założenia dotyczące finansowania leków były aktualne na dzień złożenia wniosku.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK/NIE	W ramach analizy wrażliwości przeprowadzonej przez Agencję testowano wpływ założenia o stosowaniu apremilastu u 100% pacjentów populacji docelowej w scenariuszu nowym. Powyższe założenie jest zostało przyjęte przez wnioskodawcę w analizie ekonomicznej.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	NIE	Na podstawie wyników analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wykazano, że refundacja apremilastu spowoduje zmiany w rynku leków, zmniejszając udziały leczenia biologicznego w analizowanym horyzoncie czasowym, co wskazuje na zasadność uznania leczenia biologicznego jako technologii alternatywnej dla apremilastu. Ograniczenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków przedstawiono w rozdziale 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	nd	Brak uwag.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	Brak uwag.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Brak uwag.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Wnioskodawca zakłada utworzenie odrębnej grupy limitowej dla produktu Otezla

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	W analizie przeprowadzono analizę wrażliwości oraz analizę wariantów skrajnych

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Wątpliwości Agencji budzi założenie wnioskodawcy o oszacowaniu populacji docelowej na podstawie liczby pacjentów kwalifikujących się do leczenia biologicznego. Powyższe założenie powoduje zaniżenie liczby pacjentów populacji docelowej gdyż dostępność leczenia w ramach programu lekowego jest ograniczona do pacjentów spełniających precyzyjnie określone kryteria włączenia i jest zarezerwowana dla ciężkiej postaci ŁZS. Z kolei preparat Otezla dostępny będzie dla pacjentów w aptece na receptę, co umożliwi refundację preparatu Otezla dla wszystkich pacjentów z ŁZS spełniających warunek niewystarczającej odpowiedzi na leczenie co najmniej dwoma lekami LMPCh, uprzednio nieleczonych lekami biologicznymi. W związku z tym populacja docelowa dla apremilastu jest znacznie szersza od populacji kwalifikującej się do leczenia biologicznego w ramach programu lekowego.

Przyjęcie przez wnioskodawcę, że populacja pacjentów stosujących apremilast w scenariuszu nowym jest równa populacji pacjentów kwalifikujących się do leczenia biologicznego, spowodowało wykluczenie z oszacowań części pacjentów, którzy w rzeczywistej praktyce klinicznej mogliby stosować apremilast:

- po niepowodzeniu co najmniej 2 LMPCh z przeciwwskazaniami do leczenia biologicznego (wnioskodawca uzasadnił to „nieznaczoną liczbą pacjentów”, jednakże nie przedstawiono dowodów na potwierdzenie tego założenia),
- po niepowodzeniu co najmniej 2 LMPCh, jednak niespełniających kryteriów kwalifikacji do programu lekowego „Leczenie łuszczykowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M 07.3)”,

Niedoszacowanie przez wnioskodawcę populacji docelowej potwierdziło również większość ekspertów klinicznych, którzy populację pacjentów z ŁZS, u których mógłby być zastosowany apremilast, szacowali na 400-2000 pacjentów rocznie. Oszacowania ekspertów przedstawiono w rozdziale 3.3. *Liczebność populacji wnioskowanej*.

Ponadto, należy zwrócić uwagę, że wyniki analizy wpływu na budżet w horyzoncie czasowym przedstawionym przez wnioskodawcę wskazują na zmiany w rynku leków spowodowane refundacją apremilastu. Finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii wpływać będzie na zmniejszenie udziałów leczenia biologicznego w przyjętym horyzoncie czasowym. W związku z powyższym zasadne wydaje się uznanie leczenia biologicznego jako technologii alternatywnej dla apremilastu, pomimo iż w analizie klinicznej i ekonomicznej wnioskodawca wskazał na brak aktywnego komparatora dla wnioskowanej technologii.

Jako ograniczenia analizy wpływu na budżet należy również uznać nieuwzględnienie przez wnioskodawcę możliwości stosowania apremilastu w skojarzeniu z lekami LMPCh, co wpłynęłoby na zwiększenie prognozowanych kosztów płatnika publicznego w scenariuszu nowym. Ponadto należy zwrócić uwagę, że stosowanie apremilastu w monoterapii otrzymało negatywną rekomendację organizacji HAS w 2015 r.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W analizie wpływu na budżet przedstawiono wyniki dla scenariuszy skrajnych, które wykazały, że po podjęciu pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Otezla nastąpi zmiana wydatków z perspektywy płatnika publicznego, stanowiących wydatki inkrementalne. W pierwszym roku refundacji wyniosą one -132,6 tys. zł (-529,2 tys. zł z RSS) w wariacie minimalnym oraz -139,9 tys. zł (-558,4 tys. zł z RSS) w wariacie maksymalnym. W drugim roku refundacji wydatki wyniosą +114,4 tys. zł (-719,6 tys. zł z RSS) w wariacie minimalnym oraz +120,7 tys. zł (-759,3 tys. zł z RSS) w wariacie maksymalnym.

Zmiana wydatków inkrementalnych z perspektywy wspólnej wyniesie w pierwszym roku refundacji -130,2 tys. zł (-526,8 tys. zł z RSS) oraz -137,4 tys. zł (-555,8 tys. zł z RSS) w wariacie maksymalnym. W drugim roku refundacji wydatki wyniosą odpowiednio +119,6 tys. zł (-714,3 tys. zł z RSS) i +126,2 tys. zł (-753,7 tys. zł) w wariacie minimalnym i maksymalnym.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy wrażliwości wnioskodawcy, dla parametrów których zmiana powodowała >20% zmianę wyniku inkrementalnego analizy podstawowej.

Tabela 43. Wyniki analizy wrażliwości. W nawiasach przedstawiono wartości z RSS

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (min, max)		Zmiana wyniku inkrementalnego (w %)			
				perspektywy płatnika publicznego		perspektywy wspólna	
				I rok	II rok	I rok	II rok
Odsetek chorych włączonych do leczenia Otezla® przed kwalifikacją do PL spośród wszystkich chorych z kwalifikacją do PL	50,00%	Min	62,50%	25,00% (25,00%)	25,00% (25,00%)	25,00% (25,00%)	25,00% (25,00%)
	50,00%	Max	37,50%	-25,00% (-25,00%)	-25,00% (-25,00%)	-25,00% (-25,00%)	-25,00% (-25,00%)
Odpowiedź PsARC – Adalimumab	0,63	Min	0,54	-13,58% (-3,40%)	94,96% (-15,09%)	-13,72% (-3,39%)	90,63% (-15,18%)
Odpowiedź PsARC – Etanercept	0,75	Min	0,64	-25,86% (-6,48%)	150,99% (-24,00%)	-26,17% (-6,47%)	144,15% (-24,14%)
Ryzyko dyskontynuacji leczenia (roczne) po początkowym okresie leczenia – Etanercept	0,0126	Min	0,0095	1,08% (0,27%)	-24,47% (3,89%)	1,09% (0,27%)	-23,32% (3,91%)
Odpowiedź PsARC – Adalimumab	0,63	max	0,72	12,78% (3,20%)	-89,38% (14,21%)	12,92% (3,19%)	-85,31% (14,29%)
Odpowiedź PsARC – Etanercept	0,75	max	0,84	21,76% (5,45%)	-127,06 % (20,19%)	22,02% (5,44%)	-121,30 % (20,31%)
Ryzyko dyskontynuacji leczenia (roczne) po początkowym okresie leczenia – Etanercept	0,0126	max	0,0158	-1,07% (-0,27%)	23,75% (-3,77%)	-1,08% (-0,27%)	22,63% (-3,79%)

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne, zgodnie z założeniami oszacowań kontrolnych oraz aktualizujących przedstawionych w analizie ekonomicznej w rozdziale 5.3.4. *Obliczenia własne Agencji*.

Ponadto, w ramach w ramach obliczeń własnych Agencji przyjęto założenie o stosowaniu apremilastu u 100% pacjentów populacji docelowej w scenariuszu nowym. Powyższe założenie jest zgodne z przyjętym przez wnioskodawcę w analizie ekonomicznej.

Wyniki przedstawiono z perspektywy płatnika publicznego.

Tabela 44. Wyniki analizy wpływu na budżet: obliczenia Agencji w wariancie najbardziej prawdopodobnym z perspektywy płatnika publicznego. W nawiasach przedstawiono wyniki z RSS

Wydatki inkrementalne (PLN)	
I rok	II rok
Całkowite koszty różniące	
1 125 972 (310 945)	3 211 488 (1 497 600)
Koszt leku Otezla	
4 727 417 (3 912 390)	9 941 096 (8 227 208)
Koszty w linii Apremilastu	
4 905 345 (4 090 318)	10 178 122 (8 464 234)
Koszty w I linii leczenia biologicznego	
-3 076 584	-5 372 852
Koszty w II linii leczenia biologicznego	
-684 522	-1 556 372
Koszty BSC	
-18 268	-37 408

Wyniki alternatywnej analizy inkrementalnej w wariancie najbardziej prawdopodobnym przeprowadzonym z perspektywy płatnika publicznego wskazują, że objęcie refundacją leku Otezla w ramach kategorii leków dostępnych na receptę, spowoduje **wzrost** kosztów całkowitych podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w wysokości:

- 1,13 mln PLN [redacted] zł z RSS) w I roku;
- 3,21 mln PLN [redacted] zł z RSS) w II roku.

6.4. Komentarz Agencji

Analizę wpływu na budżet objęcia refundacją preparatu Otezla w leczeniu dorosłych chorych z aktywnym łuszczycowym zapaleniem stawów (ŁZS), przeprowadzono w 2 letnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej.

Oszacowanie wydatków związanych z refundacją leków Otezla przeprowadzono dla porównania leczenia sekwencyjnego z wykorzystaniem apremilastu (scenariusz nowy) względem leczenia sekwencyjnego bez apremilastu w aktywnym ŁZS (scenariusz istniejący).

Wyniki analizy inkrementalnej w wariancie najbardziej prawdopodobnym przeprowadzonym z perspektywy płatnika publicznego wskazują, że objęcie refundacją leku Otezla w ramach kategorii leków dostępnych na receptę, spowoduje zmianę kosztów całkowitych podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w wysokości:

- -136,26 tys. zł [redacted] zł z RSS) w I roku;
- +117,52 tys. zł [redacted] zł z RSS) w II roku.

Wyniki analizy inkrementalnej w wariancie najbardziej prawdopodobnym przeprowadzonym z perspektywy wspólnej wskazują, że objęcie refundacją leku Otezla w ramach kategorii leków dostępnych na receptę, spowoduje zmianę kosztów całkowitych podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w wysokości:

- -133,79 tys. zł [redacted] zł z RSS) w I roku;
- +122,93 tys. zł [redacted] zł z RSS) w II roku.

Znaczny wzrost kosztów w II roku horyzontu czasowego w scenariuszu istniejącym i nowym, wynika z konstrukcji modelu, zakładającego stopniowe włączanie pacjentów do terapii i kumulacje związanych z tym kosztów.

Uzyskane oszczędności spowodowane są wprowadzeniem apremilastu do sekwencji leczenia pacjentów z ŁZS i wynikających z tego różnic dotyczących kosztów zastosowania leczenia biologicznego i BSC w scenariuszu nowym i istniejącym. W analizie przyjęto założenie, że w scenariuszu nowym 50% chorych z populacji docelowej rozpocznie przed leczeniem biologicznym terapię z wykorzystaniem apremilastu, a pozostałe 50% wejdzie od razu na ścieżkę leczenia biologicznego, natomiast w scenariuszu istniejącym leczenie biologiczne stosowane będzie przez 100% pacjentów. W związku z powyższym, część kosztów stosowania leczenia biologicznego w scenariuszu nowym ponoszona będzie poza analizowanym horyzontem czasowym. Należy zatem podkreślić, że uzyskane oszczędności związane są z krótkim okresem horyzontu czasowego przyjętego przez wnioskodawcę. W dłuższym horyzoncie czasowym, refundacja dodatkowego preparatu w sekwencji leczenia ŁZS związana będzie z ponoszeniem przez płatnika publicznego dodatkowych kosztów.

Przedstawione wyniki analizy wpływu na budżet należy interpretować biorąc pod uwagę ograniczenia związane z oszacowaniem populacji docelowej na podstawie liczby pacjentów kwalifikujących się do leczenia biologicznego, wpływające na zaniżenie liczby pacjentów stosujących apremilast. Zidentyfikowane ograniczenia przedstawiono w rozdziale 6.3.1. *Ocena modelu wnioskodawcy*.

Biorąc pod uwagę ograniczenia odnoszące się do liczebności populacji docelowej oraz możliwość stosowania apremilastu w ramach refundacji otwartej, co może przełożyć się na brak kontroli preskrypcji leku, należałoby rozważyć finansowanie apremilastu w ramach programu lekowego.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Ze względu na wykazane w analizie wpływu na budżet oszczędności dla płatnika publicznego, odstąpiono od przeprowadzenia analizy racjonalizacyjnej.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania preparatu Otezla (apremilast) w leczeniu dorosłych pacjentów z ŁZS, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 07.10.2016. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 rekomendację pozytywną (SMC 2015), 1 pozytywną warunkową (CADTH 2015), 3 negatywne (NHS PMAPC 2016, NICE 2015, NCPE 2016) oraz 1 rekomendację, która w swojej treści pozytywnie odnosiła się do produktu leczniczego Otezla w skojarzeniu z przeciwreumatycznymi LMPCh w leczeniu dorosłych chorych na ŁZS, natomiast negatywnie do produktu leczniczego Otezla stosowanego w ramach monoterapii. Przedstawiono również dokument IQWIG 2015, w którym oceniono możliwość uzyskania dodatkowych korzyści ze stosowania apremilastu u pacjentów z ŁZS. Powodem negatywnych decyzji refundacyjnych był brak dowodów naukowych potwierdzających korzyści ze stosowania apremilastu w populacji docelowej oraz nieefektywność kosztowa.

Tabela 45. Rekomendacje refundacyjne dla preparatu Otezla (apremilast)

Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
NHS PMAPC 2016 (Wielka Brytania)	Negatywna	Chorzy na aktywną postać ŁZS, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie przeciwreumatycznymi LMPCh lub u których wystąpiła nietolerancja do stosowania takiego leczenia.	<p>Apremilast w monoterapii lub w skojarzeniu z LMPCh nie jest zalecany w leczeniu chorych na aktywne ŁZS, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie przeciwreumatycznymi LMPCh lub u których występują przeciwwskazania do stosowania takiego leczenia.</p> <p>Zgodnie z rekomendacją wydaną przez NICE apremilast nie może zostać zarekomendowany jako lek skuteczny klinicznie w leczeniu ŁZS, podawany przed lub po zastosowaniu leków z grupy inhibitorów TNF-alfa lub u chorych u których występują przeciwwskazania do zastosowania inhibitorów TNF-alfa, z powodu braku dowodów w tych populacjach chorych.</p> <p>Rekomendację wydano na podstawie decyzji NICE.</p>
CADTH 2015 (Kanada)	Pozytywna warunkowo	Dorośli chorzy na aktywne ŁZS, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie przeciwreumatycznymi LMPCh, u których wystąpiła nietolerancja przy wcześniejszym leczeniu przeciwreumatycznymi LMPCh, lub u których występują przeciwwskazania do stosowania takiego leczenia.	<p>Apremilast jest rekomendowany w leczeniu dorosłych chorych na aktywne ŁZS, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie przeciwreumatycznymi LMPCh, u których wystąpiła nietolerancja przy wcześniejszym leczeniu przeciwreumatycznymi LMPCh, lub u których występują przeciwwskazania do stosowania takiego leczenia, w przypadku, gdy spełnione zostaną następujące warunki:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeprowadzenie leczenia pod opieką lekarza doświadczonego w diagnozowaniu i leczeniu ŁZS; • obniżenie ceny leku. <p>W trzech badaniach RCT wykazano wyższą skuteczność apremilastu w porównaniu do PLC w</p>

Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
			<p>redukcji objawów choroby oraz w poprawie jakości życia chorych na ŁZS.</p> <p>Apremilast w porównaniu z BSC był związany ze wzrostem współczynnika kosztów-użyteczności, w związku z czym apremilast w zaproponowanej cenie wydaje się nie być efektywnym kosztowo leczeniem w danym wskazaniu.</p> <p>Jednocześnie CDEC (Canadian Drug Expert Committee) zwróciło uwagę na możliwość zastosowania apremilastu w leczeniu ŁZS u pacjentów nieodpowiadających na leczenie DMARD, ale niekwalifikujących się do leczenia biologicznego</p>
HAS 2015 (Francja)	Pozytywna/ Negatywna	Dorośli chorzy na aktywne ŁZS, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie LMPCh lub u których wystąpiła nietolerancja przy wcześniejszym leczeniu LMPCh.	<p>Ze względu na niewielką skuteczność oraz brak danych w porównaniu z aktywnym komparatorem nie rekomenduje się umieszczenia na liście leków refundowanych i na liście leków dopuszczonych do użytku szpitalnego, produktu leczniczego Otezla stosowanego w ramach monoterapii w leczeniu ŁZS u chorych wykazujących niewystarczającą odpowiedź na leczenie lub nietolerancję LMPCh.</p> <p>Rekomenduje się natomiast umieszczenie na liście leków refundowanych i na liście leków dopuszczonych do użytku szpitalnego, produktu leczniczego Otezla w skojarzeniu z przeciwreumatycznymi LMPCh w leczeniu dorosłych chorych na łuszczycowe zapalenie stawów, wykazujących niewystarczającą odpowiedź na leczenie lub nietolerancję tego leczenia, gdy terapia biologiczna nie jest brana pod uwagę.</p>
NICE 2015 (Wielka Brytania)	Negatywna	Dorośli chorzy na aktywne ŁZS, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie przeciwreumatycznymi LMPCh lub u których wystąpiła nietolerancja tego leczenia.	<p>Z powodu braku wystarczających dowodów, apremilast w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi przeciwreumatycznymi LMPCh nie jest zalecany w leczeniu dorosłych chorych na aktywne ŁZS, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie przeciwreumatycznymi LMPCh lub których wystąpiła nietolerancja tego leczenia.</p> <p>Chorzy leczeni apremilastem przed publikacją zaleceń NHS, powinni mieć możliwość kontynuowania leczenia do czasu kiedy chorzy lub ich lekarze uznają zaprzestanie tego leczenia za odpowiednie.</p> <p>NICE w toku oceny leku apremilast wykazał, że zysk QALY wynika tylko i wyłącznie z dodania trzeciego aktywnego leku do sekwencji leczenia ŁZS (sekwencja leczenia z APR vs sekwencja leczenia bez APR). W tym celu przeprowadził porównanie sekwencji leczenia złożonej z tej samej liczby aktywnych cząstek: APR, ADA, ETN i BSC vs ADA, ETN, GOL i BSC. Sekwencja z apremilastem okazała się terapią mniej skuteczną i tańszą. Reasumując NICE stwierdził, że oszczędności generowane za utratę QALY są zbyt niskie, aby terapia apremilastem była kosztowo efektywna.</p>
SMC 2015 (Szkocja)	Pozytywna	Dorośli chorzy na aktywne ŁZS, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie przeciwreumatycznymi LMPCh lub u których wystąpiła nietolerancja przy wcześniejszym leczeniu przeciwreumatycznymi LMPCh.	SMC rekomenduje umieszczenie apremilastu w monoterapii lub w skojarzeniu z innym przeciwreumatycznym LMPCh na liście leków refundowanych, ponieważ w badaniu RCT, III fazy, przeprowadzonym wśród chorych na aktywne ŁZS stosujących apremilast istotnie statystycznie częściej odnotowywano odpowiedź ACR20 po 16 tygodniach w porównaniu do PLC.
NCPE 2016 (Irlandia)	Negatywna	Apremilast w monoterapii lub w skojarzeniu z lekami LMPCh w leczeniu aktywnego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych pacjentów, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie lub którzy nietolerują wcześniejszego leczenia LMPCh.	Apremilast nie jest zalecany w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym ŁZS co uzasadniono wątpliwościami dotyczącymi efektywności ekonomicznej.

Ponadto odnaleziono dokument IQWIG 2015, w którym oceniano korzyści wynikające ze stosowania apremilastu (w monoterapii lub w skojarzeniu z LMPCh) w porównaniu z inhibitorami TNFa (etanercept, adalimumab, infliksymab, golimumab), u dorosłych pacjentów z czynnym łuszczycowym zapaleniem stawów, którzy nie odpowiedzieli albo nie tolerowali wcześniejszej terapii LMPCh. Ze względu na brak dowodów, niemożliwe było stwierdzenie dodatkowych korzyści zdrowotnych w ww. populacji wynikających ze stosowania apremilastu.

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

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

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka tak/nie
Austria	100%	Leczenie refundowane w 100%. W przypadku braku odpowiedzi na leczenie po 24 tygodniach terapii brak kontynuacji finansowania. Finansowanie ograniczone do terapii prowadzonych przez reumatologów, pierwsza refundacja po uprzednim zastosowaniu leków z grupy LMPCH.	nie
Belgia	100%	Refundacja do 18 miesięcy. W przypadku braku odpowiedzi na leczenie po 24 tygodniach terapii brak kontynuacji finansowania. Do leczenia refundowanego są kwalifikowani chorzy dorośli na ŁZS spełniający następujące warunki: 1) ŁZS wielostawowe, niezadawalająca odpowiedź na leczenie metotrexatem, minimum 5 zajętych stawów i punktacja w skali HAQ równa lub powyżej 25 punktów (kwestionariusz oceny zdrowia), 2) ŁZS z zajęciem niewielu stawów niezadawalająca odpowiedź na leczenie metotrexatem, sulfasalazyną, niesterydowymi lekami przeciwzapalnymi; co najmniej trzy stawy zajęte, punktacja w skali NRS (Numeryczna Skala nasilenia Bólu) równa lub powyżej 4 punktów.	nie
Bułgaria	nie dotyczy	nie dotyczy	nie
Chorwacja	nie dotyczy	nie dotyczy	nie
Cypr	nie dotyczy	nie dotyczy	nie
Czechy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie
Dania	nie dotyczy	nie dotyczy	nie
Finlandia	60% aż do przekroczenia przez pacjenta wydatków w wysokości 610 EURO w ciągu roku, każde kolejne opakowanie opłata pacjenta wynosi 2,50 EURO	bez ograniczeń	nie
Francja	nie dotyczy	nie dotyczy	nie
Grecja	100%	bez ograniczeń	nie
Hiszpania	100%	Leczenie refundowane w 100%. W przypadku braku odpowiedzi na leczenie po 24 tygodniach terapii brak kontynuacji finansowania. Finansowanie ograniczone do terapii prowadzonych przez dermatologów i reumatologów.	tak
Holandia	100%	lecznictwo szpitalne	nie
Irlandia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie
Islandia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie
Liechtenstein	nie dotyczy	nie dotyczy	nie
Litwa	nie dotyczy	nie dotyczy	nie
Luksemburg	100%	bez ograniczeń	nie
Łotwa	nie dotyczy	nie dotyczy	nie
Malta	nie dotyczy	nie dotyczy	nie
Niemcy	100%	bez ograniczeń	nie
Norwegia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie


Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka tak/nie
Portugalia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie
Rumunia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie
Słowacja	nie dotyczy	nie dotyczy	nie
Słowenia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie
Szwajcaria	100%	Leczenie refundowane w 100%. W przypadku braku odpowiedzi po 24 tygodniach terapii brak kontynuacji finansowania. Finansowanie ograniczone do terapii prowadzonych przez reumatologów i dermatologów.	nie
Szwecja	100% refundacji po przekroczeniu przez pacjenta rocznych wydatków na leczenie w wysokości SEK 2200	Wyłącznie w monoterapii w ŁZS.	nie
Węgry	nie dotyczy	nie dotyczy	nie
Wielka Brytania	nie dotyczy	nie dotyczy	nie
Włochy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę OTEZLA (apremilast) jest finansowany w 10 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych). Najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100%. W Austrii, Belgii, Hiszpanii i Szwajcarii w przypadku braku odpowiedzi po 24 tyg. terapii apremilastem, finansowanie leku OTEZLA nie jest kontynuowane. We wszystkich rozpatrywanych krajach nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

11. Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów

11.1. Opinie ekspertów klinicznych


Tabela 47. Opinie ekspertów dotyczące finansowania wnioskowanej technologii

Ekspert	Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych	Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych	Stanowisko własne ws. finansowania ze środków publicznych
<p>Prof. dr hab. n. med. Marek Brzosko Konsultant Krajowy w dziedzinie reumatologii</p>	<p>Leczenie powinno być finansowane ze środków publicznych. Badania kliniczne udowodniły skuteczność leku w ŁZS, nieco korzystniejszy profil bezpieczeństwa niż dotychczas stosowanych leków biologicznych.</p>	<p>Nie są mi znane argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych tego leku. Jednak cena leku powinna być zdecydowanie niższa niż leków biologicznych TNF-alfa, zwłaszcza biologicznych.</p>	<p>Apremilast charakteryzuje się nowym, odmiennym mechanizmem działania spośród wszystkich innych leków stosowanych dotychczas w leczeniu ŁZS, stanowi kolejną skuteczną i bezpieczną opcję terapeutyczną u chorych z ŁZS. Apremilast jest inhibitorem fosfodiesterazy 4. Bardzo dobry efekt terapeutyczny został dobrze udokumentowany w badaniach klinicznych zacytowanych powyżej. Być może jego miejsce w leczeniu ŁZS mogłoby być po nieskuteczności lub nietolerancji leków modyfikujących przebieg choroby, a przed zastosowaniem leków biologicznych. Lek musiałby być zdecydowanie tańszy (w USA cena za roczne leczenie wynosi około 40000 zł, takie informacje znalazłem w Internecie)</p>
	<p>Łuszczycowe Zapalenie Stawów (ŁZS) jest przewlekłą chorobą zapalną stawów, występującą u chorych z łuszczycą, o bardzo zróżnicowanym obrazie klinicznym, przebiegającą z zajęciem stawów obwodowych i/ lub kręgosłupa, której często towarzyszy zapalenie palców (dactylitis) i przyczepów ścięgniastych (entesitis). Leczenie jest modyfikowane w zależności od postaci choroby. Klasyczne, syntetyczne leki modyfikujące przebieg choroby (ksLMPCH) (metotreksat, leflunomid, sulfasalazyna czy cyklosporyna) są stosowane najczęściej w postaci przebiegającej z zapaleniem stawów obwodowych. Jednak u ok. 40% chorych obserwowana jest nieskuteczność lub nietolerancja ksLMPCH. W tej grupie chorych, u których zastosowanie leków biologicznych (bLMPCH) jest nieodpowiednie lub przeciwwskazane, apremilast (inhibitor fosfodiesterazy 4) może przynieść istotną korzyść. Apremilast wykazuje również skuteczność w ŁZS przebiegającym z zapaleniem</p>	<p>Nie dotyczy</p>	<p>Różnorodność obrazu klinicznego ŁZS stwarza trudności w wyborze leku skutecznego. Większe możliwości w wyborze skutecznego leku dają większe szanse na osiągnięcie celu leczenia (remisji lub niskiej aktywności choroby). Popieram wniosek o sfinansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii we wskazaniu podanym na początku formularza. Jednocześnie nadmieniam, że brak jest badań pozwalających na ustalenie kryteriów doboru leku u chorych na ŁZS po nieskuteczności 2 ksLMPCH.</p>

Ekspert	Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych	Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych	Stanowisko własne ws. finansowania ze środków publicznych
	palców i/lub przyczepów ścięgniastych.		
<p>Dr hab. n. med. Joanna Maj Konsultant Krajowy w dziedzinie dermatologii i wenerologii</p>	<p>Wnioskowana technologia powinna być finansowana ze środków publicznych ponieważ na rynku krajowym brakuje produktów medycznych, które mogłyby być stosowane przy braku odpowiedzi terapeutycznej na stosowane inne układowe leki. Poza tym apremilast charakteryzuje się :</p> <ul style="list-style-type: none"> - łatwą drogą podania (doustnie) - korzyści uzyskane przy stosowaniu apremilastu przewyższają ryzyko jego działań ubocznych - można apremilast łączyć z innymi lekami przeciwreumatycznymi - lek będzie stanowił dodatkową opcję terapeutyczną , która pozwoli na dokonanie wyboru przez leczącego dłuższej lub krótszej ścieżki leczenia - jest lekiem o udowodnionej skuteczności 	<p>Nie dotyczy</p>	<p>Apremilast blokując fosfodiesterazę typu 4(PDE4) zmniejsza poziom cytokin, które odgrywają znaczącą rolę w patogenezie procesu zapalnego leżącego u podstaw łuszczykowego zapalenia stawów, dlatego też może być stosowany u pacjentów, którzy nie reagują na inne leki układowe. To nowy lek o unikalnym mechanizmie działania. Jest alternatywą dla pacjentów, u których stwierdza się łagodną niewydolność nerek, a tym samym może zastąpić w terapii, w takich przypadkach, cyklosporynę. Może być stosowany samodzielnie lub także być łączony np. z metotreksatem. Lek podawany jest doustnie, co może mieć pewne znaczenie dla pacjentów, którzy nie tolerują z różnych przyczyn iniekcji. Korzyści uzyskane przy stosowaniu apremilastu przewyższają ryzyko jego działań ubocznych. Apremilast to skuteczna i bezpieczna opcja terapeutyczna, która umożliwi w niektórych przypadkach odroczenie terapii lekami biologicznymi, jednocześnie nie wykluczając możliwości włączenia pacjenta do Programu Leczenia Łuszczykowego Zapalenia Stawów.</p>

11.2. Opinie organizacji reprezentujących pacjentów

Tabela 48. Opinie ekspertów dotyczące finansowania wnioskowanej technologii

Ekspert	Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych	Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych	Stanowisko własne ws. finansowania ze środków publicznych
	<p>Apremilast jest lekiem skutecznym i bezpiecznym w leczeniu aktywnej postaci ŁZS, ma także dogodną (doustną) formę podania. Zważywszy na ograniczone możliwości terapeutyczne chorych , w tym wskazaniu apremilast stanowi dodatkową opcję terapeutyczną w aktualnie stosowanej ścieżce leczenia.</p>	<p>Nie dotyczy</p>	<p>Apremilast charakteryzuje się unikalnym mechanizmem działania spośród wszystkich innych dotychczas stosowanych leków, dlatego powinien być finansowany ze środków publicznych. Stanowi on skuteczną i bezpieczną opcję terapeutyczną u chorych z ŁZS. Apremilast nie wyklucza stosowania u chorych leków biologicznych, pozwala natomiast odroczyć w czasie rozpoczęcie leczenia biologicznego, jak również opóźnia wystąpienie charakterystycznych dla tych leków działań niepożądanych.</p>

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Przedmiotem oceny jest wniosek o objęcie refundacją produktu leczniczego:

- Otezla (apremilast), tabl. powł. 30 mg, 56 szt., kod EAN 5909991202200;
- Otezla (apremilast), tabl. powł. 10, 20, 30 mg, 27 szt. (4 szt. po 10 mg; 4 szt. po 20 mg; 19 szt. po 30 mg), kod EAN 5909991202194.

we wskazaniu: „Aktywne łuszczycowe zapalenie stawów u dorosłych pacjentów, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie co najmniej dwoma lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (LMPCh) i u których dalsze leczenie wyłącznie LMPCh nie jest rozważane, uprzednio nieleczeni lekami biologicznymi” – zgodnie z załączonym do pisma MZ znak PLR.4600.1293.2016.9.MKR wnioskiem strony Celgene Europe Limited z dn. 26.09.2016 r.

Problem zdrowotny

Łuszczycowe zapalenie stawów jest przewlekłą autoimmunologiczną chorobą zapalną, zaliczaną do grupy spondyloartropatii. Choroba charakteryzuje się występowaniem zapalenia stawów obwodowych, kręgosłupa lub przyczepów ścięgniętych u osoby z łuszczycą skóry lub paznokci. Zapalenie stawów występuje u około 5-30% chorych na łuszczycę, stanowiących ok. 2% populacji. Choroba występuje równie często u kobiet i u mężczyzn, jednak postać z zajęciem stawów kręgosłupa występuje 3 razy częściej u mężczyzn. ŁZS rozpoczyna się zazwyczaj między 20. a 50. r.ż., zdarza się również postać młodzieńcza, przeważnie pomiędzy 9. a 12. r.ż.

Alternatywne technologie medyczne

Apremilast stanowi dodatkową opcję terapeutyczną w aktualnie stosowanej ścieżce terapeutycznej u chorych na ŁZS, która prawdopodobnie spowoduje odroczenie w czasie terapii lekami biologicznymi.

Jednocześnie analizując włączone do analizy klinicznej badania PALACE1-3, należy stwierdzić, że apremilast może być stosowany zarówno po nieskuteczności terapii LMPCh (po 1 jak i ≥ 2 preparatami) jaki i przed lub po terapii biologicznej – wskazuje na to zarówno charakterystyka badanej populacji jaki kryteria włączenia/wykluczenia ww. badań.

W związku z powyższym oraz biorąc pod uwagę wytyczne praktyki klinicznej i opinie ekspertów aktywnym komparatorem dla apremilastu w przypadku chorych z ŁZS, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie co najmniej dwoma lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (LMPCh) i u których dalsze leczenie wyłącznie LMPCh nie jest rozważane, uprzednio nieleczeni lekami biologicznymi, jest terapia biologiczna TNF-alfa (w tym infliksymab, adalimumab, etanercept oraz golimumab).

Jednocześnie należy zaznaczyć, że wnioskodawca przedstawił wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania apremilastu i leków biologicznych.

Ponadto w przypadku chorych, u których LMPCh i terapię biologiczną (infliksymab, adalimumab, etanercept, golimumab) nie mogą być zastosowane albo są przeciwwskazane komparatorem jest najlepsze leczenie wspomagające (BSC).

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 19 sierpnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 48), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce we wskazaniu ŁZS są: adalimumab, etanercept, golimumab i infliksymab w ramach programu lekowego „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10: L40.5, M07.1, M07.2, M07.3)” oraz metotreksat, prednison i prednisolonum dostępne w aptece na receptę.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Populacja uwzględniona w badaniach włączonych do analizy klinicznej wnioskodawcy (PALACE 1-3) nie odpowiada populacji wnioskowanej. W badaniach włączonych do analizy uczestniczyli dorośli chorzy na aktywną postać ŁZS, u których zastosowano uprzednio standardową terapię LMPCh (pacjenci mogli być uprzednio leczeni ≥ 1 LMPCh) i/lub leczenie biologiczne (na przykład w badaniu PALACE1 41 (24,4%) pacjentów stosowało uprzednio leczenie biologiczne). Ponadto w badaniu uczestniczyli również pacjenci nieleczeni LMPCh oraz nieleczeni lekami biologicznymi. Tym samym brak dowodów naukowych, pozwalających na ocenę skuteczności apremilastu w populacji wnioskowanej, tj.: „Aktywne łuszczycowe zapalenie stawów u dorosłych pacjentów, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie co najmniej dwoma lekami

przeciwwskazaniami modyfikującymi przebieg choroby (LMPCh) i u których dalsze leczenie wyłącznie LMPCh nie jest rozważane, uprzednio nieleczeni lekami biologicznymi.”

W związku z powyższym wnioskodawca przedstawił skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo apremilastu dla populacji szerszej od wnioskowanej tzn.: aktywne łuszczycowe zapalenie stawów u dorosłych pacjentów, leczonych uprzednio nieskutecznie LMPCh i nieleczonych biologicznie.

Natomiast wnioskodawca nie przedstawił dowodów naukowych na skuteczność i bezpieczeństwo apremilastu dla porównania z:

- leczeniem biologicznym TNF-alfa (w tym infliksymab, adalimumab, etanercept oraz golimumab) u chorych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie co najmniej dwoma LMPCh, lub u których terapia LMPCh nie będzie tolerowana albo istnieją przeciwwskazania do jej zastosowania, spełniających kryteria włączenia do programu lekowego leczenia ŁZS;
- z BSC u chorych, u których LMPCh i terapię biologiczną (infliksymab, adalimumab, etanercept, golimumab) nie mogą być zastosowane albo są przeciwwskazane.

Brak badań bezpośrednio porównujących apremilast z aktywną terapią lekami biologicznymi lub LMPCh oraz z BSC, wpływa na obniżenie wnioskowania nt. skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej terapii.

W badaniach włączonych do analizy wnioskodawcy nie oceniano przeżycia całkowitego pacjentów. Wśród istotnych klinicznie punktów końcowych analizowano jakość życia pacjentów wyrażoną: PASI 50/75/90, PsARC, HAQ-DI.

Dodatkowo patrz ograniczenia zawarte w rozdz. 3.6. „Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę”, 4.1.1. „Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia”, 4.1.3.2. „Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy” i 4.1.4. „Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy”.

Skuteczność apremilastu względem leków biologicznych (Wyniki NMA)

Najwyższą skutecznością w odniesieniu do prawdopodobieństwa wystąpienia ACR20/50 względem placebo charakteryzują się infliksymab w dawce 5 mg/kg oraz golimumab w dawce 50 mg. Dane dotyczące prawdopodobieństwa wystąpienia odpowiedzi ACR70 wskazują, że najwyższą skutecznością względem placebo charakteryzują się infliksymab w dawce 5 mg/kg, golimumab w dawce 50 mg oraz etanercept w dawce 25 mg (stosowany 2x na tydzień). Najwyższe prawdopodobieństwo wystąpienia odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami PsARC odnotowano u chorych leczonych golimumabem w dawce 50 mg oraz infliksymabem w dawce 5 mg/kg. Najwyższą skutecznością w odniesieniu do wystąpienia odpowiedzi PASI-50 charakteryzuje się infliksymab stosowany w dawce 5 mg/kg oraz golimumab w dawce 100 mg. Najwyższe prawdopodobieństwo wystąpienia odpowiedzi PASI-75 odnotowano dla infliksymabu (5mg/kg) oraz golimumabu (100 mg). Infliksymab stosowany w dawce 5 mg/kg oraz golimumab stosowany w dawce 100 mg okazały się najbardziej skuteczne spośród analizowanych leków w odniesieniu do prawdopodobieństwa wystąpienia odpowiedzi PASI-90. Największą poprawę w zakresie oceny jakości życia na podstawie skali HAQ-DI odnotowano dla infliksymabu oraz etanerceptu. W grupie chorych, u których stwierdzono wystąpienie odpowiedzi PaARC najlepsze wyniki w stosunku do poprawy jakości życia w skali HAQ-DI odnotowano u chorych poddanych terapii infliksymabem oraz etanerceptem. W grupie chorych, u których nie stwierdzono wystąpienia odpowiedzi PaARC najlepsze wyniki w stosunku do poprawy jakości życia w skali HAQ-DI odnotowano również u chorych poddanych terapii infliksymabem oraz etanerceptem.

Analiza bezpieczeństwa

W III fazie badań klinicznych dla apremilastu najczęściej zgłaszano zaburzenia czynności układu pokarmowego, włączając w to biegunkę (15,7%) oraz nudności (13,9%). Objawy te miały w większości nasilenie łagodne do umiarkowanego. U 0,3% chorych biegunki oraz 0,3% nudności miały ciężki przebieg. Opisane objawy niepożądane występowały w czasie pierwszych 2 tygodni leczenia i zazwyczaj ustępowały w ciągu 4 tygodni. Do innych najczęściej występujących objawów niepożądanych można zaliczyć zakażenia górnych dróg oddechowych (8,4%), ból głowy (7,9%) oraz napięciowy ból głowy (7,2%). Ogólnie, większość objawów niepożądanych miało łagodny lub umiarkowany charakter. Objawy niepożądane, które najczęściej prowadziły do przerwania leczenia podczas pierwszych 16 tygodni leczenia to biegunka (1,7%) oraz nudności (1,5%). Częstość występowania ciężkich objawów niepożądanych była niska i nie dotyczyła w szczególności sposobu żadnego konkretnego układu lub narządu.

Bezpieczeństwo apremilastu względem leków biologicznych (Wyniki NMA)

Wyniki NMA wskazują, że najmniejsze prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem odnotowano kolejno w przypadku ADA oraz ETA. Najmniejsze prawdopodobieństwo wystąpienia biegunki, bólu głowy i zakażenia górnych dróg oddechowych odnotowano w przypadku ADA.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA, porównując ze sobą sekwencję leczenia z apremilastem (APR, ADA, ETN, BSC) z sekwencją leczenia bez apremilastu (ADA, ETN, BSC) u dorosłych pacjentów z aktywnym łuszczycowym zapaleniem stawów, leczonych uprzednio nieskutecznie LMPCh w 40-letnim horyzoncie czasowym.

Skuteczność kliniczna apremilastu zaimplementowana do modelu ekonomicznego dotyczy populacji znacznie szerszej tzn.: aktywne łuszczycowe zapalenie stawów u dorosłych pacjentów, leczonych uprzednio nieskutecznie LMPCh i nieleczonych biologicznie. W związku z powyższym wnioskodawca nie przedstawił dowodów naukowych, pozwalających na ocenę kosztowej efektywności apremilastu dla porównania z:

- leczeniem biologicznym TNF-alfa (w tym infliksymab, adalimumab, etanercept oraz golimumab) u chorych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie co najmniej dwoma LMPCh, lub u których terapia LMPCh nie będzie tolerowana albo istnieją przeciwwskazania do jej zastosowania, spełniających kryteria włączenia do programu lekowego leczenia ŁZS;
- z BSC u chorych, u których LMPCh i terapie biologiczne (infliksymab, adalimumab, etanercept, golimumab) nie mogą być zastosowane albo są przeciwwskazane.

Brak badań bezpośrednio porównujących apremilast z aktywną terapią lekami biologicznymi lub LMPCh oraz z BSC. Dane dla porównania apremilastu z lekami biologicznymi zaimplementowano z metaanalizy sieciowej.

Kluczowym elementem modelu ekonomicznego wnioskodawcy jest przyjęcie następującego założenia: jakość życia pacjentów odpowiadających na leczenie nie ulega zmianie i utrzymuje się do zakończenia leczenia. W przypadku przejścia na leczenie BSC, pacjent uzyskuje wartości jakości życia taką, jak przed rozpoczęciem całej sekwencji leczenia (wartość bazowa), a następnie wartość ta systematycznie spada (wzrost wartości HAQ-DI).

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie sekwencji leczenia z APR w porównaniu do sekwencji leczenia bez APR jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR wyniósł 133 533,39 zł/QALY (██████████ zł/QALY z RSS). Wartość uwzględniająca RSS znajduje się poniżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji. Większy zysk QALY u pacjentów stosujących sekwencję leczenia z APR w porównaniu do pacjentów stosujących sekwencję leczenia bez APR, wynika przede wszystkim z porównania ze sobą terapii opartych na różnej liczbie aktywnych cząsteczek (APR, ADA, ETN vs ADA, ETN).

Mimo braku badań klinicznych potwierdzających utrzymanie skuteczności apremilastem w długim horyzoncie czasu oraz zastrzeżeń NICE/CADTH dotyczących niniejszego założenia, wnioskodawca nie skrócił horyzontu analizy podstawowej lub nie testował spadku skuteczności apremilastu (wyrażonej w HAQ-DI lub PsARC).

Aktualizacja oszacowań wnioskodawcy wykazała, że stosowanie sekwencji leczenia z APR w porównaniu do sekwencji leczenia bez APR może być droższe i skuteczniejsze albo droższe i mniej skuteczne odpowiednio w horyzoncie 40 i 2 letnim. Oszacowany ICUR wyniósł ██████████ zł/QALY w 40-letnim horyzoncie czasowym, w drugim przypadku sekwencja leczenia z APR okazała się terapią zdominowaną.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Analizę wpływu na budżet objęcia refundacją preparatu Otezla w leczeniu dorosłych chorych z aktywnym łuszczycowym zapaleniem stawów (ŁZS), przeprowadzono w 2 letnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej.

Oszacowanie wydatków związanych z refundacją leków Otezla przeprowadzono dla porównania leczenia sekwencyjnego z wykorzystaniem apremilastu (scenariusz nowy) względem leczenia sekwencyjnego bez apremilastu w aktywnym ŁZS (scenariusz istniejący).

Wyniki analizy inkrementalnej w wariancie najbardziej prawdopodobnym przeprowadzonym z perspektywy płatnika publicznego wskazują, że objęcie refundacją leku Otezla w ramach kategorii leków dostępnych na receptę, spowoduje zmianę kosztów całkowitych podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w wysokości:

- -136,26 tys. zł ██████████ zł z RSS) w I roku;
- +117,52 tys. zł ██████████ zł z RSS) w II roku.

Wyniki analizy inkrementalnej w wariancie najbardziej prawdopodobnym przeprowadzonym z perspektywy wspólnej wskazują, że objęcie refundacją leku Otezla w ramach kategorii leków dostępnych na receptę,

spowoduje zmianę kosztów całkowitych podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w wysokości:

- -133,79 tys. zł [redacted] zł z RSS) w I roku;
- +122,93 tys. zł [redacted] zł z RSS) w II roku.

Znaczny wzrost kosztów w II roku horyzontu czasowego w scenariuszu istniejącym i nowym, wynika z konstrukcji modelu, zakładającego stopniowe włączanie pacjentów do terapii i kumulacje związanych z tym kosztów.

Uzyskane oszczędności spowodowane są wprowadzeniem apremilastu do sekwencji leczenia pacjentów z ŁZS i wynikających z tego różnic dotyczących kosztów zastosowania leczenia biologicznego i BSC w scenariuszu nowym i istniejącym. W analizie przyjęto założenie, że w scenariuszu nowym 50% chorych z populacji docelowej rozpocznie przed leczeniem biologicznym terapię z wykorzystaniem apremilastu, a pozostałe 50% wejdzie od razu na ścieżkę leczenia biologicznego, natomiast w scenariuszu istniejącym leczenie biologiczne stosowane będzie przez 100% pacjentów. W związku z powyższym, część kosztów stosowania leczenia biologicznego w scenariuszu nowym ponoszona będzie poza analizowanym horyzontem czasowym. Należy zatem podkreślić, że uzyskane oszczędności związane są z krótkim okresem horyzontu czasowego przyjętego przez wnioskodawcę. W dłuższym horyzoncie czasowym, refundacja dodatkowego preparatu w sekwencji leczenia ŁZS związana będzie z ponoszeniem przez płatnika publicznego dodatkowych kosztów.

Przedstawione wyniki analizy wpływu na budżet należy interpretować biorąc pod uwagę ograniczenia związane z oszacowaniem populacji docelowej na podstawie liczby pacjentów kwalifikujących się do leczenia biologicznego, wpływające na zaniżenie liczby pacjentów stosujących apremilast. Zidentyfikowane ograniczenia przedstawione w rozdziale 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy.

Biorąc pod uwagę ograniczenia odnoszące się do liczebności populacji docelowej oraz możliwość stosowania apremilastu w ramach refundacji otwartej, co może przełożyć się na brak kontroli preskrypcji leku, należałoby rozważyć finansowanie apremilastu w ramach programu lekowego.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 07.10.2016. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 rekomendację pozytywną (SMC 2015), 1 pozytywną warunkową (CADTH 2015), 3 negatywne (NHS PMAPC 2016, NICE 2015, NCPE 2016) oraz 1 rekomendację, która w swojej treści pozytywnie odnosiła się do produktu leczniczego Otezla w skojarzeniu z przeciwreumatycznymi LMPCh w leczeniu dorosłych chorych na ŁZS, natomiast negatywnie do produktu leczniczego Otezla stosowanego w ramach monoterapii. Przedstawiono również dokument IQWIG 2015, w którym oceniono możliwość uzyskania dodatkowych korzyści ze stosowania apremilastu u pacjentów z ŁZS. Powodem negatywnych decyzji refundacyjnych był brak dowodów naukowych potwierdzających korzyści ze stosowania apremilastu w populacji docelowej oraz nieefektywność kosztowa.

13. Źródła

Badania pierwotne	
PALACE 1	Kavanaugh A., Mease P.J., Gomez-Reino J.J. i in., Treatment of psoriatic arthritis in a phase 3 randomised, placebo-controlled trial with apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, <i>Ann Rheum Dis.</i> 2014, 73(6):1020-1026
	Kavanaugh A., Adebajo A.O., Gladman D.D. i in., Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, is associated with long-term (104-week) improvements in patients with psoriatic arthritis: Results from a phase 3, randomized, controlled trial, <i>Arthritis and Rheumatology</i> . Conference: 2014 ACR/ARHP Annual Meeting Boston, MA United States. Conference Start: 20141114 Conference End: 20141119. Conference 2014, 66 (pp S702-S703)
	Kavanaugh A, Mease PJ, Gomez-Reino JJ i in., Longterm (52-week) results of a phase III randomized, controlled trial of apremilast in patients with psoriatic arthritis, <i>J Rheumatol.</i> 2015, Mar 42(3): 479-488
	Zhang F., Clancy Z., Li S. i in., Long-term impact of apremilast on physical function in patients with psoriatic arthritis using the Haq-Di assessment, <i>Annals of the Rheumatic Diseases</i> . Conference: Annual European Congress of Rheumatology of the European League Against Rheumatism, EULAR 2015 Rome Italy. Conference Start: 20150610 Conference End: 20150613. Conference Publication: (var.pagings). 74 (pp 1168), 2015
PALACE 2	Cutolo M., Myerson G.E., Fleischmann R.M. i in., Long-term (52-week) results of a phase 3, randomized, controlled trial of apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with psoriatic arthritis (PALACE 2), <i>Arthritis and Rheumatism</i> . Conference: American College of Rheumatology/Association of Rheumatology Health Professionals Annual Scientific Meeting, ACR/ARHP 2013 San Diego, CA United States. Conference Start: 20131025 Conference End: 20131030. Conference 2013, 65 (pp S346-S347)
PALACE 3	Edwards C., Blanco F., Crowley J. i in., Disease activity and safety during long-term (104-week) treatment with apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with psoriatic arthritis: Results from a phase III, randomized, controlled trial and open-label extension (palace 3), <i>Annals of the Rheumatic Diseases</i> . Conference: Annual European Congress of Rheumatology of the European League Against Rheumatism, EULAR 2015 Rome Italy. Conference Start: 20150610 Conference End: 20150613. Conference 2015, 74 (pp 348-349). Date of Publication: June 2015
	Edwards C.J., Blanco F.J., Crowley J. i in., Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with psoriatic arthritis and current skin involvement: a phase III, randomised, controlled trial (PALACE 3), <i>Ann Rheum Dis.</i> 2016, 2016;0:1–9.
	Birbara C., Blanco F.J., Crowley J.J. i in., Efficacy of apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, on physical function and pain in patients with psoriatic arthritis, including current skin involvement: Results of a phase 3, randomized, controlled trial, <i>Annals of the Rheumatic Diseases</i> . Conference: Annual European Congress of Rheumatology of the European League Against Rheumatism, EULAR 2013 Madrid Spain. Conference Start: 20130612 Conference End: 20130615. Conference 2013, 72 (no pagination)
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
EULAR 2015	European League Against Rheumatism, European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update, 2015
GRAPPA 2015	Coates L.C., Kavanaugh A., Mease P.J., i in., Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis, Treatment Recommendations for Psoriatic Arthritis 2015
BSR,BHPR 2012	The British Society for Rheumatology, British Health Professionals in Rheumatology, The 2012 BSR and BHPR guideline for the treatment of psoriatic arthritis with biologics, 2012
NHS 2016	NHS Pan Mersey Area Prescribing Committee, APREMILAST tablets (Otezla®▼) for active psoriatic arthritis, 2016
CADTH 2015	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH Canadian Drug Expert Review Committee final recommendation, Apremilast (Otezla — Celgene) Indication: Psoriatic Arthritis, 2015, 1-7
HAS 2015	Haute Autorité de Santé, COMMISSION DE LA TRANSPARENCE, Aprémilast, 2015, 1-26
NICE 2015	National Institute for Health and Care Excellence, Apremilast for treating active psoriatic arthritis, Technology appraisal guidance, 2015: 1-50
SMC 2015	Scottish Medicines Consortium, Apremilast 10mg, 20mg, 30mg tablets (Otezla®) SMC No. (1053/15), 2015: 1-11
IQWiG 2015	Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG), Apremilast – Benefit assessment according to §35a Social Code Book V1, IQWiG Reports – Commission No. A15-09, 2015
Pozostałe publikacje	
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego Otezla®
ADR 2015	ADR Reports, https://bi.ema.europa.eu/analyticsSOAP/saw.dll?PortalPages
FDA 2015	FDA 2015, http://www.otezla.com/otezla-prescribing-information.pdf
Analiza ekonomiczna	
Rodgers 2011	Rodgers M., Epstein D., Bojke L., i in., Etanercept, infliximab and adalimumab for the treatment of psoriatic arthritis: a systematic review and economic evaluation. <i>Health Technol Assess</i> 2011; 15 (10).

14. Załączniki

- Załącznik 1. Analiza problemu decyzyjnego i analiza kliniczna dla leku Otezla (apremilast) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych na aktywne łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS), Wersja 1.2, ██████████, Warszawa, 31 maja 2016 r.
- Załącznik 2. Analiza ekonomiczna dla leku Otezla (apremilast) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych na aktywne łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS), Wersja 1.2, ██████████, Warszawa, 31 maja 2016 r.
- Załącznik 3. Analiza wpływu na system ochrony dla leku Otezla (apremilast) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych na aktywne łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS), Wersja 1.2, ██████████, Warszawa, 31 maja 2016 r.
- Załącznik 4. Strategia wyszukiwania
- Załącznik 5. Wykaz leków refundowanych we wnioskowanym wskazaniu

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Methotrexatum	Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 20 mg/ml	1 amp.-strz.a 0,375 ml	5907626701852	20,13	21,14	26,81	26,81	ryczałt	3,2
Methotrexatum	Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 20 mg/ml	4 amp.-strz.a 0,375 ml	5907626701869	80,63	84,66	97,39	97,39	ryczałt	3,2
Methotrexatum	Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 20 mg/ml	1 amp.-strz.a 0,5 ml	5907626701913	26,89	28,23	34,96	34,96	ryczałt	3,2
Methotrexatum	Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 20 mg/ml	4 amp.-strz.a 0,5 ml	5907626701920	107,51	112,89	127,03	127,03	ryczałt	3,2
Methotrexatum	Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 20 mg/ml	1 amp.-strz.a 0,75 ml	5907626702033	40,33	42,35	51,08	51,08	ryczałt	3,2
Methotrexatum	Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 20 mg/ml	4 amp.-strz.a 0,75 ml	5907626702040	161,28	169,34	186,07	186,07	ryczałt	3,2
Methotrexatum	Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 20 mg/ml	1 amp.-strz.a 1 ml	5909990735235	53,77	56,46	66,6	66,6	ryczałt	3,2
Methotrexatum	Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 20 mg/ml	4 amp.-strz.a 1 ml	5909990735242	215,04	225,79	243,92	243,92	ryczałt	3,41
Methotrexatum	Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 20 mg/ml	1 amp.-strz.a 1,25 ml	5909990735266	67,23	70,59	82,13	82,13	ryczałt	3,2
Methotrexatum	Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 20 mg/ml	4 amp.-strz.a 1,25 ml	5909990735273	268,79	282,23	301,78	301,78	ryczałt	4,27

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
	mg/ml								
Methotrexatum	Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 20 mg/ml	1 amp.-strz.a 1,5 ml	5909990735297	80,67	84,7	97,43	97,43	ryczałt	3,2
Methotrexatum	Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 20 mg/ml	4 amp.-strz.a 1,5 ml	5909990735303	322,55	338,68	359,63	359,63	ryczałt	5,12
Methotrexatum	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,15 ml	5909990791286	241,56	253,64	272,48	272,48	ryczałt	3,84
Methotrexatum	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,2 ml	5909990791347	322,08	338,18	359,13	359,13	ryczałt	5,12
Methotrexatum	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,3 ml	5909990791392	483,12	507,28	532,46	532,46	ryczałt	7,68
Methotrexatum	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,4 ml	5909990791477	644,16	676,37	705,78	705,78	ryczałt	10,24
Methotrexatum	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,5 ml	5909990791521	805,2	845,46	879,1	879,1	ryczałt	12,8
Methotrexatum	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,25 ml	5909990922741	402,85	422,99	446,06	446,06	ryczałt	6,4
Methotrexatum	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,35 ml	5909990922758	564	592,2	619,49	619,49	ryczałt	8,96
Methotrexatum	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,45 ml	5909990922765	725,13	761,39	792,91	792,91	ryczałt	11,52
Methotrexatum	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,55 ml	5909990922772	886,27	930,58	966,33	966,33	ryczałt	14,08
Methotrexatum	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,6 ml	5909990928125	966,24	1014,55	1052,41	1052,41	ryczałt	15,36
Methotrexatum	Methotrexat-Ebewe, tabl., 2,5 mg	50 szt.	5909990453726	8,09	8,49	11,54	11,54	ryczałt	5,33
Methotrexatum	Methotrexat-Ebewe, tabl., 5 mg	50 szt.	5909990453825	16,18	16,99	21,89	21,89	ryczałt	10,67
Methotrexatum	Methotrexat-Ebewe, tabl., 10 mg	50 szt.	5909990453924	32,36	33,98	41,57	41,57	ryczałt	21,33
Methotrexatum	Metotab, tabl., 2,5	100 tabl.	5909991064228	15,76	16,55	21,45	21,45	ryczałt	10,67

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
	mg								
Methotrexatum	Metotab, tabl., 7,5 mg	100 tabl.	5909991064266	47,27	49,63	59,22	59,22	ryczałt	32
Methotrexatum	Metotab, tabl., 10 mg	100 tabl.	5909991064303	63,03	66,18	77,47	77,47	ryczałt	42,67
Methotrexatum	Namaxir, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 7,5 mg	4 amp.-strz.	5909991252700	79,92	83,92	96,65	96,65	ryczałt	3,2
Methotrexatum	Namaxir, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 10 mg	4 amp.-strz.	5909991252724	106,92	112,27	126,41	126,41	ryczałt	3,2
Methotrexatum	Namaxir, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 15 mg	4 amp.-strz.	5909991252762	161,04	169,09	185,81	185,81	ryczałt	3,2
Methotrexatum	Namaxir, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg	4 amp.-strz.	5909991252809	214,71	225,45	243,59	243,59	ryczałt	3,41
Methotrexatum	Namaxir, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 25 mg	4 amp.-strz.	5909991252847	268,4	281,82	301,37	301,37	ryczałt	4,27
Methotrexatum	Namaxir, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 30 mg	4 amp.-strz.	5909991252885	322,08	338,18	359,13	359,13	ryczałt	5,12
Methotrexatum	Trexan, tabl., 2,5 mg	100 szt. (but.)	5909990111619	16,19	17	21,9	21,9	ryczałt	10,67
Methotrexatum	Trexan, tabl., 10 mg	100 szt. (1 poj.po 100 szt)	5909990730346	64,8	68,04	79,33	79,33	ryczałt	42,67
Prednisolonum	Encortolon, tabl., 5 mg	20 szt.	5909990170715	9,72	10,21	13,75	13,75	ryczałt	3,2
Prednisonum	Encorton, tabl., 1 mg	20 szt.	5909990170616	7,56	7,94	8,32	1,18	ryczałt	8,32
Prednisonum	Encorton, tabl., 5 mg	20 szt.	5909990297016	9,72	10,21	12,09	5,92	ryczałt	9,37
Prednisonum	Encorton, tabl., 10 mg	20 szt.	5909990405329	16,2	17,01	20,34	11,84	ryczałt	11,7
Prednisonum	Encorton, tabl., 20 mg	20 szt.	5909990405428	21,6	22,68	27,95	23,68	ryczałt	8,54
Prednisonum	Encorton, tabl., 5 mg	100 szt.	5909990641192	22,45	23,57	29,6	29,6	ryczałt	5,33